

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. O. HAKENBERG

# FAKTOREN FÜR EINE VERZÖGERTE TRANSPLANTAT- FUNKTION NACH NIERENTRANSPLANTATION

DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

VERONICA VIKTORIA SABINE ALBRECHT

GEB. AM 16.06.1986 IN BERLIN-REINICKENDORF

ROSTOCK 2017

## 1. Einleitung

### **Gutachter:**

Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Universitätsmedizin Rostock, Urologische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Steffen Mitzner, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin, Sektion Nephrologie

Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara, Universitätsmedizin Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie

Jahr der Einreichung: 2017

Jahr der Verteidigung: 2018

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1. Geschichte der Nierentransplantation .....	5
1.2. Indikationen und Kontraindikationen zur Nierentransplantation .....	7
1.3. Zuteilung der Spenderorgane (Allokation) .....	9
1.4. Verzögerte Transplantatfunktion (Delayed Graft Function) .....	9
1.5. Abstoßungsreaktionen.....	10
<b>2. Grundlagen.....</b>	<b>12</b>
2.1. Nierentransplantation .....	12
2.1.1. Operative Technik .....	12
2.1.2. Postoperative Komplikationen.....	13
2.2. Immunologische Faktoren .....	15
2.2.1. Immunsuppression.....	16
<b>3. Fragestellung und Zielsetzung.....</b>	<b>19</b>
<b>4. Patienten und Methoden .....</b>	<b>20</b>
4.1. Patientenkollektiv .....	20
4.2. Die Nierentransplantations-Datenbank.....	22
3.3. Statistik.....	23
4.3.1. Statistische Funktionen zur Auswertung der Daten .....	23
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
5.1. Beschreibung der Studienpopulation .....	25
5.2. Allgemeine Daten.....	26
5.3. Lebendspende oder Kadaverspende .....	30
5.4. Wartezeit .....	31

## 1. Einleitung

5.5. Kalte Ischämiezeit .....	32
5.6. CMV-Status Empfänger und Spender .....	34
5.7. HLA-Mismatch.....	35
5.8. Kreatininkonzentration .....	37
5.9. Revisionsoperationen und postoperative Biopsien.....	41
5.10. Immunsuppressiva .....	44
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>48</b>
6.1. Alter und Geschlecht.....	49
6.2. Lebendspende oder Kadaverspende .....	50
6.3. Wartezeit .....	51
6.4. Kalte Ischämiezeit .....	51
6.5. HLA-Mismatch.....	51
6.6. Kreatininkonzentration .....	53
6.7. Revisionsoperationen und postoperative Biopsien.....	53
6.8. Immunsuppression .....	54
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>58</b>
8.1. Abkürzungsverzeichnis .....	58
8.2. Abbildungsverzeichnis .....	60
8.5. Lebenslauf.....	63
8.6. Danksagung.....	65
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>

## 1. Einleitung

# 1. Einleitung

### 1.1. Geschichte der Nierentransplantation

Schon seit Jahrhunderten faszinierte der Gedanke Organe, transplantiert zu können. Mit Entwicklung der Anästhesie und Fortschritten in der Chirurgie wurden seit dem 20. Jahrhundert Versuche unternommen verschiedene Organe zu transplantiert. Allerdings gab es zu dieser Zeit noch kein Verständnis für die Immunologie bei Allo- und Xenotransplantationen, so dass die meisten Versuche scheiterten (Unger, 1910) (Calne, 2005). Der französische Chirurg, Anatom und Biologe Alexis Carrel entwickelte Anfang des 20. Jahrhunderts moderne Methoden zur Anastomisierung von Blutgefäßen bei Transplantationen in Tierversuchen. Er erhielt 1912 den Nobelpreis für Medizin als Anerkennung für seine Arbeiten über die Gefäßnaht, sowie über Gefäß- und Organtransplantationen (Dente & Feliciano, 2005).

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation wurde im Jahr 1954 in Boston, Massachusetts durchgeführt. Der plastische Chirurg und Urologe Joseph E. Murray führte an monozygoten Zwillingen eine syngene Nierentransplantation ohne Probleme einer Abstoßungsreaktion durch. Der Patient überlebte 9 Jahre (Merrill, Murray, Harrison, & Guild, 1984). 1962 gelang Murray die erste erfolgreiche Nierentransplantation bei nicht genetisch verwandten Personen unter Verwendung des Immunsuppressivums Azathioprin. Dies brachte ihm 1990 den Nobelpreis für Medizin (Watts, 2011).

In Deutschland wurde im Jahr 1963 die erste erfolgreiche Nierentransplantation von dem Chirurgen Wilhelm Borsig und dem Urologen Reinhard Nagel in Berlin durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016).

In den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die extrakorporale Hämodialyse durch den Gießener Internisten Georg Haas entwickelt (Enke, 2007). Sie ermöglichte das Überleben von terminal niereninsuffizienten Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten. Aktuell werden in Deutschland ca. 70.000 Patienten langfristig dialysiert (DGfN Das Nierenportal, 2016).

Längerfristige Erfolge bei allogener Transplantation konnten mit Kenntnis der Leukozytenantigenen, die erstmals 1957 durch Jean Dausset beschrieben wurden, erzielt werden (Dausset, 1980). Diese Antigene wurden später als HLA-Antigene bezeichnet und spielen heute eine große Rolle als Major-Histocompatibility-Complex (MHC). Seit den 60er Jahren wird die HLA-Gewebetypisierung routinemäßig durchgeführt (Calne, 2005). Durch die ständige Verbesserung auf den Gebieten der Immunologie mit Histokompatibilitätstestung und immunsuppressiver Therapie, Organkonservierung und chirurgischer Technik können mittlerweile Transplantate eine Funktionsdauer von mehreren Jahrzehnten erreichen. Nichtsdestotrotz sind die Kontrolle der immunologischen Faktoren und die damit verbundenen Rejektionen von großer Bedeutung für den Erfolg der Transplantation und das Transplantatüberlebens. Spender und Empfänger sollten sich aus immunologischer Sicht möglichst ähneln, so dass das Abgleichen der Blutgruppe und die Typisierung der HLA-Gene heutzutage zur Routine vor Transplantation gehört (Colvin, 2007) .

## 1. Einleitung

Die Nierentransplantation hat sich zu einem etablierten Therapieverfahren bei der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz entwickelt. Das größte Problem dabei ist, dass es seit Jahren ein abnehmendes Angebot an Spenderorganen gibt. Durch den Organspende-Skandal im Sommer 2012 in Deutschland wurde das Problem noch verschärft. An der Universitätsklinik Göttingen soll ein Chirurg medizinische Daten manipuliert haben, damit seine Patienten bei der Vergabe von Spenderorganen bevorzugt werden. Aktuell befinden sich deutschlandweit ca. 10.400 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Nierentransplantation (Eurotransplant Germany, 2016). Zum einen sind eine mangelnde Spendebereitschaft festzustellen und zum anderen die steigende Zahl von Patienten, die eine Zweit- beziehungsweise Mehrtransplantation benötigen (Frei & Schindler, 1995).

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 1.827 Kadaver-Nierentransplantationen durchgeführt (Eurotransplant Germany, 2016).

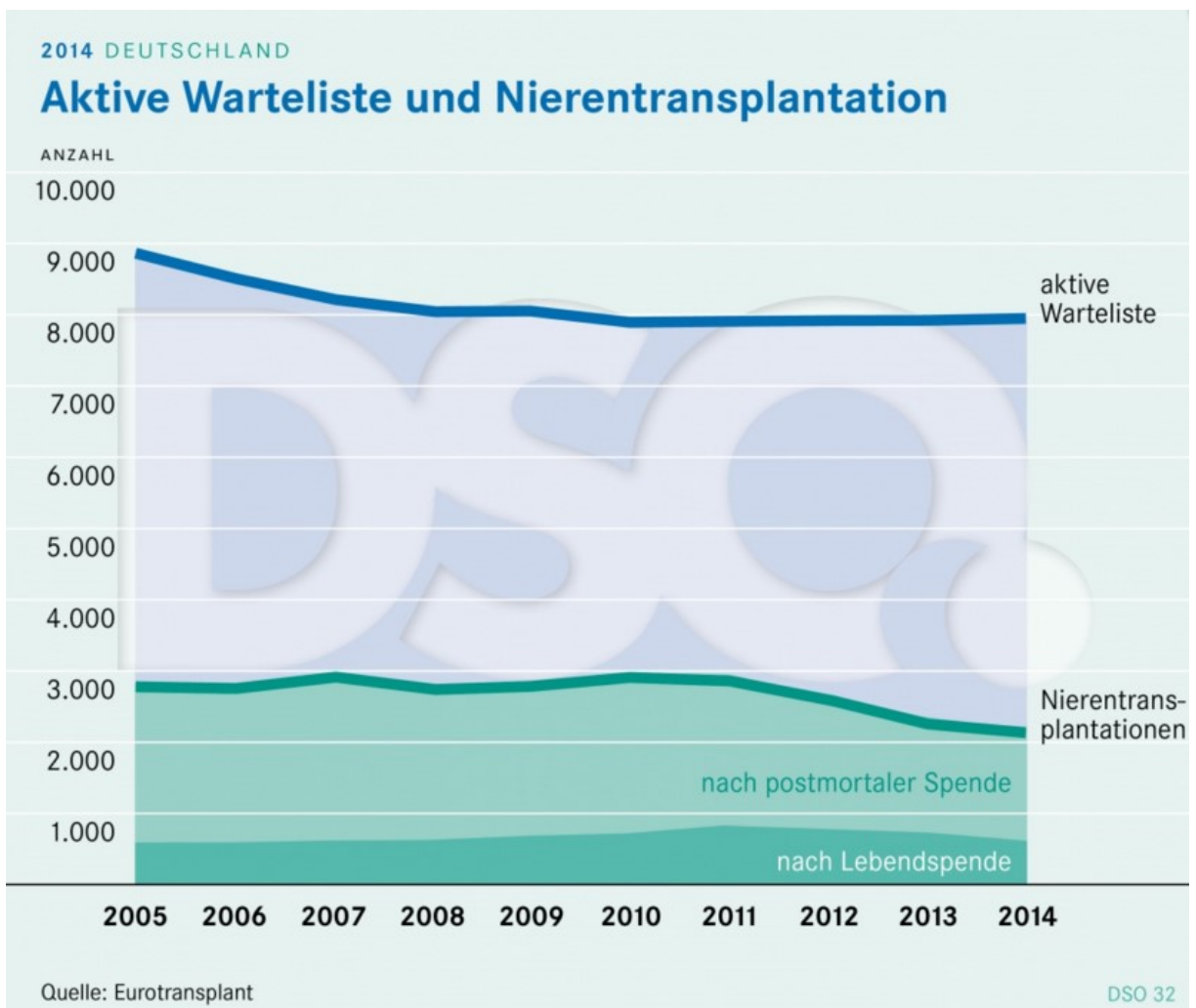


Abbildung 1: Diskrepanz Angebot und Nachfrage (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016)

## 1. Einleitung

### 1.2. Indikationen und Kontraindikationen zur Nierentransplantation

Die Indikation zur Nierentransplantation und die Aufnahme in die Warteliste ist das nicht rückbildungsfähige terminale Nierenversagen, welches zum Erhalt des Lebens eine Dialysebehandlung erfordert oder in Kürze erforderlich machen wird. Letztes gilt vor allem bei Kindern, chronischem Transplantatversagen nach bereits erfolgter Transplantation und bei Lebendnierenspenden. Die Dialysebehandlung ist in Kürze erforderlich, wenn bereits technische Vorbereitungen für diese getroffen werden mussten (z.B. das Anlegen eines Shunts) (Richtlinien zur Organtransplantation, 2013). Die Dialyse kann die fehlende Nierenfunktion nur partiell ersetzen, so dass es zum Auftreten von Folgeerkrankungen wie der renalen Anämie oder dem sekundären Hyperparathyreoidismus kommen kann.

Da die Lebensqualität und auch die Überlebenschancen nach erfolgter Nierentransplantation besser sind als unter Dialysebehandlung, versucht man frühestmöglich nach Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz zu transplantieren (Maglakelidze & et al., 2011) (Giessing, et al., 2004).

Bei Patienten mit Nierenversagen auf der Warteliste für ein neues Organ ist das Gesamtüberleben derer besser, die eine Transplantation erhielten. Eine Nierentransplantation bietet zudem eine Lebensverlängerung von ca. zehn Jahren (Wolfe, et al., 1999). In dieser Studie war die Langzeitmortalität von transplantierten Patienten nach drei bis vier Jahren 48 bis 82 Prozent niedriger, als bei den Patienten, die noch auf der Warteliste waren. Darunter profitierten am meisten weiße Patienten im Alter von 20 bis 39 Jahren und jüngere Patienten mit Diabetes (Wolfe, et al., 1999). Die Mortalität der transplantierten Patienten war dabei interessanterweise in den ersten 106 Tagen nach Transplantation höher, als bei den Patienten, die dialysiert wurden. Die Autoren führten dies auf postoperative Komplikationen zurück. 10 Monate nach Transplantation sank die Komplikationsrate und die Gesamtüberlebensrate stieg in der Gruppe der nierentransplantierten Patienten. Abbildung 2 zeigt das relative Todesrisiko von 23.275 Empfängern nach ihrer ersten Nierentransplantation.

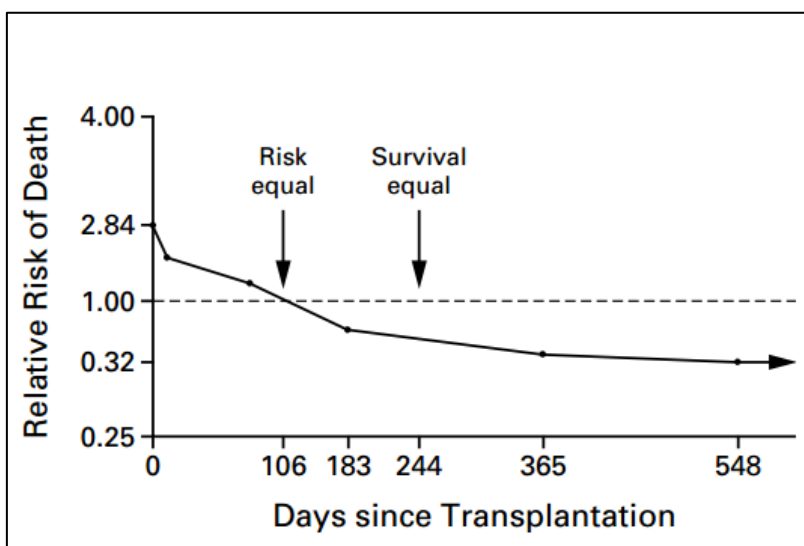


Abbildung 2: Relatives Todesrisiko nach einer ersten postmortalen Nierenspende (Wolfe, et al., 1999)

## 1. Einleitung

Nach Transplantatversagen und erneuter Nierentransplantation ist die Mortalität trotzdem geringer gegenüber den Patienten auf der Warteliste mit Nierenersatztherapie (Rao, Schaubel, Wei, & Fenton, 2006).

Die drei häufigsten Diagnosen, die 2014 in Deutschland zu einer Nierentransplantation führten, waren die zystische Nierenkrankheit, das chronische nephritische Syndrom und die chronische Glomerulonephritis. Die übrigen Indikationen sind in Tabelle 1 aufgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016).

ICD-10 Code	Diagnose	Patienten	in %
Q61	Zystische Nierenkrankheit	432	20,7%
N03	Chronisches nephritisches Syndrom	412	19,7%
N18	Chronische Nierenkrankheit	358	17,1%
E10	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 1 Diabetes)	269	12,9%
I12	Hypertensive Nierenkrankheit	225	10,8%
N04	Nephrotisches Syndrom	132	6,3%
N28	Sonstige Krankheit der Niere und des Ureters, andernorts nicht klassifiziert	96	4,6%
N11	Chronische tubulointestitielle Nephritis	79	3,8%
N01	Rapid-progressives nephritisches Syndrom	43	2,1%
E11	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2 Diabetes)	42	2,0%
		<b>2088</b>	

*Tabelle 1: Die häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen als Ursache für eine Nierentransplantation 2014 (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016)*

Kontraindikationen für eine Nierentransplantation sind:

- akute oder chronische Infektionskrankheiten
- nicht kurativ behandelte maligne Tumorerkrankungen, soweit sie nicht Grund für die Transplantation sind
- schwerwiegende zusätzliche Erkrankungen (z.B. kardiale, respiratorische oder vaskuläre Begleiterkrankungen)
- ungenügende Compliance des Patienten
- vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme (z.B. ausgeprägte arteriosklerotische Gefäßveränderungen, insbesondere der Beckengefäße)

Diese Krankheitsbilder können ein Risiko für Komplikationen und frühes Transplantatversagen darstellen. Bei der Beurteilung der Indikationen und Kontraindikationen sollte stets der physische und psychische Gesamtstatus des Patienten betrachtet werden (Nelson, 1998) (Richtlinien zur Organtransplantation, 2013).



## 1. Einleitung

### 1.3. Zuteilung der Spenderorgane (Allokation)

Um ein passendes Organ zu finden, ist es sinnvoll, einen möglichst großen Pool an Spenderorganen zur Verfügung zu haben. Um dies zu gewährleisten, hat sich eine länderübergreifende Zusammenarbeit etabliert. Die Zuteilung der Organe in Deutschland, Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien wird durch das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) durchgeführt. Berücksichtigt bei der Verteilung werden die Dringlichkeit, HLA-Kompatibilität, Mismatch Wahrscheinlichkeit, Blutgruppe, Wartezeit, Distanz zum Empfänger und eine internationale Balance. Diese Faktoren werden von ETKAS in ein Punktesystem zusammengeführt und bilden die Basis für die Empfängerlisten (Mayer & Persijn, 2006). Ein Nachteil dieser länderübergreifenden Zusammenarbeit sind die unter Umständen langen Transportzeiten. Diese Zeit versucht man durch strukturiertes Arbeiten zu minimieren, um den Schaden des nicht perfundierten Transplantats gering zu halten.

Zusätzlich bietet Eurotransplant ein Programm für ältere Patienten. Es heißt Eurotransplant Senior Programm (ESP) und war auch unter dem Namen „Old-for-old-Programm“ bekannt. Im ESP werden über die Eurotransplant Warteliste Nieren von Spendern die älter als 65 Jahre sind an Empfänger vermittelt, die auch älter als 65 Jahre sind. Voraussetzungen sind Blutgruppenkompatibilität, Spender- und Empfängeralter größer oder gleich 65 Jahre, Prozent präformierter Antikörper unter 5% und keine vorherige Transplantation (Bentas & et al., 2008) (Giessing & al., 2003) Da nach wie vor eine hohe Diskrepanz zwischen Organangebot und Organbedarf besteht und die Zahl älterer dialysepflichtiger Patienten steigt, stellt dieses Programm eine gute Alternative dar.

### 1.4. Verzögerte Transplantatfunktion (Delayed Graft Function)

Der Begriff „Verzögerte Transplantatfunktion“ (DGF) ist eine Form des akuten Nierenversagens nach Transplantation mit resultierender Oligurie und verzögertem Abfall der Kreatininkonzentration im Serum (Perico, Cattaneo, & et al., 2004). Es ist eine häufige Komplikation, die in den ersten Tagen postoperativ auftritt welches nicht gleichzusetzen ist mit einer akuten Abstoßungsreaktion (siehe Punkt 1.5.).

In der Literatur gibt es noch keine klare Definition, sondern mehr als 15 verschiedene Definitionen für eine verzögerte Transplantatfunktion. Man unterscheidet zwischen der Notwendigkeit von Post-Transplantations-Dialysen, dem Serum-Kreatinin-Wert in den ersten Tagen nach Transplantation, der Urinproduktion oder einer Kombination aus allen. Am geläufigsten wird die späte Transplantatfunktion definiert als Notwendigkeit von Dialysen bis zu sieben Tagen nach Nierentransplantation (Halloran & Hunsicker, 2001) (Perico, Cattaneo, & et al., 2004). Trotz guter Transplantatfunktion können Patienten auch aus anderen Gründen eine Dialyse benötigen, zum Beispiel wegen eines zu hohen Kaliumwertes oder einer zu starken Volumenbelastung. Diese fallen dann auch unter diese Definition. In ihrer Arbeit weisen Yarlagadda et al. auf die Notwendigkeit einer exakten allgemein gültigen Definition der verzögerten Transplantatfunktion hin (Yarlagadda, Coca, & et al., 2008). Für diese Arbeit wurde die Definition über die postoperative Dialyse dennoch gewählt.

## 1. Einleitung

In der Mehrzahl der Fälle der DGF zeigt sich das histologische Bild einer akuten Tubulusnekrose (ATN). Die ATN ähnelt dabei einer ATN bei nicht transplantierten Nieren. Sie zeigt allerdings mehr tubuläre Zylinder, weniger differenzierte Tubuli und mehr Kalziumoxalatkristalle (Solez & Olsen, 1991).

Die verzögerte Transplantatfunktion ist mit einer erhöhten Inzidenz akuter Rejektion assoziiert. Das kombinierte Auftreten einer DGF und einer akuten Abstoßung hat eine schlechtere Transplantatüberlebensrate (Ojo, Wolfe, Held, Port, & Schmouder, 1997) (Boom, Mallat, de Fijter, Zwinderman, & Paul, 2000). Das mit einer DGF verbundene Risiko eines Transplantatversagens ist ein Jahr nach Transplantation und bei Patienten mit akuter Abstoßungsreaktion am größten (Gill, Dong, Rose, & Gill, 2016).

Die Inzidenz einer DGF variiert stark in der Literatur. Nicht alleine durch die verschiedenen Definitionen, sondern auch durch verschiedene Annahmekriterien für Spenderorgane in den unterschiedlichen Transplantationszentren. Sie reicht von 15-25% bei Peeters et al. bis ca. 30% bei Sola et al. (Peeters, Terry, Vanholder, & Lameire, 2004) (Sola, Alarcon, Jimenez, & Osuna, 2004).

### 1.5. Abstoßungsreaktionen

Man unterscheidet klinisch vier Formen der Abstoßungsreaktionen: die hyperakute, die akzelerierte, die akute und die chronische Rejektion (Volk, 1997) (Toledo-Pereyra, 1988).

Die **hyperakute Rejektion** ist eine Reaktion des Komplementsystems. Es handelt sich um eine humorale Abstoßung durch bereits existierende Antikörper im Empfänger. Sie geschieht innerhalb kürzester Zeit nach Transplantation (oft nur Sekunden bis Minuten) und führt in der Regel zur raschen Transplantatexplantation (Huland & Klosterhalfen, 1982) (Demirhan, Karakayali, Turan, Gungen, & Bilgin, 1998). Es kommt zu einer Reaktion zwischen präformierten Antikörpern und dem Endothel mit Aktivierung der Komplement-Kaskade. Daraus resultiert eine Koagulation im Blutkreislauf mit nachfolgender Ischämie (Platt & Bach, 1991).

Die innerhalb von Stunden bis Tagen auftretende **akzelerierte Rejektion** ist eine humorale Abstoßung mit zellulärer Komponente. Sie ist B- und T-Zell vermittelt und resultiert aus einer wiederholten Immunreaktion gegen spenderspezifische Antigene (Huland & Klosterhalfen, 1982) (Chapman, Taylor, Ting, & Morris, 1986).

Bei der **akuten Rejektion** handelt es sich um eine zelluläre Reaktion mit humoraler Komponente und ist in erster Linie T-Zell vermittelt. Sie beginnt innerhalb von Tagen bis Wochen nach Transplantation und stellt die häufigste Form der Abstoßungsreaktionen dar. Bei rechtzeitiger Diagnose und Therapie ist sie bei ca. 80% teilweise reversibel (Dreikorn, 1986). Bei der akuten Abstoßung kommt es zu einer komplexen Immunantwort, die durch die transplantierte Niere eines genetisch differenten Spenders induziert wird (Azuma, Paul, & Tilney, 1996).

## 1. Einleitung

Die **chronische Rejektion** ist ein langsam fortschreitender Prozess und entwickelt sich über Monate bis Jahre. Es kommt durch eine Vielzahl von immunologischen und nicht-immunologischen Faktoren zu einer progressiven Schädigung luminärer Strukturen (Tullius & Tilney, 1995). Die irreversible Destruktion führt schließlich zum Verlust der Transplantatfunktion. Morphologisch ist eine chronische Abstoßungsreaktion gekennzeichnet durch Arteriosklerose, Nephrosklerose, Glomerulonephritis und interstitielle Fibrose (Paczek, et al., 1996).

## 2. Grundlagen

## 2. Grundlagen

### 2.1. Nierentransplantation

Die Nierentransplantation kann durch eine Lebendspende oder durch eine Kadaverspende durchgeführt werden. 2014 wurden in Deutschland 2.126 Nieren transplantiert. Davon waren ca. 29% Lebendspenden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016). Beide Verfahren haben ethische, juristische und soziale Aspekte, welche vor einer Transplantation genau geklärt werden müssen, um die Rechte und die Gesundheit vom Empfänger und Spender zu wahren (Angstwurm & Land, 1988).

Nach der Transplantatentnahme ist die Ischämiezeit des Organs zu beachten. Sie ist ein wichtiger nicht – immunologischer Faktor, welcher die Transplantatfunktion beeinflusst und ist definiert als pathologisch verminderte oder aufgehobene Durchblutung eines Organs infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr (Pauer, Schabel, & Anger, November 1979). Man unterscheidet zwischen warmer Ischämiezeit (WIZ) und kalter Ischämiezeit (KIZ). Die WIZ ist der Zeitpunkt von der Unterbrechung der Nierenperfusion im Spenderkörper bis zum Beginn der Kälteperfusion der Niere. Die KIZ ist der Zeitraum der Kälteperfusion bis zur Anastomisierung des Transplantats im Empfänger. Die optimale Temperatur für die KIZ liegt zwischen +4°C bis +8°C (van der Vliet & Warlé, 2013) (Pabisiak, Romanowski, & et al., 2003).

#### 2.1.1. Operative Technik

Bei der Nierentransplantation werden üblicherweise die Eigennieren in situ belassen. Eine Nephrektomie erfolgt nur aus bestimmten Gründen, wie zum Beispiel einer renalen Hypertonie, akuten Infektionen oder einer ausgeprägten Organvergrößerung (z.B. polyzystische Nierenerkrankheiten) (Gabow, 1993).

Die Transplantation der Niere erfolgt heterotop extraperitoneal. Dabei wird die Region der rechten oder linken Fossa iliaca favorisiert. Der Zugang erfolgt über eine laterale, bogenförmige Inzision im Unterbauch in der Regio inguinalis. Die Gefäßanastomosen werden mit End-zu-Seit-Techniken durchgeführt. Zunächst wird eine venöse End-zu-Seit-Anastomose zwischen der V. renalis des Spenders und der V. iliaca externa des Empfängers durchgeführt. Danach wird die arterielle End-zu-Seit-Anastomose zwischen Spenderarterie und A. iliaca externa oder A. iliaca communis des Empfängers gelegt.

Der gekürzte Harnleiter des Spenders wird mit der Blasenschleimhaut des Empfängers anastomosiert (Ureterozystoneostomie) und mit ggf. einer Antirefluxplastik durch die Bildung eines submukösen Tunnels versehen (Morris & Knechtle, 2014) (Siewert & Stein, 2012) (Kahan & Ponticelli, 2000).

Die Abbildung 3 zeigt einen Operationssitus des kleinen Beckens nach Nierentransplantation mit den Gefäß- und Ureteranastomosen.

## 2. Grundlagen

Routinemäßig wird zur Sicherung des Transplantat ureters ein Doppel-J-Katheter in den Harnleiter eingesetzt (Benoit, et al., 1996) (Wilson, Rix, & Manas, 2013). An der Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock wird der Doppel-J-Katheter drei Monate nach erfolgter Nierentransplantation im Rahmen eines Kontrolltermins per flexibler Zystoskopie wieder entfernt.

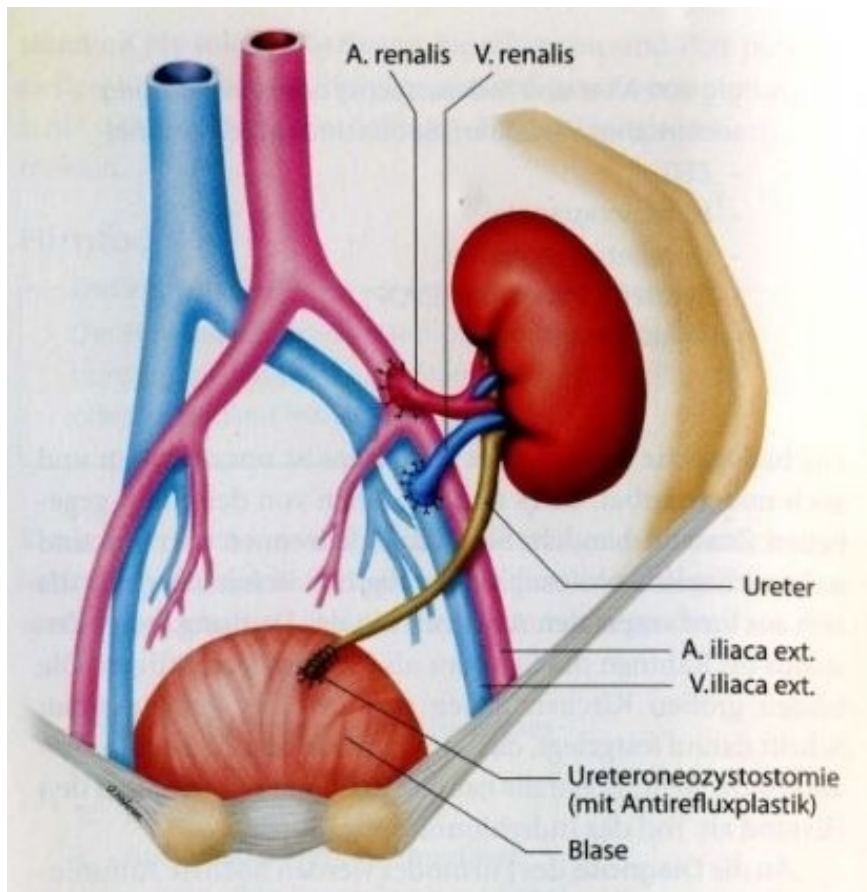


Abbildung 3: OP Situs einer Nierentransplantation ins kleine Becken (Quelle: Siewert JR, Stein HJ: Chirurgie 9. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2012, S. 844)

### 2.1.2. Postoperative Komplikationen

Neben den immunologischen Komplikationen, die unter dem Punkt 2.2. ausführlich beschrieben werden, gibt es die chirurgischen Komplikationen wie Blutungen, Stenosen oder Insuffizienzen und andere Komplikationen wie Harnwegsinfektionen, Urinfisteln oder Ureterstenosen. Es gibt eine Vielzahl an weiteren möglichen Komplikationen, die alle zu einer raschen Transplantatdysfunktion bis hin zum Verlust des Nierentransplantates führen können (Jaskowski, Jones, Murie, & Morris, 1987) (Macdonald, et al., 1999) (Loughlin, Tilney, & Richie, 1984): Vaskuläre Komplikationen kommen mit einer Inzidenz von 6% bis 30% vor (Samhan, Sinan, & al-Mousawi, 1999). Es handelt sich z.B. um arterielle oder venöse Thrombosen im Empfänger oder dem Spenderorgan. Dabei zeigen sich die arteriellen Komplikationen häufiger und gefährlicher, als die venösen Komplikationen (Samhan, Sinan, & al-Mousawi, 1999) (Beyga & Kahan, 1998). Des Weiteren kann es zu Hämorrhagien, Lymphozelenbildung oder zu einer

## 2. Grundlagen

Spontanruptur des Transplantats kommen. Letztgenanntes kann bei schweren Abstoßungsreaktionen auftreten und ist mit einer Inzidenz von 1,5% eine nicht häufig vorkommende, dennoch sehr gefährliche Komplikation (Sanchez de la Nieta, et al., 2004).

Weitere nicht zu unterschätzende Komplikationen stellen die zahlreichen Infektionen nach Transplantationen dar. Darunter fallen Infektionen mit Bakterien, Viren oder auch Pilzen, die zu lokalen oder zu systemischen Infektionen führen können. Rubin et al. beschrieb in seiner Arbeit das zeitliche Auftreten von bestimmten Infektionen nach Nierentransplantationen, welche in Abbildung 4 dargestellt sind. Die immunsuppressive Therapie steht in direktem Zusammenhang mit den Infektionen und stellt somit eine wichtige Ursache dafür dar (Rubin, Wolfson, Cosimi, & Tolkoff-Rubin, 1981). Wie in dem Artikel von Rubin et al. berichtet, unterscheiden sich die Infektionen nach dem Zeitpunkt des Auftretens nach Nierentransplantation. Während Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Pneumonien in den ersten Tagen bis Wochen vorkommen und oft im Zusammenhang mit dem operativen Eingriff stehen, treten virale oder opportunistische Erkrankungen, wie z.B. CMV-Infektionen, Pneumocystis carinii oder Candida-Infektionen erst nach Monaten auf.

Die häufigste Infektion nach einer Nierentransplantation ist mit knapp 30% die Harnwegsinfektion (Burnmeister, Noster, Kram, Kundt, & Seiter, 2006).

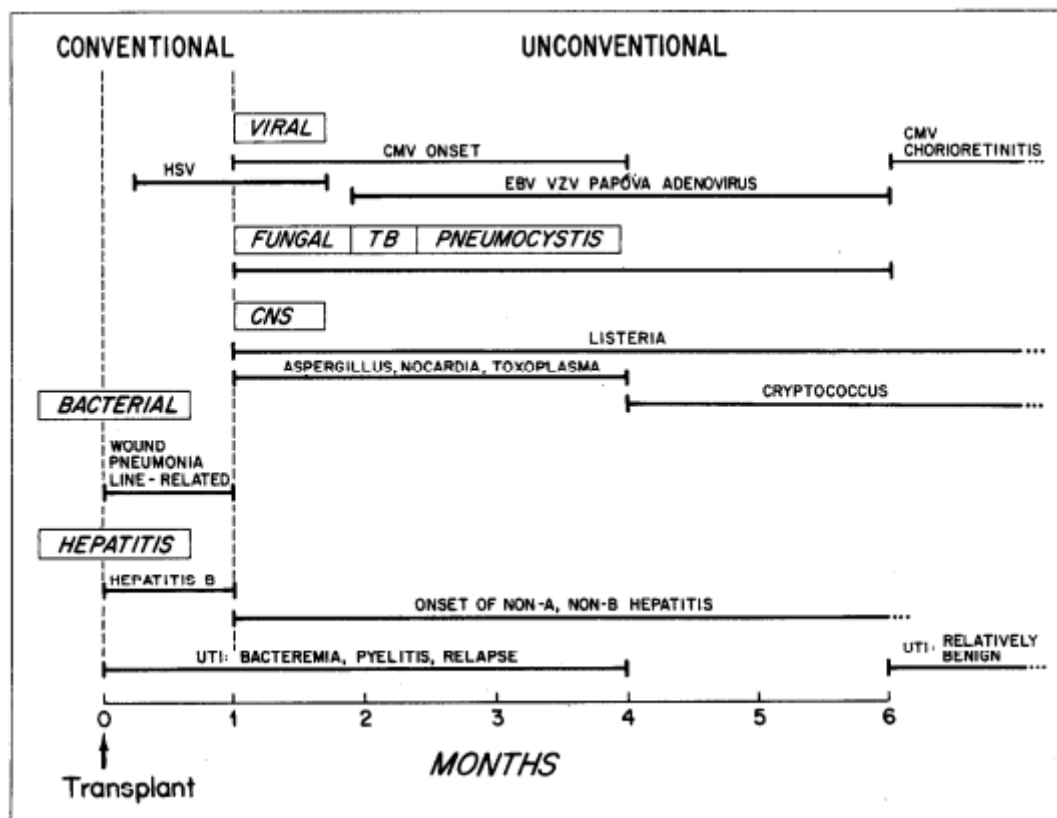


Abbildung 4: Darstellung des zeitlichen Auftretens von Infektionen nach Nierentransplantation

Quelle: (Rubin, Wolfson, Cosimi, & Tolkoff-Rubin, 1981)

## 2. Grundlagen

### 2.2. Immunologische Faktoren

Das große Problem bei Organtransplantationen mit nicht genetisch identischen Spendern und Empfängern ist die Rejektion aufgrund von immunologischen Faktoren. Nach der Transplantation greifen das angeborene und erworbene Immunsystem ein. Neben den Blutgruppenantigenen, spielen die Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC-Antigene) die wichtigste Rolle bei der Transplantation. Beim Menschen wird dieser als HLA-System (Human Leucocyte Antigene) bezeichnet (Siewert & Stein, 2012).

Die HLA-Antigene liegen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6. Sie umfassen die Genorte (-loci) A, B und C, welche auch als Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse I bezeichnet werden und die Loci DR, DP und DQ, welche als MHC Klasse II bezeichnet werden. Sie zählen zu den Proteinen mit dem größten Polymorphismus, was sich in einer Vielfalt von unterschiedlichen Allelen widerspiegelt (Holländer, 2006). Alle Zellen, die einen Zellkern besitzen, auch die Nierenzellen, exprimieren MHC I Antigene auf ihrer Oberfläche. MHC II Antigene befinden sich auf der Zelloberfläche von dendritischen Zellen, Makrophagen, B-Zellen, Endothelzellen und aktiven T-Lymphozyten. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Antigen-Präsentation (Townsend, Beauchamp, Evers, & Mattox, 2008). Aufgrund der starken T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen fremde MHC-Antigene führt eine Transplantation mit unterschiedlichen HLA-Antigenen ohne Immunsuppression zu einer ausgeprägten Immunreaktion mit Abstoßung des Spenderorgans (Siewert & Stein, 2012). Um das Risiko einer Rejektion zu vermindern werden Spender und Empfänger nach HLA-Antigenen „gematcht“. Das Matchen bei Nierentransplantationen fokussiert sich hierbei auf die HLA-Klassen A, B und DR (Clark & Unsworth, 2010). Die Transplantation mit kompletter HLA-Kompatibilität, eine Übereinstimmung an allen drei Loci, zeigt die besten Ergebnisse bezüglich Transplantatfunktionen und Empfängerüberleben und nennt sich „Full-House-Match“ (Opelz & Döhler, 2007) (Siewert & Stein, 2012) (Süsal & Opelz, 2013). Die Abbildung 5 zeigt die 3-Jahres-Transplantatüberlebensrate in Abhängigkeit der HLA-Mismatche dar.

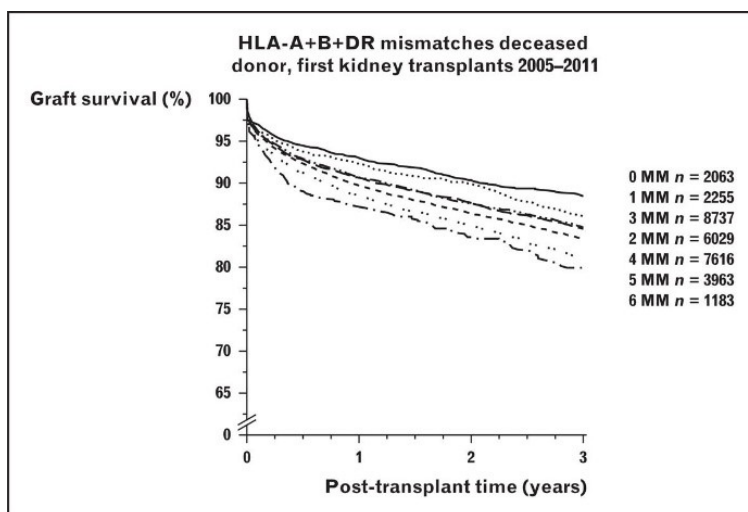


Abbildung 5: 3-Jahre-Transplantatüberlebensrate nach HLA A, B und DR Mismatches (Quelle: Süsal, C.; Opelz, G., *Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation*, 2013. Seiten: 438-444)

## 2. Grundlagen

### 2.2.1. Immunsuppression

Ziel einer immunsuppressiven Behandlung ist es, eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Die Therapie wird kurz vor der Transplantation begonnen und muss während der gesamten Funktionszeit des Transplantates, unter Umständen lebenslang, fortgeführt werden.

Die Anzahl verwendbarer Immunsuppressiva ist vielfältig und reicht von unspezifisch proliferationshemmenden Substanzen, über aktivitätshemmende Substanzen mit hoher Spezifität für T-Lymphozyten, zu mono- und polyklonalen Antikörpern gegen T-Lymphozyten und Antikörpern gegen Aktivierungsmarker wie das Interleukin-2. Durch ihren Wirkmechanismus schädigen Immunsuppressiva auch körpereigene Lymphozyten und gefährden die Infektabwehr des Patienten. Es kann zu gefürchteten Infektionen kommen, vor allem solchen, gegen die es nur eine unzureichende medikamentöse Therapie gibt. Eine immunsuppressive Therapie ist immer eine Gratwanderung zwischen einer ungenügenden Beeinflussung der unerwünschten Immunreaktion und einer zu starken Schwächung der Schutzfunktion des Immunsystems (Schild & Förstermann, 2013).

Man unterscheidet bei der Behandlung nach Nierentransplantation zwischen der basisimmunsuppressiven Therapie (Erhaltungstherapie oder Kombinationsbehandlung genannt) und der initialen Induktionstherapie zur Vermeidung akuter Rejektionen. Ziel der Induktionstherapie, die sich meist auf die erste Woche nach der Transplantation bezieht, ist es die frühe immunologische Risikophase abzupuffern. Die akute Abstoßungsreaktion wird mit hochdosierten Steroiden therapiert. An der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock erfolgt dies mit einer Methylprednisolon-Stoßtherapie. Darunter kommt es in den meisten Fällen zur Normalisierung der Transplantatfunktion und zur Rückbildung der Abstoßungsreaktion. Der derzeitige Goldstandard für die Erhaltungstherapie ist eine Kombination aus einem Calcineurininhibitor, Mycophenolatmofetil und Steroiden. Weitere Kombinationen, wie Calcineurininhibitor plus mTOR-Inhibitor oder die Kombination aus mTOR-Inhibitor plus Mycophenolatmofetil finden weiterhin ihre Anwendung bei einigen Patienten (Suwelack, et al., 2010) (Türk, Witzke, & Zeier, 2010). Die Kombinationstherapien mit mehreren Substanzen in jeweils niedriger Dosierung haben sich aufgrund der Minimierung der individuellen Nebenwirkungen und der Maximierung der Hauptwirkung durchgesetzt. Die Reduktion der Immunsuppression in der Erhaltungsphase basiert auf einer abnehmenden Intensität der Abstoßungsprozesse im Langzeitverlauf (Neuhaus & Pfitzmann, 2012) (Wüthrich, 1995). Abbildung 6 zeigt eine Übersicht über die molekularen Mechanismen von bestimmten Immunsuppressiva.

#### **Steroide:**

Die Steroide, insbesondere Prednisolon und Methylprednisolon, kommen seit Beginn von Organtransplantationen zur immunsuppressiven Therapie zum Einsatz. Ihr Wirkmechanismus ist dabei die Bindung an zytoplasmatische Glukokortikoidrezeptoren und die Inhibition der Gentranskription proinflammatorischer Zytokine. Aufgrund ihrer vielfältigen Nebenwirkungen versucht man zunehmend steroidfreie Protokolle zu wählen, abhängig vom immunologischen Risiko, Begleitimmunsuppression und der Grunderkrankung. Der optimale Zeitpunkt für das



## 2. Grundlagen

Absetzen der Steroide ist kontrovers, je früher, desto höher das Abstoßungsrisiko, je später, desto höher das Risiko der Nebenwirkungen. Einige Nebenwirkungen sind z.B. Infektanfälligkeit, Cushing Syndrom, Magen-Darm-Ulzera, Wundheilungsstörungen, Katarakt, Osteoporose und andere mehr. Steroide werden in unterschiedlicher Dosierung zur initialen Induktions-, zur Erhaltungstherapie und zur Rejektionstherapie eingesetzt (Neuhaus & Pfitzmann, 2012) (Wüthrich, 1995) (Schild & Förstermann, 2013).

### **Calcineurininhibitoren (CNI):**

Ciclosporin, Tacrolimus

Der Wirkmechanismus von Calcineurininhibitoren erfolgt über eine Bindung an intrazytoplasmatische Immunophiline, woraus eine Hemmung der Calcineurinphosphatase resultiert. Im Weiteren wird die Translokation von Transkriptionsfaktoren im Zellkern unterdrückt und somit die Aktivierung von T-Zellen und die Synthese von Interleukin 2 und anderen Zytokinen gehemmt. CNI sind seit 30 Jahren die Grundlage der immunsuppressiven Therapie. Tacrolimus hat im Vergleich zu Ciclosporin eine höhere immunsuppressive Wirkung, bei einer besseren therapeutischen Breite (Scott, McKeage, Keam, & Plosker, 2003) (Neuhaus & Pfitzmann, 2012) (Peters, Fitton, Plosker, & Faulds, 1993).

### **Mycophenolat (MPA):**

Mycophenolatmofetil (MMF)

Es hemmt die Inosinmonophosphatdehydrogenase. Dieses Enzym ist das zentrale Enzym bei der de-novo-Synthese der Purinnukleotide und damit ist MPA ein recht selektiver Inhibitor für Lymphozyten. Auf der Grundlage von mehreren Studien wurde herausgefunden, dass Mycophenolat die Häufigkeit und den Schweregrad einer Abstoßungsreaktion senkt. Es gehört heute weltweit zum Standard nach Organtransplantationen und löst frühere Immunsuppressiva, wie z.B. Azathioprin ab (Warrens, 2000) (Suwelack, et al., 2010).

### **mTOR-Inhibitoren:**

Sirolimus

Die Proteinkinase mTOR („mammalian target of rapamycin“) ist in ein Netzwerk aus verschiedenen Signalkaskaden eingebunden und dient als zentrale Kontrollstation zellulärer Proliferation (siehe Abbildung 6). Sie integriert Informationen über die Verfügbarkeit von Nährstoffen und Signale von Wachstumsfaktoren und übt ihren Einfluss über die Steuerung von Initiation und Elongation der Proteinbiosynthese aus (Mancini, et al., 2003) (Raught, Gingras, & Sonnenberg, 2001) (Schmelzle & Hall, 2000). Sirolimus hemmt den mTOR-Komplex und dadurch die wachstumsfaktorabhängige Proliferation fast aller Zellen, d.h. sowohl von immunkompetenten wie auch von mesenchymalen Zellen. Es kommt zu einer Arretierung der Zelle

## 2. Grundlagen

in der G<sub>0</sub>-Phase des Zellzyklus (Sehgal, 2003). In Deutschland werden mTOR-Inhibitoren wegen ihres Nebenwirkungsprofils eher zurückhalten eingesetzt. Trotz synergistische Wirkungsverstärkung in Kombination mit Calcineurininhibitoren und niedriger Abstoßungsrate wird die langfristige Therapie aufgrund der hohen Nephrotoxizität kritisch gesehen (Kahan, et al., 1998). Da Sirolimus selber nicht nephrotoxisch ist und eine ähnliche immunsuppressive Potenz wie Calcineurininhibitoren aufweist, bietet sich die Therapie bei CNI-Unverträglichkeit an (Diekmann, et al., 2004).

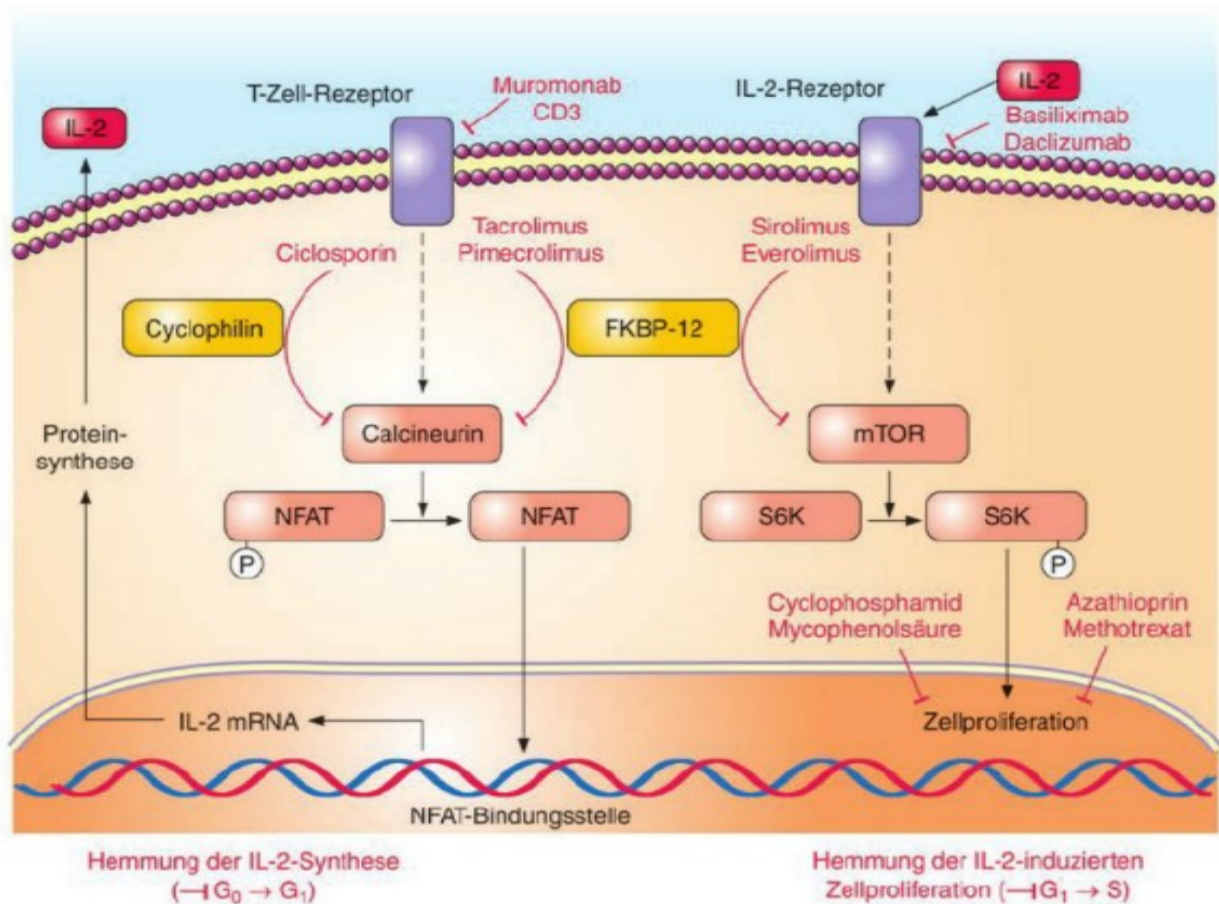


Abbildung 6: Molekulare Mechanismen von Immunsuppressiva. (Quelle: Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 11. Auflage, Springer Verlag, München 2013, s. 391)

### 3. Fragestellung und Zielsetzung

### 3. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Faktoren zu finden, die zu einer verspäteten Aufnahme der Transplantatfunktion führen könnten.

Dabei wurden besondere Schwerpunkte auf folgende Fragestellungen gelegt:

Wie häufig kommt es zu einer verzögerten Transplantatfunktion?

Gibt es Risikofaktoren für eine verzögerte Transplantatfunktion? Wenn ja, welche sind diese?

Existieren Unterschiede in der Behandlung (Revisionsoperationen, immunsuppressive Therapie, Anzahl von Biopsien) zwischen der Gruppe der verzögerten Transplantatfunktion und der Gruppe mit sofortiger Transplantatfunktion?

Welche Unterschiede ergeben sich bezüglich der postoperativen Kreatinin-Werte?

# 4. Patienten und Methoden

### 4.1. Patientenkollektiv

Grundlage für die vorliegende retrospektive Analyse sind die Daten von 531 Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2014 im Nierentransplantationszentrum der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock transplantiert wurden. Davon waren 61 (11,49%) Lebendnierentransplantationen und 470 (88,51%) Kadavernierentransplantationen.

Bei dieser Analyse wurden zwei Patientengruppen gegenübergestellt. Zum einen wurden die Patienten, bei denen das Nierentransplantat sofort nach Transplantation funktionierte - eine gute Ausscheidung zeigte - und zum anderen die Patienten, bei denen die transplantierte Niere ihre Funktion verzögert aufnahm, verglichen. Dabei ergaben sich folgende Ausschlusskriterien:

- Eine verzögerte Funktionsaufnahme später als 72 Stunden nach Transplantation
- Eine Ektomie der Transplantatniere noch während des stationären Aufenthaltes
- Tod des Patienten während des stationären Aufenthaltes

Diese werden in der Dissertation und den Tabellen als „Andere“ dargestellt und sind in Summe 34 Patienten.

Eine sofortige Transplantatfunktion zeigt eine Ausscheidung innerhalb weniger Minuten und eine gute Entgiftungsfunktion bei postoperativen Laborkontrollen. Diese erkennt man an dem Serum-Kreatininwert, der bei erwachsenen Menschen zwischen 44 bis 106  $\mu\text{mol/l}$  liegen sollte.

Die verzögerte Transplantatfunktion ist in dieser Arbeit definiert als eine Frühkomplikation bei der Nierentransplantation. Sie umfasst die Daten von Patienten, die nicht innerhalb weniger Minuten, bis spätestens 72 Stunden nach Transplantation eine Ausscheidung zeigten. Sie beinhaltet die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung innerhalb der ersten sieben Tage nach Transplantation (siehe Punkt 1.4.).

Die Patientengruppe mit einer verzögerten Nierentransplantatfunktion enthält die Daten von 165 Patienten. Dem gegenüber steht die Kontrollgruppe mit sofortigem Funktionsbeginn des Transplantates von 332 Patientendaten.

Folgende Parameter wurden in die Datenanalyse aufgenommen:

- Alter der Patienten bei der Nierentransplantation
- Geschlecht des Empfängers
- CMV – Status des Empfängers und Spenders sowie deren Kompatibilität
- HLA – Mismatch zwischen Empfänger und Spender
- Revisionsoperationen nach Transplantation
- Biopsien nach Transplantation
- Dialysedauer vor Transplantation

#### 4. Patienten und Methoden

- Kreatinin Werte 2 Wochen post-operativ, 3 Monate post-operativ und 1 Jahr post-operativ
- Immunsuppressionsbehandlung
- Alter des Spenders
- Geschlecht des Spenders
- Kalte Ischämiezeit

Die folgenden weiteren Daten wurden erhoben. Jedoch aufgrund zum Teil lückenhafter Daten in den Patientenakten mit unzureichender Dokumentation wurden diese nicht in die Auswertung einbezogen. Sie werden der Vollständigkeit halber erwähnt, jedoch wird in der Dissertation nicht darauf eingegangen.

- Soziales Umfeld der Empfänger (ausgeübter Beruf, Beziehungsstatus und Anzahl der Kinder zum Zeitpunkt der Transplantation)
- Body-Mass-Index (BMI)
- Uhrzeit der Operation
- Explantation des Nierentransplantats
- Vorerkrankungen des Empfängers (Diabetes mellitus, renale und arterielle Hypertonie)
- Anzahl vorheriger Nierentransplantationen
- Suchtverhalten des Patienten (Nikotin und Alkohol)
- Postoperative Hämodialysen und postoperativer Tag der Dialysefreiheit
- Todesursache des Spenders
- Donorzentrum

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Hilfe der Nierentransplantations-Datenbank (UrolData) und den Patientenakten aus dem urologischen Archiv.

Alle mit dem Programm Excel erfassten Daten sind im Anhang als Tabelle 14 und Tabelle 15 aufgelistet. Tabelle 14 zeigt sämtliche Daten aus der Gruppe der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion. Es sind insgesamt 165 Patienten, sowie am Ende der Tabelle zehn weitere Patienten, die nicht mit in die Auswertung aufgenommen wurden, da sie nicht den ausgewählten Kriterien entsprachen. Tabelle 15 zeigt die Daten aus der Gruppe mit der sofortigen Transplantatfunktion. Es sind 332 Patienten und ein Patient am Ende der Tabelle, der nicht mit in die Auswertung aufgenommen wurde, da dieser noch während des stationären Aufenthalts verstarb. Beide Tabellen sind gleich aufgebaut. Jeder Patient hat eine eigene Zeile mit den für ihn jeweils dazugehörigen Spalten. Die rot hinterlegten Felder zeigen Datenlücken. Diese konnten durch fehlende Dokumentation in der Patientenakte weder im Computer noch im Archiv gefunden werden. Die Todesursache ist numerisch codiert. Tabelle 2 zeigt deren Kodierung.

## 4. Patienten und Methoden

### 4.2. Die Nierentransplantations-Datenbank

Die NTX (Nierentransplantation)-Datenbank bildet eine einfache und strukturierte Plattform der Dateneingabe und deren kriterienspezifischem Abruf. An der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Rostock wird das Programm UrolData verwendet. Das Hauptmenü erlaubt das Aufrufen und die Eingabe verschiedener Patienten nach Name, Geburtsdatum oder Erstellungsdatum. Um detaillierte Daten der Patienten zu erhalten, kann die OP-Dokumentation oder das TX-Menü des jeweiligen Patienten aufgerufen werden. Im Untermenü „TX-Menü“ werden die TX Grunddaten, der Kreatinin-Werte Verlauf oder der Arztbrief verwaltet. Die für diese retrospektive Analyse relevanten Daten wurden daraus entnommen.

Die Abbildung 7 zeigt einen Screenshot aus der UrolData Datenbank. Man sieht den Menüpunkt „Verlauf Kreatininwerte und Antikörper“. Es wird immer der Patientennamen, das Geburtsdatum und das Datum der Nierentransplantation oben im Gesichtsfeld angezeigt. Bei den Grunddaten erscheint nochmals das Datum der Transplantation und falls vorhanden, das Datum der Explantation, sowie das Todesdatum, wenn der Patient verstorben ist, die kalte Ischämiezeit, die Summe der Mismatche und der CMV-Status vom Empfänger und Spender. Die Funktion nach Transplantation, welche für diese Arbeit von großer Bedeutung ist, findet man in diesem Menüpunkt unter „Fkt nach TX“. Sie ist eingeteilt in primär und sekundär, wobei primär gleichzusetzten ist mit einer sofortigen Transplantatfunktion und sekundär mit einer verzögerten. Auf der rechten Seite findet man zum einen den Verlauf der Kreatininwerte mit Datum, an dem die Laboruntersuchungen stattgefunden haben.

The screenshot shows the 'UrolData' software interface. The title bar indicates 'Universität Rostock, Urologie' and the window title is 'Verlauf Kreatininwerte und Antikörper'. The patient's name is redacted, but the birth date is \*19.7.1963 and the transplant date is Datum NTX 2.1.2004. The interface includes a 'TX-Menü' button and a 'Hauptmenü' button. The main area is divided into 'zur information' (patient data) and a table of 'Krea' (creatinine) and 'AK' (antibodies) values over time.

Datum	Krea	Datum	AK
21.1.2004	139	25.4.2001	0
29.3.2004	205	7.10.1903	0
5.7.2004	117	14.7.1903	0
12.9.2005	142	8.4.1903	0
13.3.2006	137	7.1.1903	0
2.1.2007	132	8.10.1902	0
1.5.2008	116	12.7.1902	0
25.8.2009	154	15.4.1902	0
1.3.2010	139		
21.2.2011	157		
5.3.2012	129		
19.5.2014	124		
27.7.2015	117		
25.1.2016	130		

Additional information from the screenshot: 'max. Antikörper vom 25.4.2001 0'. A note at the bottom left states: 'AK- Daten aus TIS und ENIS werden weitergeführt, automatischer Import mit Aktualisierung der Warteliste'. The bottom right corner shows 'sonstiges 2'.

Abbildung 7: UrolData Menü „Verlauf Kreatininwerte und Antikörper“

## 4. Patienten und Methoden

Fehlende Daten und die erste Urinausscheidung nach Transplantation wurden durch die Durchsicht der einzelnen Patientenakten im Archiv erhoben. Einige Kreatinin-Werte und Dialyseanfänge wurden durch die ambulanten Dialysepraxen der jeweiligen Patienten ergänzt.

### 3.3. Statistik

Zur statistischen Analyse der erfassten Daten wurde die Software Microsoft Excel 2013 und IBM SPSS Statistics 22 verwendet.

Die Daten der Patienten wurden in zwei Gruppen in einer Excel Tabelle unter „sofort“ und „verzögert“ erfasst, welche im Anhang als Tabelle 14 und 15 angeführt sind.

#### 4.3.1. Statistische Funktionen zur Auswertung der Daten

Um die Vielzahl der Daten auszuwerten, sind statistische Methoden notwendig. Es wurden für die deskriptive Analyse des Gesamtkollektives die folgenden Methoden zur Auswertung verwendet:

**Median:** Der Median ist der mittlere Zahlenwert über die Daten. Der Median ist ein Mittelwert für Verteilungen der Zahlenwerte, d.h. 50% der einzelnen Zahlenwerte liegen darüber und 50% darunter. Dieser gibt einen Überblick über die Verteilung der Zahlenwerte.

**Mittelwert:** Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel aller Zahlen. Der Mittelwert gibt somit den Durchschnitt aller ermittelten Zahlenwerte an, und ist ein übliches Maß zur Betrachtung von Zahlenwerten.

**Maximal- und Minimalwert:** Der Maximal- und Minimalwert sind der jeweils vorgefundene maximale bzw. minimale Zahlenwert.

Diese beiden Werte stellen die größten und kleinsten Abweichungen dar und geben möglicherweise einzelne Ausreißer wieder.

**Standardabweichung:** Die Standardabweichung ist das Maß für die Streuung der Zahlenwerte. Die Standardabweichung gibt somit an, wie stark die einzelnen Zahlenwerte innerhalb der vorgefundenen Zahlenwerte schwanken.

Die Ergebnisse dieser statistischen Funktionen wurden mit den entsprechenden Formeln der Excel Kalkulationstabelle berechnet. Diese Ergebnisse wurden zum Vergleich der beiden Referenzgruppen in Tabellen dargestellt.

Aus den Tabellen wurden zur Visualisierung und besserem Verständnis die Excel Funktionen zur grafischen Darstellung genutzt. Es wurden dabei hauptsächlich Säulendiagramme, Liniendiagramme und XY-Darstellungen verwendet.

Für die Darstellung der demografischen Werte wurde erst mittels Kolmogoroff-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei einer Normalverteilung wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit angewandt.

#### 4. Patienten und Methoden

Mit dem Levene-Test wird die Voraussetzung der Varianzhomogenität überprüft. Bei einer Nicht-Normalverteilung wurde mit Hilfe des U-Test von Mann und Whitney für zwei unverbundene Stichproben untersucht. Es ist ein parameterfreier Test, welcher zwei Mediane miteinander vergleicht. Der Zusammenhang von nominalskalierten Faktoren auf eine DGF wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft und in Kreuztabellen dargestellt.

Alle Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt ( $p \leq 0,05$  = signifikant).

Für eine genauere Visualisierung wurde ein Box-Whisker-Plot verwendet. Diese Darstellung eignet sich besonders um die verschiedenen Parameter anschaulich in einer Grafik darzustellen. Für die Darstellung der Box-Plots bietet Excel keine direkte grafische Darstellungsform. Hierzu wurde eine Anleitung von der Internetseite der Medizinischen Fakultät Mannheim genutzt (Büttner, 2013).



## 5. Ergebnisse

### 5.1. Beschreibung der Studienpopulation

Der Untersuchungszeitraum wurde für Nierentransplantationen, die vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2014 an der Universitäts- und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt worden waren, festgelegt. 531 Patienten wurden im beobachteten Zeitraum transplantiert und 497 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Insgesamt wurden 470 Kadavernieren und 61 Lebendnieren transplantiert. Davon sind 387 (72,9%) der Empfänger männlich gewesen. Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Nierentransplantation betrug 52,06 Jahre mit einer Spannweite von 17-75 Jahren und einer Standardabweichung von 13,57.

Da es sich bei der Dissertation um eine Fall-Kontroll-Studie handelt, werden ab jetzt die zwei Gruppen gesondert betrachtet. Zum einen die Gruppe mit verzögerter Transplantatfunktion (n=165 Patienten) und zum anderen die mit der sofortigen Funktion (n=332 Patienten).

Die Abbildung 8 zeigt die Übersicht beider Gruppen und deren Entwicklung über die einzelnen Jahre.

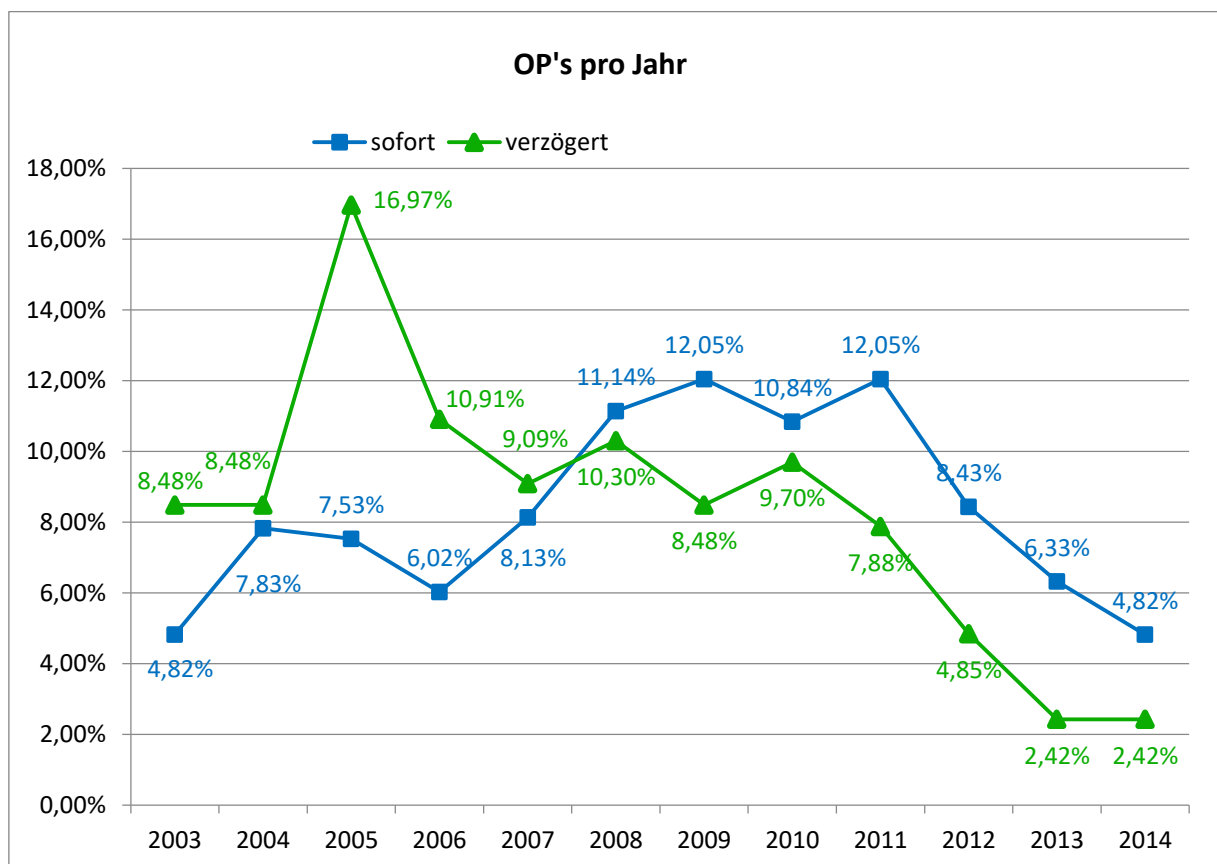


Abbildung 8: Nierentransplantationen an der Universitätsklinik für Urologie Rostock

## 5. Ergebnisse

### 5.2. Allgemeine Daten

Die Abbildung 9 zeigt die Häufigkeit, mit der eine verzögerte Transplantatfunktion auftrat.

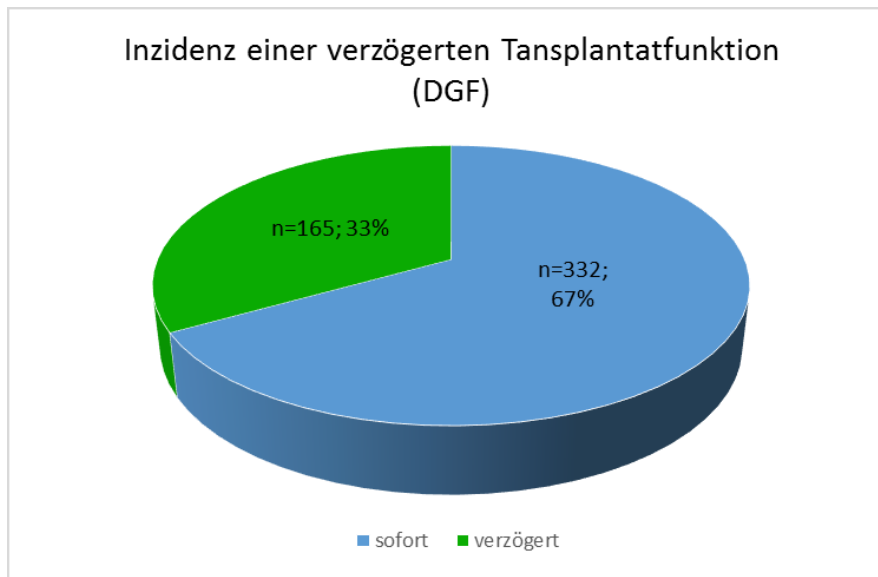


Abbildung 9: Inzidenz einer DGF

Von den insgesamt 497 betrachteten Patienten trat eine sofortige Transplantatfunktion bei 332 Patienten (66,8 %) ein. 217 Empfänger (65,4 %) waren männlich und das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 50,9 Jahre mit einer Spannweite von 17 bis 75 Jahren (siehe Abb. 10) und einer Standardabweichung von 13,56. Das durchschnittliche Alter der Spender lag bei 51,4 Jahren (Spannweite von 4-82 Jahren) und einer Standardabweichung von 15,31. 284 Patienten erhielten eine Niere durch Kadaverspende (85,5%) und 48 Patienten eine durch eine Lebendnierenspende (14,5%).

Bei 165 Patienten trat in dem untersuchten Zeitraum eine verzögerte Transplantatfunktion auf. Davon waren 110 (66,7%) Empfänger männlich und das Durchschnittsalter zum Transplantationszeitpunkt betrug 54,32 Jahre (Spannweite von 17-74 Jahren) und Standardabweichung von 13,34. Das durchschnittliche Spenderalter lag bei 55,70 Jahren mit einer Spannweite von 5-83 Jahren (siehe Abb. 10) und einer Standardabweichung von 14,39. Die Mehrzahl der transplantierten Nieren stammte von einer Kadaverspende (n = 154 = 93,3%) und 11 (6,7%) von einer Lebendspende.

## 5. Ergebnisse

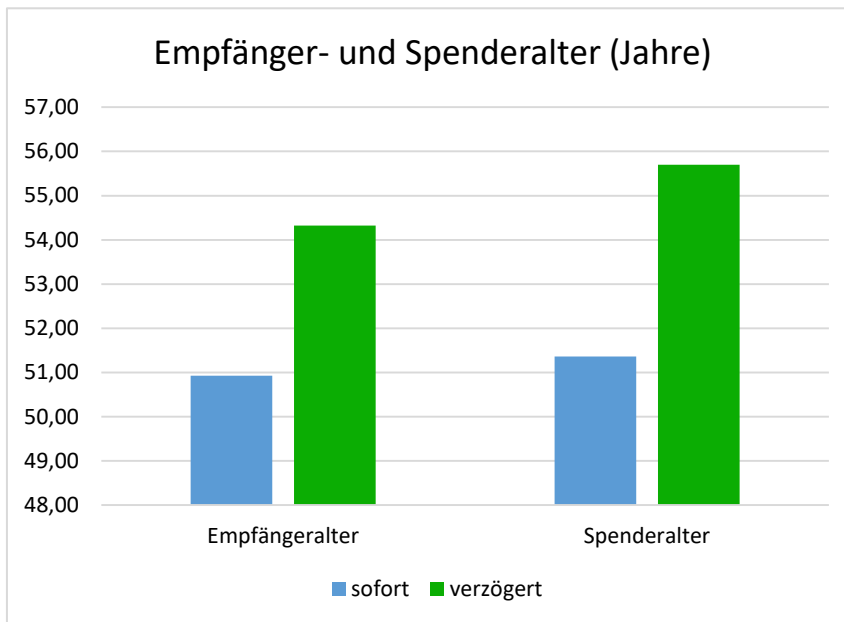


Abbildung 10: Durchschnittliches Empfänger- und Spenderalter in Jahren

Der Mittelwert für das Spenderalter lag bei der Gruppe mit DGF über denen der Gruppe mit sofortiger Transplantatfunktion. Der t-Test für unabhängige Proben ergab, dass die Gruppe der DGF signifikant älter war, als bei der Gruppe ohne DGF.  $P = 0,003$  (siehe Abb. 11)

Gruppenstatistik					
A = sofort, B = verzögert		H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Spender_Alter	sofort	332	51,36	15,314	,840
	verzögert	165	55,70	14,390	1,120

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Unterer	Oberer
Spender_Alter	Varianzgleichheit angenommen	,344	,558	-3,038	495	,003	-4,345	1,430	-7,154	-1,535
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-3,102	346,219	,002	-4,345	1,400	-7,099	-1,590

Abbildung 11: t-Test Spenderalter

## 5. Ergebnisse

Da das Alter der Empfänger in dem Kolmogorow-Smirnow-Test keine Normalverteilung aufwies, wurde der nichtparametrische U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Er ergab, dass das Empfängeralter einen signifikanten Einfluss auf eine DGF hat ( $p = 0,005$ ). (siehe Abb. 12)

Ränge			
A = sofort; B = verzögert	H	Mittlerer Rang	Summe der Ränge
Alter sofort	332	236,13	78396,50
verzögert	165	274,89	45356,50
Gesamtsumme	497		

Teststatistiken <sup>a</sup>	
	Alter
Mann-Whitney-U-Test	23118,500
Wilcoxon-W	78396,500
U	-2,835
Asymp. Sig. (2-seitig)	,005

a. Gruppierungsvariable: A = sofort,  
B = verzögert

Abbildung 12: Mann-Whitney-Test Empfängeralter

Die Abbildung 13 zeigt eine Kreuztabelle und die Auswertung des Chi-Quadrat-Tests zum Empfänger-geschlecht. Das Signifikanzniveau lag bei  $p = 0,773$ . Bei dem Spender-geschlecht lag das Signifikanzniveau bei  $p = 0,527$ . Es zeigte sich, dass weder das Geschlecht des Empfängers, noch das Spender-geschlecht einen Einfluss auf eine DGF haben. Auch die Geschlechterkonstellation zwischen Empfänger und Spender hat mit einem p-Wert von 0,887 keinen signifikanten Einfluss auf eine DGF (siehe Abb. 14).

## 5. Ergebnisse

<b>Kreuztabelle</b>				
Anzahl				
		A = sofort; B = verzögert		Gesamtsumme
		sofort	verzögert	
10 = männlich; 20 = weiblich	männlich	217	110	327
	weiblich	115	55	170
Gesamtsumme		332	165	497

<b>Chi-Quadrat-Tests</b>					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,083 <sup>a</sup>	1	,773		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,036	1	,851		
Likelihood-Quotient	,084	1	,772		
Exakter Test nach Fisher				,841	,427
Zusammenhang linear-mit-linear	,083	1	,773		
Anzahl der gültigen Fälle	497				

a. 0 Zellen (,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 56,44.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Abbildung 13: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test Empfängergeschlecht

Anzahl				
		A = sofort; B = verzögert		Gesamtsumme
		sofort	verzögert	
Geschlecht_Groupen	männl. - weibl.	103	57	160
	weibl. - männl.	63	30	93
	weibl. - weibl.	52	25	77
	männl. - männl.	114	53	167
Gesamtsumme		332	165	497

<b>Chi-Quadrat-Tests</b>			
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,641 <sup>a</sup>	3	,887
Likelihood-Quotient	,638	3	,888
Zusammenhang linear-mit-linear	,503	1	,478
Anzahl der gültigen Fälle	497		

a. 0 Zellen (0,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 25,56.

## 5. Ergebnisse

Abbildung 14: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test für die Geschlechterkonstellation

### 5.3. Lebendspende oder Kadaverspende

Eine Korrelation zwischen einer Kadaverspende und dem Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion konnte nachgewiesen werden. Die Häufigkeit einer DGF lag bei einer Kadaverspende um 7,19% höher als bei den Patienten mit sofortiger Funktion. Perico et al. (Perico, Cattaneo, & et al., 2004) beschrieben, dass das Outcome bei einer Lebendspende besser ist als bei einer Kadaverspende. Dies spiegelt sich in den hier erhobenen Daten wieder. 80,7% der Lebendnierenspenden hatten eine sofortige Transplantatfunktion und 19,3% zeigten eine verzögerte Funktion. Die Abbildung 15 zeigt die Zusammenfassung, Kreuztabelle und den Chi-Quadrat-Test über den Zusammenhang einer Todspende ( $p = 0,012$ ) und dem Auftreten einer DGF.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
Todspende * A = sofort; B = verzögert	497	100,0%	0	0,0%	497	100,0%

Kreuztabelle Todspende * A = sofort; B = verzögert				
Anzahl				
		A = sofort; B = verzögert		Gesamtsumme
		sofort	verzögert	
Todspende	Todspende	284	154	438
	Lebendspende	48	11	59
Gesamtsumme		332	165	497

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	6,395 <sup>a</sup>	1	,011		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	5,672	1	,017		
Likelihood-Quotient	6,981	1	,008		
Exakter Test nach Fisher				,012	,007
Zusammenhang linear mit-linear	6,382	1	,012		
Anzahl der gültigen Fälle	497				

a. 0 Zellen (0,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 19,59.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Abbildung 15: Chi-Quadrat-Test Tod- / Lebendspende

## 5. Ergebnisse

### 5.4. Wartezeit

Die mittlere Wartezeit bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion, d.h. die Zeit von Beginn der Dialysepflicht bis zur Transplantation betrug 5,82 Jahre (69,84 Monate) mit einer Standardabweichung von 2,71.

Die mittlere Dialysezeit bei Patienten mit sofortigem Transplantatbeginn betrug 5,45 Jahre (65,40 Monate) mit einer Standardabweichung von 3,09. Bei 5 Patienten erfolgte eine Transplantation noch vor Dialysebeginn.

Ein Einfluss der Dialysezeit ( $p = 0,170$ ) ließ sich, anhand des t-Tests, am untersuchten Kollektiv nicht erkennen.

Die Abbildung 16 zeigt den Vergleich der durchschnittlichen Wartezeit, also die Dauer der Dialysepflicht, zwischen den Patienten mit sofortiger und verzögerter Transplantatfunktion.

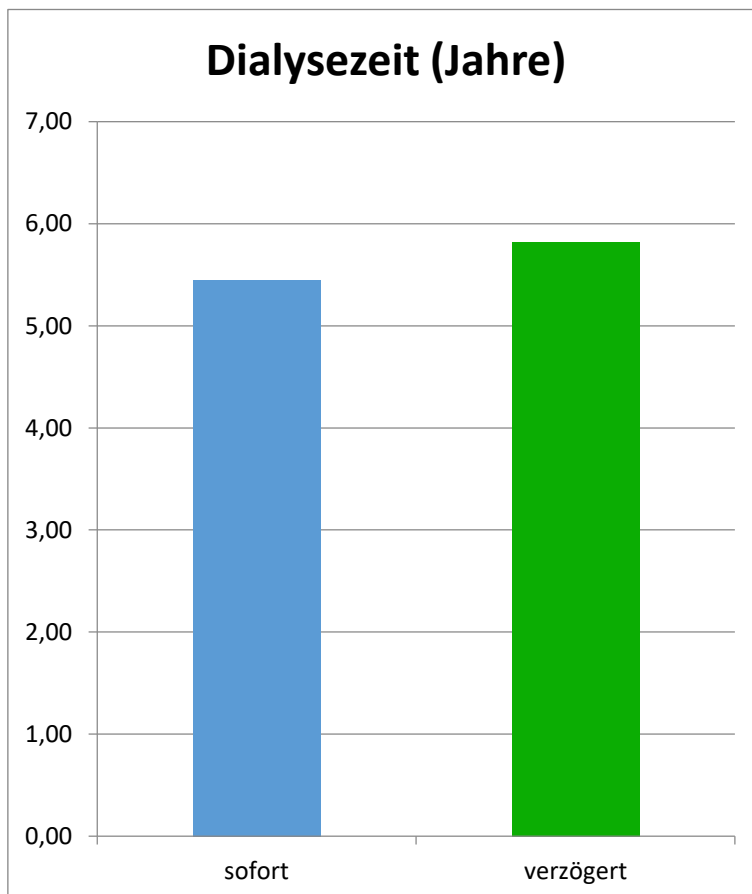


Abbildung 16: Durchschnittliche Wartezeit bis zur Transplantation

## 5. Ergebnisse

### 5.5. Kalte Ischämiezeit

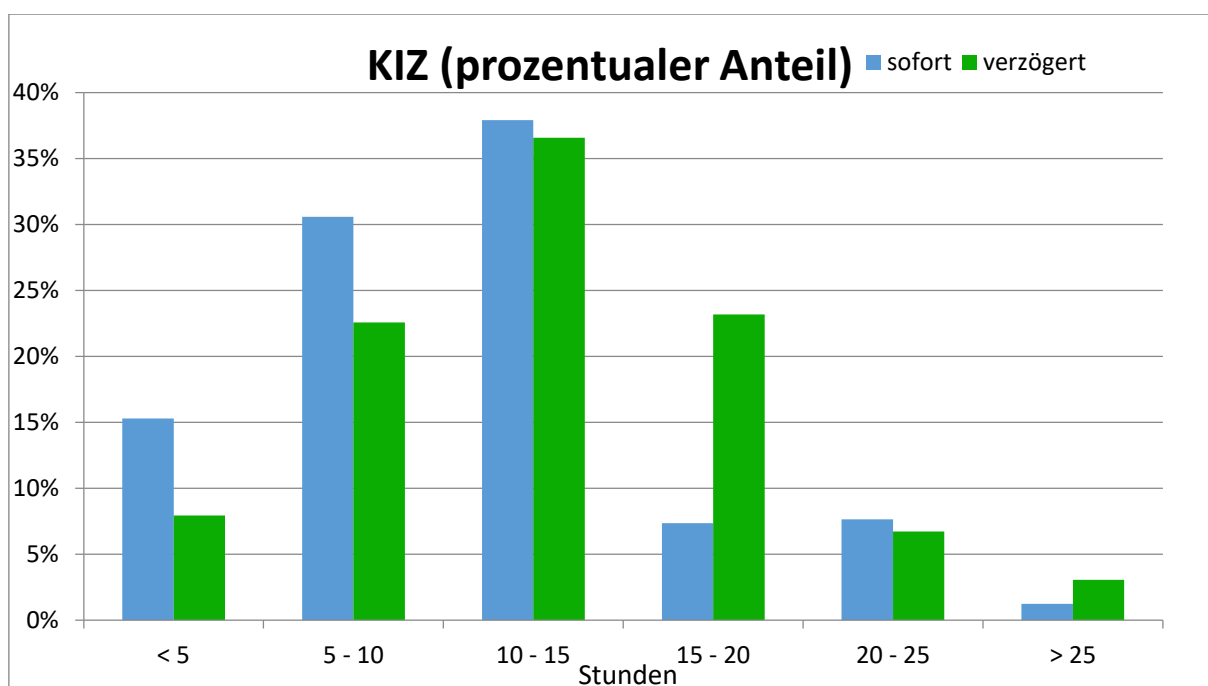
Der Mittelwert der Kalten Ischämiezeit (KIZ), die Zeit von der Konservierung der Niere bis zur Freigabe der blutversorgenden Gefäße im Empfänger, lag bei der Gruppe mit verzögerter Transplantatfunktion bei 13,34 Stunden. Wobei die längste Ischämiezeit 28,3 Stunden und die kürzeste 2,2 Stunden betrug.

Der Mittelwert der KIZ bei der Gruppe mit sofortiger Funktion betrug 12,12 Stunden, wobei die längste Ischämiezeit bei 28,26 Stunden lag und die kürzeste bei 1,30 Stunden. Zur Analyse der Ischämiezeit wurden in der vorliegenden Arbeit 6 Gruppen gebildet (<5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-25, >25). Die Tabelle 2 zeigt die unterschiedlichen Ischämiezeiten.

Stunden	Anzahl sofort		Anzahl verzögert	
	absolut (n)	in %	absolut (n)	in %
< 5	50	15%	13	8%
5 - 10	100	31%	37	23%
10 - 15	124	38%	60	37%
15 - 20	24	7%	38	23%
20 - 25	25	8%	11	7%
> 25	4	1%	5	3%

*Tabelle 2: Ischämiezeiten*

In der Abbildung 17 ist die kalte Ischämiezeit prozentual dargestellt bei Patienten mit sofortiger und verzögerter Funktion.





## 5. Ergebnisse

Abbildung 17: Verteilung der kalten Ischämiezeit

Bei dem Kolmogorow-Smirnow-Test zeigte sich bei der KIZ eine Normalverteilung. Der t-Test für unverbundene Stichproben ergab eine Signifikanz von  $p = 0,026$  (siehe Abb. 18). Es zeigt, dass sich die KIZ bei den untersuchten Transplantationen als signifikanter Einflussfaktor auf die Entwicklung einer DGF erweist.

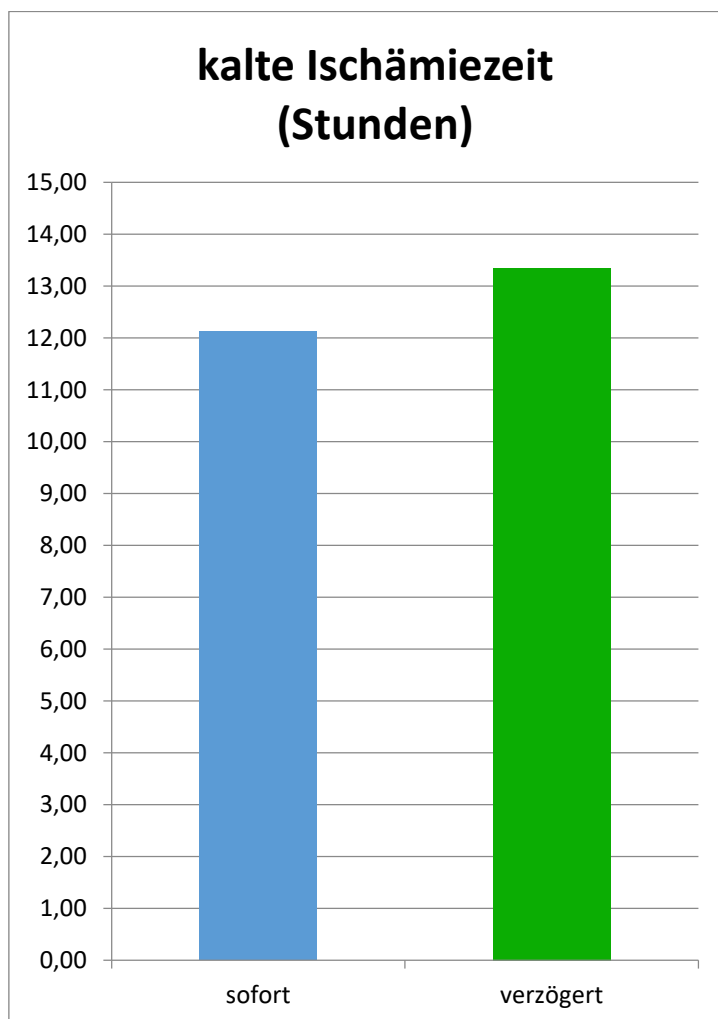
Gruppenstatistik				
A = sofort; B = verzögert	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
KIZ sofort	327	12,1217	5,87738	,32502
verzögert	163	13,3485	5,45077	,42694

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz	Unterer	Oberer
KIZ	Varianzgleichheit angenommen	1,818	,178	-2,229	488	,026	-1,22672	,55028	-2,30794	-,14550
	Varianzgleichheit nicht angenommen			-2,286	346,374	,023	-1,22672	,53658	-2,28208	-,17137

Abbildung 18: t-Test KIZ

Die Abbildung 19 zeigt den Mittelwert der KIZ im Vergleich der beiden Gruppen.



## 5. Ergebnisse

Abbildung 19: Mittelwerte der kalten Ischämiezeit

### 5.6. CMV-Status Empfänger und Spender

Von den 497 Patienten die transplantiert wurden stellt die Tabelle 3 die Verteilung des CMV-Status vom Empfänger und Spender dar.

CMV Empfänger - Spender	Sofort		Verzögert	
	Anzahl	in%	Anzahl	in%
negativ - negativ	49	14,8%	23	13,9%
positiv - positiv	126	38,0%	77	46,7%
negativ - positiv	81	24,4%	35	21,2%
positiv - negativ	76	22,9%	30	18,2%

Tabelle 3: CMV-Status Empfänger und Spender

Der aus der Tabelle 4 errechnete Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab ein Signifikanzniveau von  $p = 0,255$ . Abbildung 20 zeigt ein Balkendiagramm der CMV-Konstellationen.

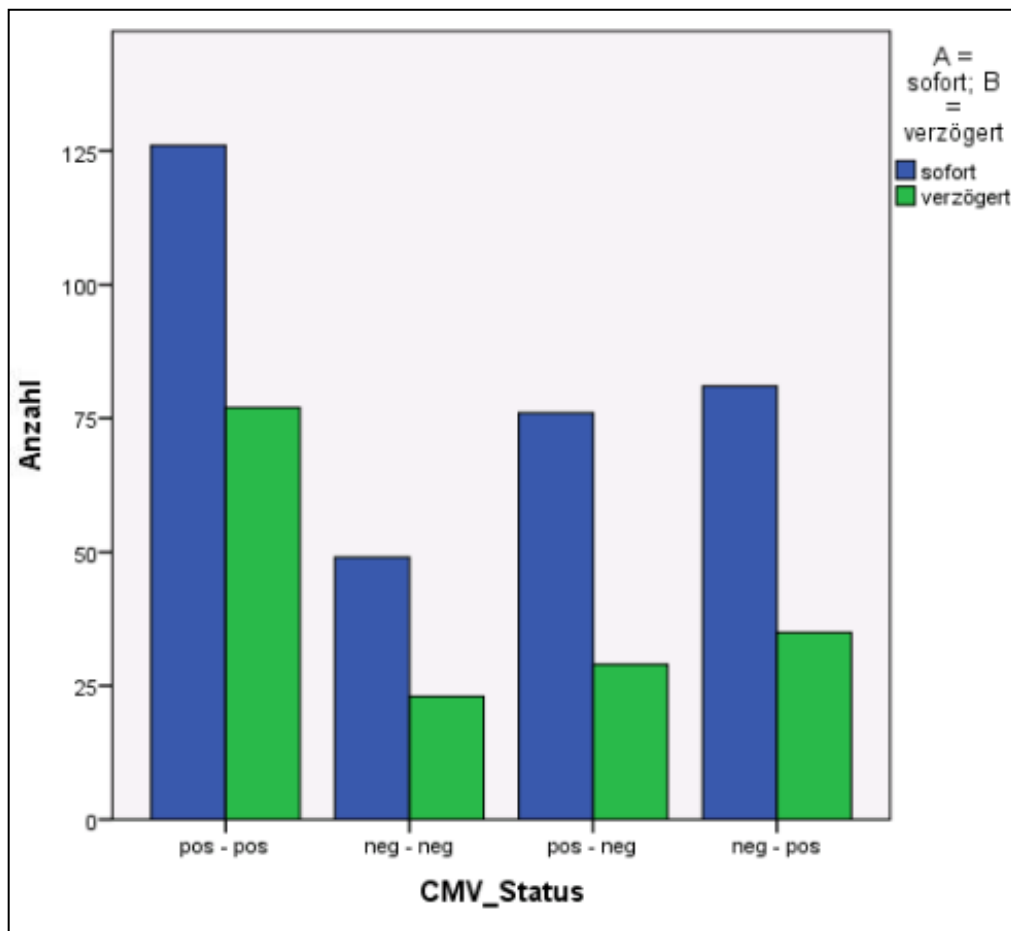


Abbildung 20: CMV-Konstellationen

## 5. Ergebnisse

Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich weder bei dem CMV-Status der Empfänger ( $p = 0,386$ ), noch bei dem CMV-Status der Spender ( $p = 0,194$ ) eine Signifikanz. Der CMV-Status ist kein signifikanter Einflussfaktor für die Entwicklung einer DGF.

### 5.7. HLA-Mismatch

Der Grad der HLA-Übereinstimmung wurde anhand der Anzahl der Mismatches berechnet.

Der Mittelwert der Mismatches an den loci HLA- A, B und DR der Patienten mit verzögerter Funktion betrug 3,15. Das Minimum entsprach 0, das Maximum 6 Mismatches. 15 Patienten (9,1%) erhielten ein „Full-House-Match“, d.h. alle für die Nierentransplantation relevanten HLA-Antigene stimmten überein (siehe Kapitel 2.2. Immunologische Faktoren).

Bei den Patienten mit sofortiger Funktion betrug der Mittelwert bei den Mismatches 2,59 und lag somit 0,56 unterhalb der Patienten mit verzögerter Funktion. 65 Patienten (19,6%) erhielten ein „Full-House-Match“.

Die Abbildung 21 zeigt die Kreuztabelle der Histokompatibilitäten hinsichtlich des Auftretens einer sofortigen und einer verzögerten Transplantatfunktion und den Chi-Quadrat-Test nach Pearson für die HLA-Mismatches. Die Analyse konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen den HLA-Mismatches und dem Vorliegen einer DGF nachweisen.

Kreuztabelle				
Anzahl				
		A = sofort; B = verzögert		Gesamtsumme
		sofort	verzögert	
HLA_Mism	0	65	15	80
	1	16	13	29
	2	58	22	80
	3	99	46	145
	4	51	33	84
	5	31	24	55
	6	11	12	23
Gesamtsumme		331	165	496

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	18,432 <sup>a</sup>	6	,005
Likelihood-Quotient	18,808	6	,005
Zusammenhang linear-mit-linear	12,442	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	496		

a. 0 Zellen (,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 7,65.

Abbildung 21: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test von HLA-Mismatch

## 5. Ergebnisse

Die genaue prozentuale Verteilung ist in Abbildung 22 dargestellt.

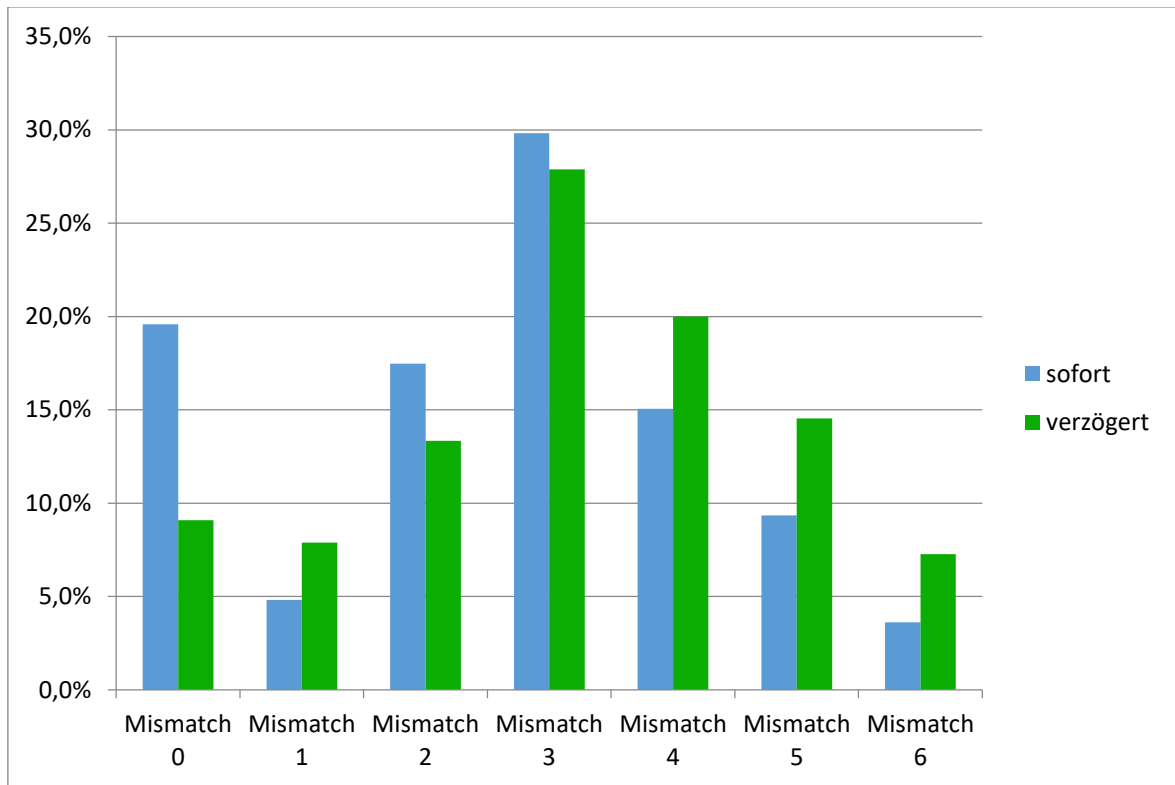


Abbildung 22: HLA-Mismatch

## 5. Ergebnisse

Die Abbildung 23 zeigt die genaue prozentuale Verteilung der Histokompatibilitäten in Abhängigkeit der Loci HLA-A, HLA-B und HLA-DR. Aus ihr geht hervor, dass bei einer Übereinstimmung der Gene in allen Loci, sog. HLA-Match (0 Mismatch), eine sofortige Funktion prozentual höher liegt, als eine verzögerte. Bei 2 Mismatches, also einer größeren Histoinkompatibilität tritt eine verzögerte Transplantatfunktion häufiger auf.

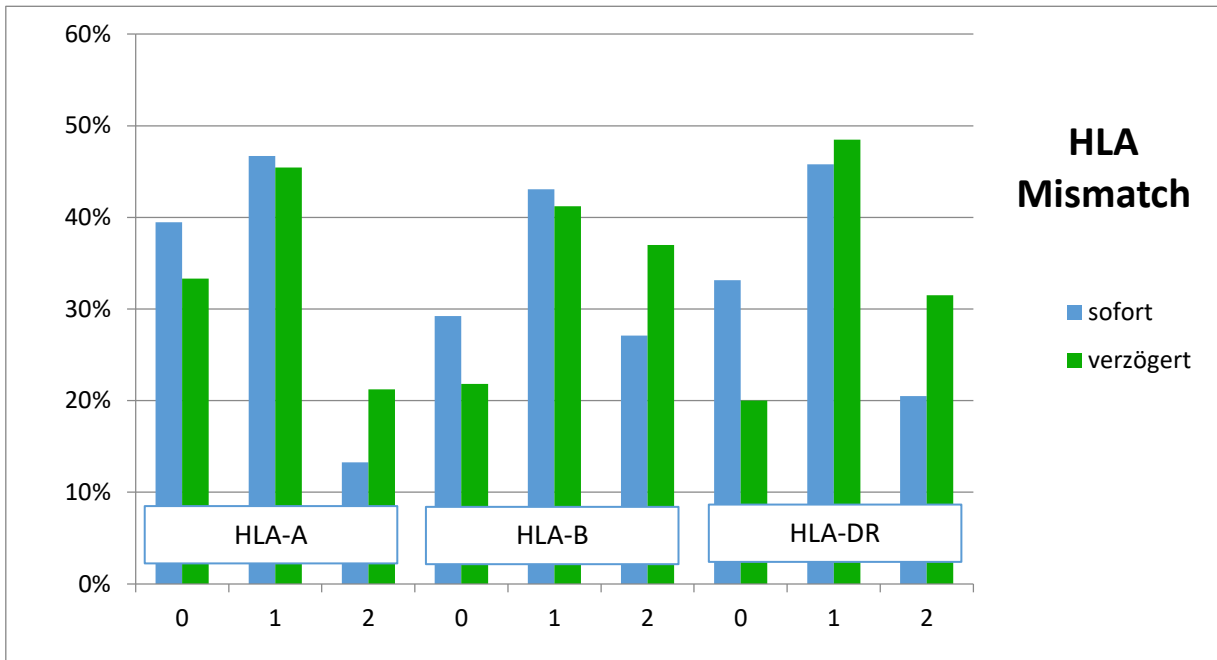


Abbildung 23: HLA-A, HLA-B und HLA-DR Mismatch Die einzelnen Ergebnisse aus dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson für die jeweiligen Loci zeigte folgendes:

Der Loci HLA-A ( $p = 0,06$ ) zeigte sich keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer DGF oder einer sofortigen Transplantatfunktion. Bei den Loci HLA-B ( $p = 0,049$ ) und HLA-DR ( $p = 0,002$ ) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Loci und einer DGF.

### 5.8. Kreatininkonzentration

Die Kreatininkonzentration im Serum wurde 2 Wochen, 3 Monate und 12 Monate nach Transplantation gemessen. Es ist ein Laborparameter für die Nierenfunktion, bzw. die glomeruläre Filtration. Der physiologische Referenzwert in SI-Einheiten liegt bei Erwachsenen zwischen 44 bis 106  $\mu\text{mol/l}$ .

Die Tabelle 4 zeigt die durchschnittlichen Kreatininwerte der Patienten bei verzögerter Transplantatfunktion.

Kreatinin	verzögert					
	Anzahl	Durchschnitt	Standabw.	über Ref.W	min	Max
2 Wochen post OP	165	277,1	142,1	161	82,7	1095,0
3 Monate post OP	164	235,2	126,9	159	92,0	942,0

## 5. Ergebnisse

12 Monate post OP	164	231,0	146,9	147	60,0	1052,0
-------------------	-----	-------	-------	-----	------	--------

Tabelle 4: Kreatininkonzentration im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ ) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation

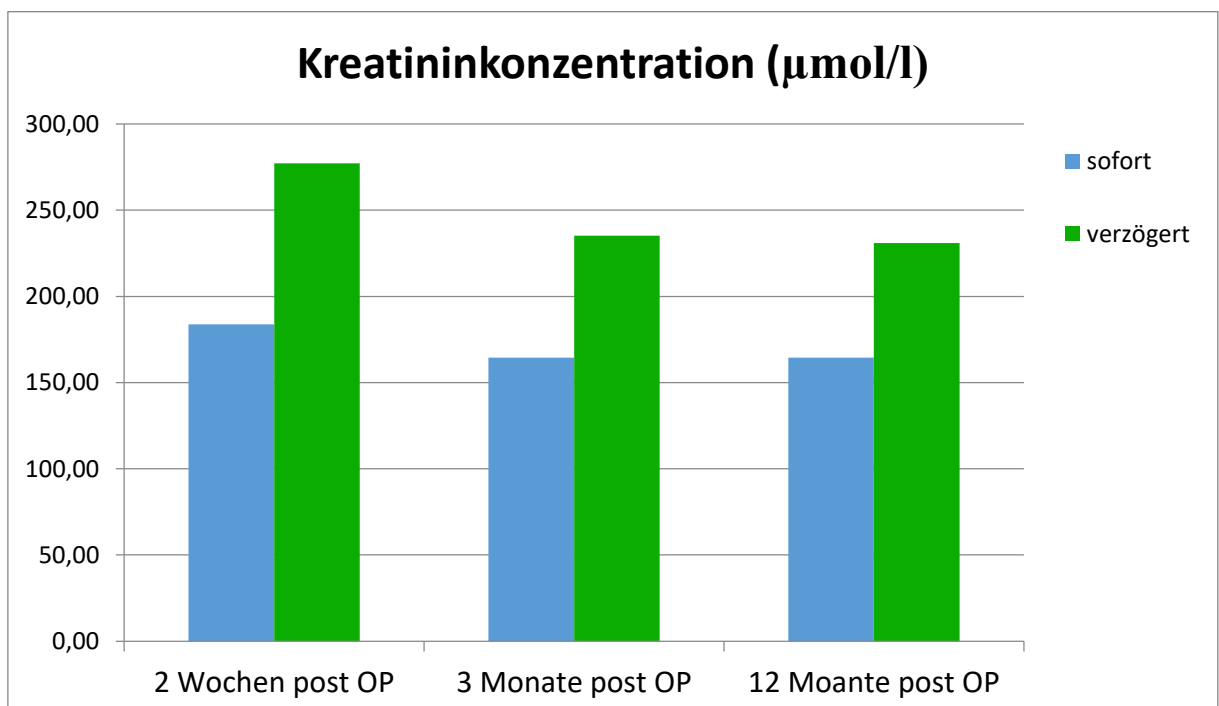
Die Tabelle 5 zeigt die durchschnittlichen Kreatininwerte der Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion.

Kreatinin	sofort					
	Anzahl	Durchschnitt	Standabw.	über Ref.W	min	max
2 Wochen post OP	332	183,8	96,8	303	61,0	894,0
3 Monate post OP	329	164,4	72,0	284	54,0	741,0
12 Monate post OP	320	164,5	75,1	271	66,0	738,0

Tabelle 5: Kreatininkonzentration im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ ) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation

Bei den Patienten mit einer verzögerten Transplantatfunktion war die durchschnittliche Kreatininkonzentration 2 Wochen nach Transplantation am höchsten und fiel kontinuierlich ab. 147 Patienten (89,6%) lagen nach 12 Monaten noch immer über dem oberen Referenzwert von  $106 \mu\text{mol/l}$ .

Im Vergleich sind die Serumwerte der Kreatininkonzentration in allen drei betrachteten Zeiträumen in der Gruppe mit sofortiger Transplantatfunktion niedriger. Die Abbildung 24 verdeutlicht den Unterschied. Auch bei sofortiger Funktion liegen die durchschnittlichen Kreatininwerte oberhalb des Referenzbereiches von  $44 - 106 \mu\text{mol/l}$ .



## 5. Ergebnisse

Abbildung 24: Vergleich Kreatininkonzentration im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ )

Durch den Kolmogorow-Smirnow-Test zeigte sich bei allen drei betrachteten Zeiträumen keine Normalverteilung, weshalb ein Zusammenhang zwischen postoperativ höheren Kreatinin-Werten und einer DGF mit dem U-Test nach Mann und Whitney genauer untersucht werden musste. Es zeigten sich die in Abbildung 25 dargestellten Signifikanzniveaus.

Ränge				
	A = sofort; B = verzögert	H	Mittlerer Rang	Summe der Ränge
ZweiWo_Krea	sofort	332	205,02	68067,00
	verzögert	164	336,52	55189,00
	Gesamtsumme	496		
DreiMo_Krea	sofort	329	210,63	69296,00
	verzögert	163	318,91	51982,00
	Gesamtsumme	492		
EinJahr_Krea	sofort	320	208,49	66716,00
	verzögert	156	300,06	46810,00
	Gesamtsumme	476		

Teststatistiken <sup>a</sup>			
	ZweiWo_Krea	DreiMo_Krea	EinJahr_Krea
Mann-Whitney-U-Test	12789,000	15011,000	15356,000
Wilcoxon-W	68067,000	69296,000	66716,000
U	-9,613	-7,952	-6,818
Asymp. Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000

a. Gruppierungsvariable: A = sofort; B = verzögert

## 5. Ergebnisse

### *Abbildung 25: Mann-Whitney-U-Test Kreatinin*

Die Abbildung 26 zeigt einen Box-Whisker-Plot. Im Unterschied zu Abbildung 24 werden hier die zusammenfassenden Kreatininwerte grafisch dargestellt und vermitteln einen Eindruck, in welchem Bereich die Werte liegen und wie sie sich verteilen. Für jede Untersuchung (Kreatininwerte 2 Wochen post OP für verzögert und sofort, 3 Monate post OP für verzögert und sofort und 12 Monate post OP für verzögert und sofort) wurde ein Kastendiagramm erstellt, welches vom 1. (Q1) und 3. Quartil (Q3) begrenzt wird und die Hälfte aller Messwerte, also 50% beinhaltet. In dem Kasten ist jeweils der Mittelwert als ein gelbes Kreuz und der Median als kleine graue Box gekennzeichnet. Darüber hinaus wird der größte beobachtete Wert (max) und der kleinste beobachtete Wert (min) markiert.

Der Boxplot zeigt, dass in allen drei gemessenen Abständen jeweils die Kreatininwerte bei den Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion höher liegen. Sowohl bei den Maximalwerten, als auch den Mittelwerten oder dem Interquartilabstand. 2 Wochen post operativ liegt der Mittelwert in der Patientengruppe mit sofortiger Funktion bei 183,8  $\mu\text{mol/l}$ , der maximale Wert bei 894,0  $\mu\text{mol/l}$  und der minimale Wert bei 61,0  $\mu\text{mol/l}$ . In der Gruppe mit verzögerter Funktionsaufnahme sind die 2 Wochen post OP Werte höher, der Mittelwert bei 277,1  $\mu\text{mol/l}$ , der max Wert bei 1095,0  $\mu\text{mol/l}$  und der min Wert bei 82,7  $\mu\text{mol/l}$ . Die Serum-Kreatininwerte 3 Monate nach Operation sind bei den Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion folgende. Der Mittelwert liegt bei 164,4  $\mu\text{mol/l}$ , max Wert bei 741,0  $\mu\text{mol/l}$  und der min Wert bei 54,0  $\mu\text{mol/l}$ . Bei den Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion liegen 3 Monate nach OP alle Werte erneut höher als bei den Patienten mit sofortiger Funktion. Der Mittelwert liegt bei 235,2  $\mu\text{mol/l}$ , max Wert bei 942,0  $\mu\text{mol/l}$  und der min Wert bei 92,0  $\mu\text{mol/l}$ . Bei den 12-Monatswerten sieht es ähnlich aus. Auch hier ist der Mittelwert bei der Gruppe mit sofortiger Funktion niedriger und liegt bei 164,5  $\mu\text{mol/l}$  als bei den der verzögerten, welcher bei 231,0  $\mu\text{mol/l}$  liegt. Der Maximalwert bei sofortiger Funktion beträgt 738,0  $\mu\text{mol/l}$  und ist somit niedriger als der Maximalwert bei verzögerter Funktion. Dieser beträgt 1052,0  $\mu\text{mol/l}$ . Lediglich der Minimalwert liegt nach 12 Monaten bei den Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion höher (66,0  $\mu\text{mol/l}$ ), als bei den Patienten mit verzögerter Funktion (60,0  $\mu\text{mol/l}$ ).



## 5. Ergebnisse

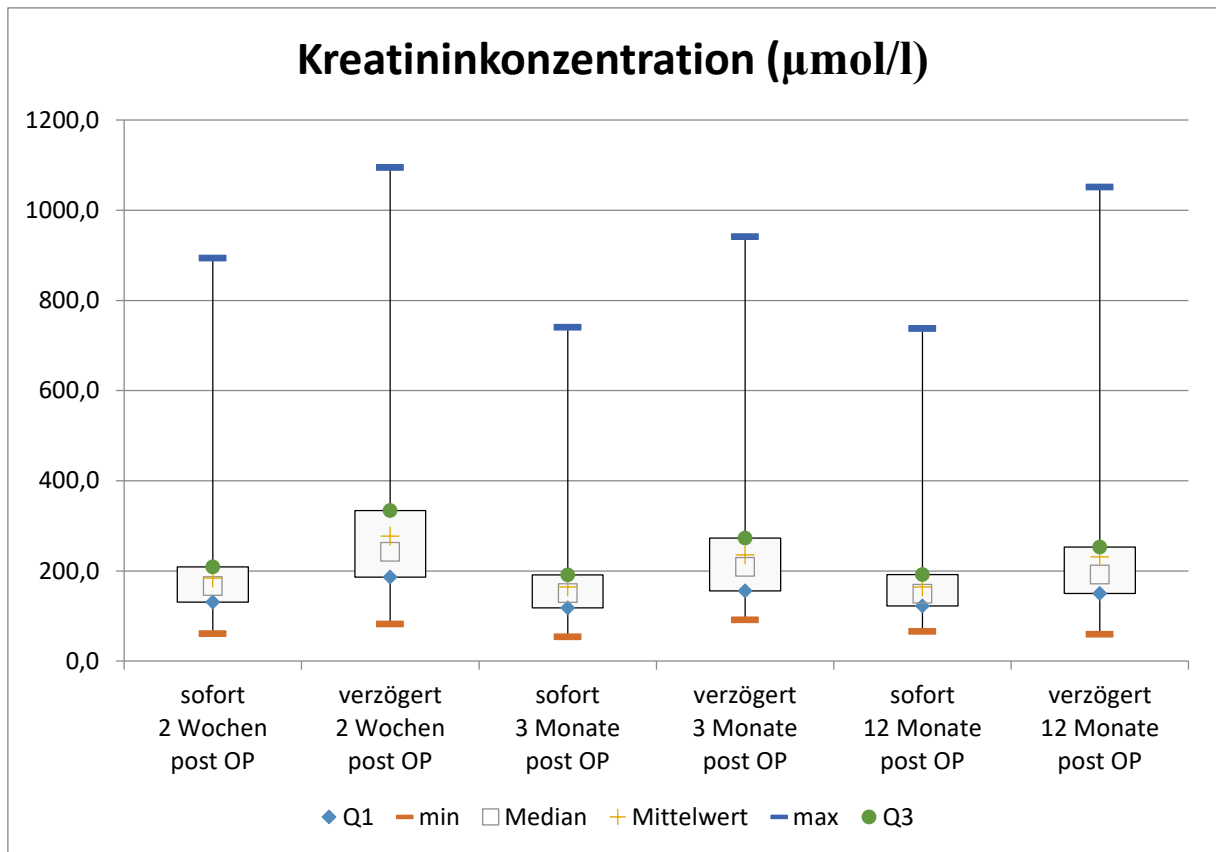


Abbildung 26: Boxplot Serum-Kreatininwerte ( $\mu\text{mol/l}$ )

### 5.9. Revisionsoperationen und postoperative Biopsien

Der Betrachtungszeitraum der Revisionsoperationen und postoperativen Biopsien wurde auf den stationären Aufenthalt der Patienten bei der Nierentransplantation festgelegt. In der Gruppe der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion kam es bei 35 Patienten (21,2%) zu Revisionsoperationen, wie zum Beispiel Hämatomausräumungen, Stenosenbeseitigungen, Thrombosen- oder Insuffizienzbehebungen. Zu einer Biopsie kam es bei 94 Patienten (57%).

In der Tabelle 6 und 7 sind die Anzahl der Revisionsoperationen und Anzahl der Biopsien der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion dargestellt.

<i>Revisions OP</i>	verzögert	
	Anzahl	%
Anzahl	165	
0	130	78,8%
1	21	12,7%
2	11	6,7%
3	2	1,2%
4	1	0,6%

Tabelle 7: Anzahl der Revisionsoperationen

<i>Biopsie</i>	Verzögert	
	Anzahl	%
Anzahl	165	
0	71	43,0%
1	57	34,5%
2	29	17,6%
3	8	4,8%

Tabelle 6: Anzahl der post OP Biopsien

## 5. Ergebnisse

Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die genaue prozentuale Verteilung der Anzahl der Revisionsoperationen, bzw. die Anzahl der Biopsien bei den Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion. Bei 130 Patienten (78,8%) kam es zu keiner Revisionsoperation, bei 21 Patienten (12,7%) kam es zu einer, bei 11 Patienten (6,7%) zu zwei weiteren Eingriffen, bei 2 Patienten (1,2%) kam es zu drei Revisionsoperationen und bei einem Patienten (0,6%) kam es zu weiteren vier Folgeoperationen (Abb. 27). Eine oder mehrere Biopsien wurden postoperativ in der Gruppe mit verzögerter Transplantatfunktion häufiger durchgeführt, als bei der Gruppe mit sofortiger Funktion. Bei 71 Patienten (43,0%) wurde keine Biopsie durchgeführt. Bei 57 Patienten (34,5%) wurde eine Biopsie postoperativ entnommen, bei 29 Patienten (17,6%) zwei Biopsien und bei 8 Patienten (4,6%) wurden nach Transplantation drei Biopsien durchgeführt.

In der Gruppe mit sofortiger Funktion kam es bei 30 Patienten (9%) nach der Nierentransplan-

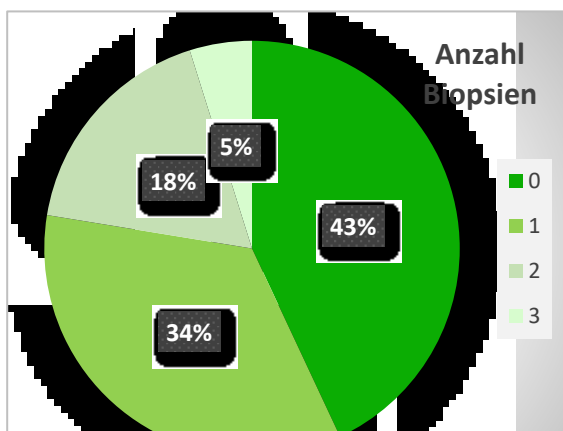


Abbildung 28: Tortendiagramm post OP Biopsien

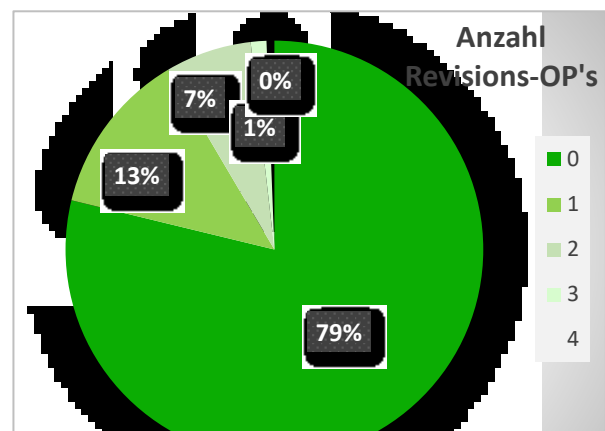


Abbildung 27: Tortendiagramm Revisionsoperationen

tation zu einer Revisionsoperation. Bei auch 30 Patienten (9%) kam es zu Biopsien. Bei den Patienten mit verzögerter Funktion wurden Biopsien in 57% der Fälle durchgeführt. (siehe Punkt 4.2.3.) Die Tabellen 8 und 9 stellen die prozentuale Verteilung der Revisionsoperationen und Biopsien bei den Patienten mit sofortiger Funktion dar.

<i>Revisions OP</i>	Sofort	
	Anzahl	%
Anzahl	332	
0	302	91,0%
1	28	8,4%
2	2	0,6%
3	0	0,0%
4	0	0,0%

Tabelle 8: Anzahl der Revisionsoperationen

<i>Biopsie</i>	Sofort	
	Anzahl	%
Anzahl	333	
0	302	90,7%
1	28	8,4%
2	2	0,6%
3	0	0,0%

Tabelle 9: Anzahl der post OP Biopsien

Die Abbildungen 29 und 30 zeigen die prozentuale Verteilung der Anzahl der Revisionsoperationen, bzw. die Anzahl der Biopsien bei den Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion. Es kam bei jeweils 302 Patienten (91%) zu keiner Revisionsoperation und keiner Biopsie. Bei 28

## 5. Ergebnisse

Patienten (8,4%) wurden eine Revisionsoperation und eine Biopsie durchgeführt. Bei 2 Patienten (0,6%) kam es zu zwei erneuten Eingriffen postoperativ und zu zwei Biopsien. Anders als bei den Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion wurden nicht mehr als zwei Revisionsoperationen oder Biopsien durchgeführt.

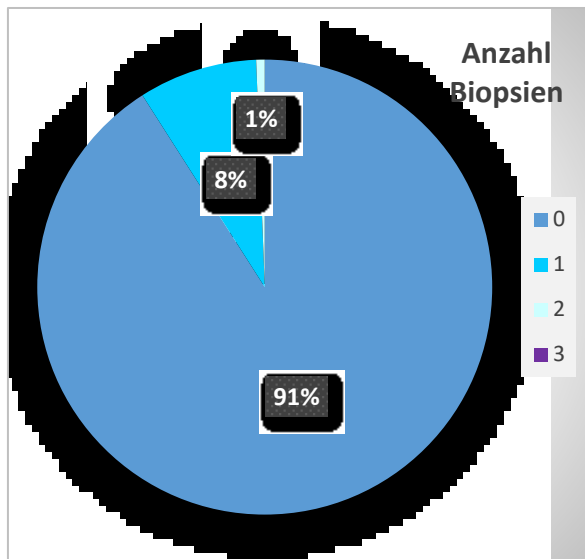


Abbildung 29: Tortendiagramm post OP Biopsien

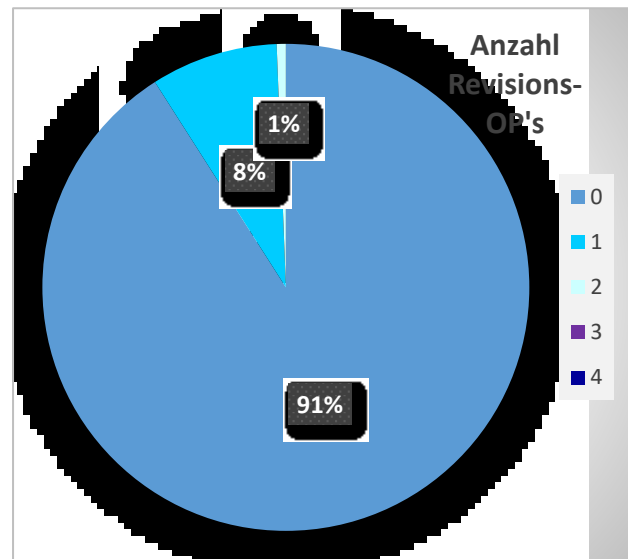


Abbildung 30: Tortendiagramm Revisions-OP's

Durch die Berechnung des Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Revisions-OP's ( $p = 0,019$ ) und einer DGF gibt (siehe Abb. 31). Ein Zusammenhang von Biopsien und einer DGF lässt sich nicht erkennen ( $p = 0,258$ ).

## 5. Ergebnisse

Kreuztabelle				
Anzahl				
		A = sofort; B = verzögert		Gesamtsumme
		sofort	verzögert	
Revisions_OP	1	28	21	49
	2	2	11	13
	3	0	2	2
	4	0	1	1
Gesamtsumme		30	35	65

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	9,905 <sup>a</sup>	3	,019
Likelihood-Quotient	11,637	3	,009
Zusammenhang linear-mit-linear	8,687	1	,003
Anzahl der gültigen Fälle	65		

a. 4 Zellen (50,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist ,46.

Abbildung 31: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test Revisions-OP's

### 5.10. Immunsuppressiva

Da in dieser Arbeit bei jedem Patienten primär die Gabe eines Steroids in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva durchgeführt wurde, wird auf die Steroide nicht weiter eingegangen.

Es wurden die folgenden Immunsuppressiva und Kombinationen, die in den Tabellen 10 und 11 dargestellt sind, bewertet. Zunächst wird die Verteilung der verwendeten Immunsuppressiva in Tabelle 10 bei den Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion betrachtet.

Als Calcineurininhibitoren wurden Tacrolimus und Ciclosporin verwendet, Mycophenolatmofetil und als mTOR-Inhibitor wurde Sirolimus angewandt.

Immunsuppressiva	Verzögert	
	Anzahl	in %
Tacrolimus	1	0,6%
Tacrolimus + Sirolimus	6	3,7%
Tacrolimus + Mycophenolatmofetil	59	36,0%
Tacrolimus + Ciclosporin	2	1,2%
Mycophenolatmofetil	6	3,7%

## 5. Ergebnisse

Mycophenolatmofetil + Ciclosporin	84	51,2%
Mycophenolatmofetil + Sirolimus	2	1,2%
Sirolimus	1	0,6%
Ciclosporin	1	0,6%
Tacrolimus + Mycophenolatmofetil + Sirolimus	0	0,0%
Sirolimus + Mycophenolatmofetil + Ciclosporin	0	0,0%
<b>Summe</b>	<b>164</b>	<b>100,0%</b>

*Tabelle 10: Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion*

Am häufigsten kam es zum Einsatz der Kombination von einem Calcineurininhibitoren und Mycophenolatmofetil. Die meistverwendete Kombination war Ciclosporin mit Mycophenolatmofetil (51,2%). Danach folgte Tacrolimus mit Mycophenolatmofetil (36,0%). Die Kombination mit einem mTOR-Inhibitor fanden weniger Verwendung, z.B. Sirolimus in Kombination mit Tacrolimus (3,7%).

Bei den Patienten mit sofortiger Funktion wurden die gleichen Immunsuppressiva und Kombinationen angewendet. Die Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Medikamente in der Patientengruppe mit sofortiger Transplantatfunktion.

Immunsuppressiva	Sofort	
	Anzahl	in %
Tacrolimus	0	0,0%
Tacrolimus + Sirolimus	4	1,2%
Tacrolimus + Mycophenolatmofetil	100	30,1%
Tacrolimus + Ciclosporin	0	0,0%
Mycophenolatmofetil	1	0,3%
Mycophenolatmofetil + Ciclosporin	214	64,5%
Mycophenolatmofetil + Sirolimus	8	2,4%
Sirolimus	0	0,0%
Ciclosporin	3	0,9%
Tacrolimus + Mycophenolatmofetil + Sirolimus	1	0,3%

## 5. Ergebnisse

Sirolimus + Mycophenolatmofetil + Ciclosporin	1	0,3%
<b>Summe</b>	<b>332</b>	<b>100,0%</b>

*Tabelle 11: Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation bei Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion*

Auch in dieser Gruppe fand die Kombination von einem Calcineurininhibitoren und Mycophenolatmofetil die häufigste Anwendung. Mit 64,5% wurde die Kombination mit Ciclosporin und Mycophenolatmofetil am häufigsten angewandt. Am zweithäufigsten mit 30,1% die Kombination von Mycophenolatmofetil und Tacrolimus verwendet.

Die Tabelle 12 zeigt, welche Kombinationen von Immunsuppressiva Einfluss auf die Entwicklung einer DGF aufweist. Jeder der einzelnen Kombinationen wurde in Form einer Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf das Auftreten einer DGF hin untersucht. Spalte 4 der Tabelle 12 zeigt, dass die alleinige Gabe von Mycophenolatmofetil ( $p = 0,003$ ), die Kombination von Tacrolimus mit Ciclosporin ( $p = 0,044$ ) und Mycophenolatmofetil mit Ciclosporin ( $p = 0,004$ ) sich bei den untersuchten Transplantationen als signifikanten Einflussfaktor auf die Entwicklung einer DGF erwiesen. Allerdings lässt sich eine statistische Aussage nur für die Kombinationen mit Tacrolimus + Sirolimus und MMF + Ciclosporin treffen, da die anderen Kombinationsgruppen zu klein sind.

<b>Immunsuppressiva und Kombinationen</b>	<b>sofort</b>	<b>verzögert</b>	<b>p-Wert</b>
Tacrolimus	0	1	0,156
Tacrolimus + Sirolimus	4	6	0,069
Tacrolimus + MMF	100	59	0,205
<b>Tacrolimus + Ciclosporin</b>	0	2	<b>0,044</b>
<b>MMF</b>	1	6	<b>0,003</b>
<b>MMF + Ciclosporin</b>	214	84	<b>0,004</b>
MMF + Sirolimus	8	2	0,371
Sirolimus	0	1	0,156
Ciclosporin	3	2	0,746
Tacrolimus + MMF + Sirolimus	1	0	0,480
Sirolimus + MMF + Ciclosporin	1	0	0,480

*Tabelle 12: Immunsuppressiva-Anwendung*

Die Abbildung 32 zeigt eine grafische Darstellung der prozentualen Verteilung der Immunsuppressiva.

## 5. Ergebnisse

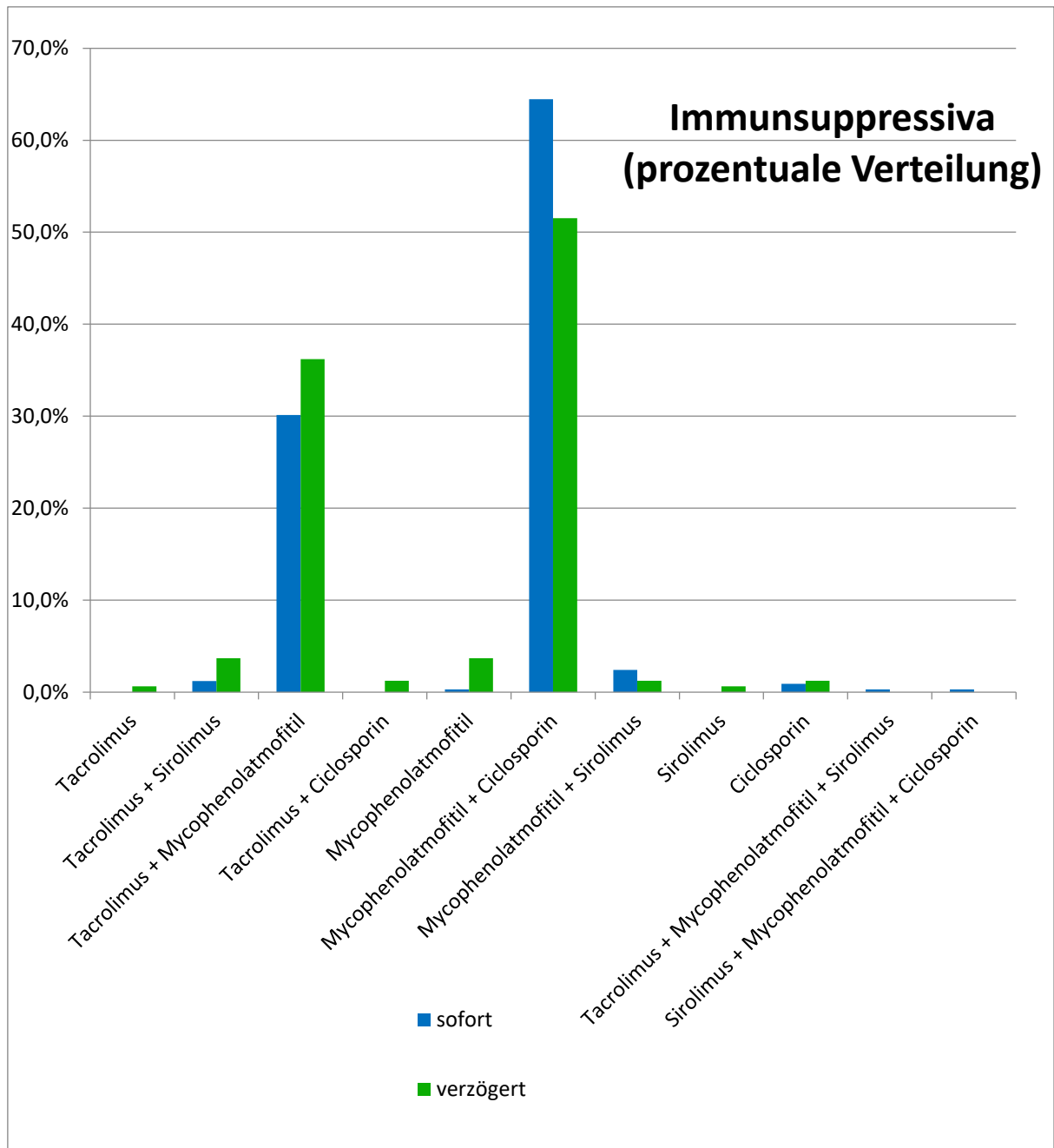


Abbildung 32: Angewandte Immunsuppressiva nach Nierentransplantation an der Universitätsklinik Rostock

## 6. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden verschiedene Faktoren analysiert, um eventuelle Zusammenhänge mit einer verzögerten Transplantatfunktion zu verstehen. Es wurden Daten von insgesamt 531 Patienten ausgewertet, von denen 165 (31,07%) Patienten eine verzögerte Transplantatfunktion zeigten. Die Patienten wurden in der Zeit vom 01.01.2003 bis 31.12.2014 an der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock nierentransplantiert und behandelt. Die 531 untersuchten Patienten stellten 1,68% der 31.687 nierentransplantierten Patienten in dem Beobachtungszeitraum in Deutschland dar (DSO, Organspende und Transplantation in Deutschland 2012; Jahresbericht, April 2013) (DSO, Organspende und Transplantation in Deutschland 2014; Jahresbericht, Juni 2015).

Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz. Eine verzögerte Transplantatfunktion stellt dabei eine bedeutende Komplikation dar. Über die vergangenen Jahre gab es einen deutlichen Rückgang der Inzidenz einer späten Transplantatfunktion. Nicht alleine wegen eines besserem Verständnisses dieser Komplikation (Perico, Cattaneo, & et al., 2004). Die Abbildung 33 zeigt deutlich eine sinkende Inzidenz bei den untersuchten Patienten an der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2014.

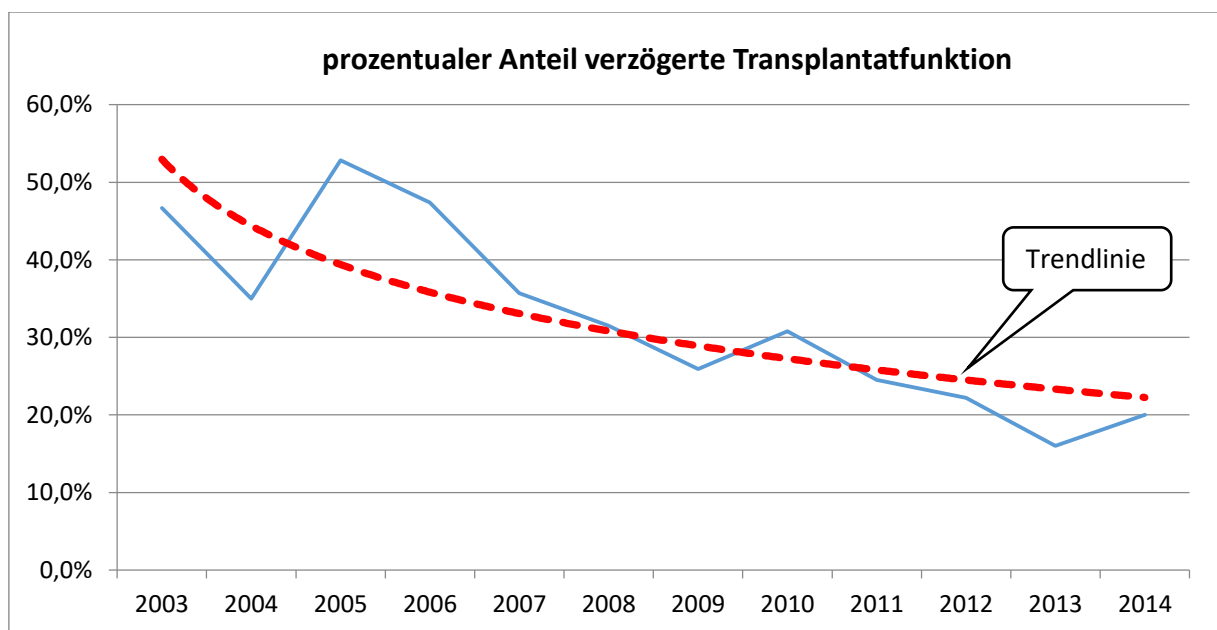


Abbildung 33: Prozentualer Anteil der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion

Die ermittelte Häufigkeit des Auftretens einer verzögerten Transplantatfunktion lag bei dieser Analyse bei 33,2% und somit im Vergleich zur Literatur etwas höher (DGF Raten von 15-30%) (Peeters, Terryn, Vanholder, & Lameire, 2004) (Sola, Alarcon, Jimenez, & Osuna, 2004). Wie in Punkt 1.4. Verzögerte Transplantatfunktion (engl. Delayed Graft Function) schon beschrieben,



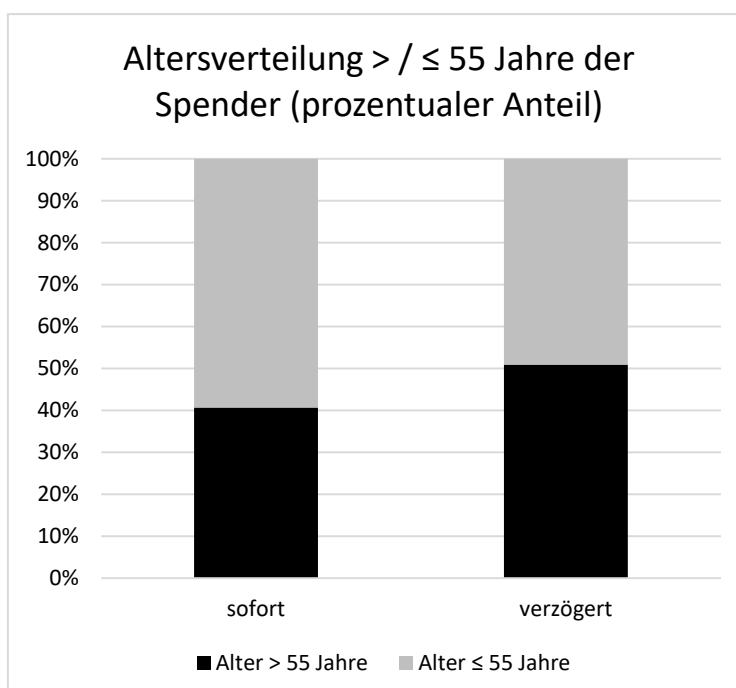
## 6. Diskussion

erschwert es einen Vergleich zwischen der Inzidenz einer DGF zu ziehen, durch z.B. die unterschiedlichen Definitionen. Es bestätigt sich in dieser Arbeit, dass eine DGF eine häufige und somit eine bedeutsame Komplikation darstellt.

### 6.1. Alter und Geschlecht

In dieser Untersuchung lag das durchschnittliche Alter der Empfänger mit verzögerter Transplantatfunktion um 3,4 Jahre höher als bei den Empfängern mit sofortiger Funktion. Das Alter der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation spielt eine Rolle bei der Entwicklung einer Delayed Graft Function (DGF). Auch beim Spenderalter zeigt sich eine höhere Inzidenz für eine DGF. Im Schnitt waren die Spender mit DGF um 4,34 Jahre älter, als die Spender mit sofortiger Transplantatfunktion. Ounissi et al. (Ounissi, et al., 2013) beschrieben in ihrem Artikel über das Spenderalter als eines der Risikofaktoren für eine DGF. Dies lässt sich in dieser Arbeit mit den erhobenen Daten der Universitätsklinik Rostock bestätigen. Man kann davon ausgehen, dass das Alter ein Risikofaktor für eine DGF darstellt.

Chaumont et al. (Chaumont, et al., 2015) berichteten darüber, dass das Spenderalter mehr oder gleich 16 Jahre als eines der Hauptrisikofaktoren für eine verzögerte Transplantatfunktion gilt. Halloran et al. zeigten in ihrer Studie, dass sich das Risiko für eine DGF verdoppelt, wenn der Spender über 55 Jahre alt ist (Halloran & Hunsicker, 2001). In dieser retrospektiven Studie von der Universitätsmedizin Rostock liegt das Spenderalter > 55 Jahre bei Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion bei 40,66%, bei Patienten mit einer DGF bei 50,91%. Die Abbildung 34 stellt dieses Ergebnis grafisch dar. Folglich zeigt sich eine Übereinstimmung der erhobenen Werte mit der oben genannten Literatur. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigt sich, dass das Alter über 55 Jahre ( $p = 0,030$ ) ein signifikanter Einflussfaktor bezüglich der Entwicklung einer DGF ist.



## 6. Diskussion

### *Abbildung 34: Grafik über prozentuale Verteilung des Spenderalters > / ≤ 55 Jahre*

Ältere Patienten weisen in ihren Krankheitsverläufen und ihrem Krankheitsspektrum eine Vielzahl von Eigenheiten auf, welche sie von jüngeren Patienten unterscheiden. Das Erkrankungsspektrum verändert sich, da bei älteren Patienten oft eine Ko- bzw. Multimorbidität vorliegt. Ältere Menschen erkranken nicht nur häufiger, sondern es treten zunehmend mehrere Krankheiten gleichzeitig auf. Zudem spielt die Polypharmazie mit ihren vielseitigen Nebenwirkungen und Interaktionen eine Rolle. Die Multimorbidität ist bei älteren Patienten ein wichtiges Charakteristikum, welches Auswirkungen auf den Verlauf von Krankheiten, der Heilung und Transplantation hat.

Der demografische Wandel und die besseren Lebensbedingungen stellen insbesondere die noch junge Transplantationsmedizin vor neue Herausforderungen. Adipositas und die zum Teil damit vergesellschafteten Begleitkrankheiten wie arterieller Hypertonus, Arteriosklerose mit Koronarer Herzkrankheit oder arterieller Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus stellen insbesondere bei älteren Patienten Risikofaktoren für eine erfolgreiche Transplantation dar. (Savoye, Tamarelle, Chalem, Rebibou, & Tuppin, 2007)

Je älter der Mensch, desto mehr Krankheiten und deren Folgen treten auf, was zu einem schlechten Outcome bei der Nierentransplantation führt und eher ein Auftreten einer DGF bewirkt. Studien haben gezeigt, dass besonders ältere Empfänger bei Nierentransplantationen einen höheren Anteil an Komplikationen und Mortalität haben, als jüngere Empfänger. (Yoo, et al., 2015) Insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse sind die Hauptursache von Misserfolg in der Organtransplantation. Sie nehmen einen Anteil von mehr als die Hälfte ein. (Greenberg, 2009)

In ihrer Analyse zeigten Chaumont et al. einen weiteren Risikofaktor, der eine zunehmende Inzidenz für eine DGF aufweist. Sie berichten, dass das männliche Geschlecht des Empfängers ein höheres Risiko zeigt. In dieser Untersuchung der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock bestätigt sich dies nicht. Einen Effekt bezüglich des Empfänger- ( $p = 0,773$ ) und Spendergeschlechts ( $p = 0,527$ ) konnte nicht festgestellt werden.

### 6.2. Lebendspende oder Kadaverspende

In der Literatur zeigt sich, dass der Verlauf bei Lebendnierentransplantationen signifikant besser ist, als bei Kadaverspenden (Kwon, Kim, Ahn, Kang, & Kwak, 2005) (Hillebrand, et al., 2001) (Chkhotua, et al., 2003) In dieser Arbeit findet sich ebenfalls eine Korrelation zwischen einer Kadaverspende und dem Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion. Man kann davon ausgehen, dass eine Lebendspende sowohl ein besseres Outcome im Langzeitüberleben, sowie dem Auftreten einer DGF hat.

## 6. Diskussion

### 6.3. Wartezeit

In der internationalen Literatur findet sich die Wartezeit, bzw. die Zeit von Beginn der Dialysetherapie bis zur Nierentransplantation nicht als ein Risikofaktor für eine verzögerte Transplantatfunktion wieder. Auch in dieser Analyse zeigt sich, dass die Wartezeit keinen signifikanten Effekt bezüglich einer DGF aufweist ( $p = 0,170$ ). Die Patienten mit einer DGF haben im Durchschnitt 0,37 Jahre länger auf ein passendes Organ gewartet. Bei den 5 Patienten, die noch vor Beginn der Dialysepflicht transplantiert wurden, trat keine DGF auf.

### 6.4. Kalte Ischämiezeit

Einige Autoren beschreiben, dass längere kalte Ischämiezeiten (KIZ) mit einer verzögerten Transplantatfunktion assoziiert sind (Chaumont, et al., 2015) (Ojo, Wolfe, Held, Port, & Schmourer, 1997). Die Dauer der KIZ gilt in der Literatur als ein wichtiger Faktor für die Transplantatfunktion nach Nierentransplantation (Preuschhof, Lobo, & Offermann, 1991) (Chaumont, et al., 2015). In einer Studie aus dem *US Renal Data System Registry* von Ojo et al. weisen die dort erhobenen Daten darauf hin, dass für jede Erhöhung der KIZ um sechs Stunden ein 23 Prozent höheres Risiko für eine DGF liegt (Ojo, Wolfe, Held, Port, & Schmourer, 1997).

In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv aus der Universitätsklinik Rostock spielte die kalte Ischämiezeit für eine verzögerte Transplantatfunktion eine signifikante Rolle ( $p = 0,026$ ). Bei einer KIZ von 15-20 Stunden und bei einer KIZ von mehr als 25 Stunden trat häufiger eine verzögerte Transplantatfunktion auf. Der Mittelwert der KIZ lag im Vergleich beider Gruppen um 1,22 Stunden höher bei den Patienten mit verzögerter Funktion. Bei niedrigen KIZ war die Inzidenz für eine sofortige Transplantatfunktion höher. Untersuchungen von Sert et al. zeigten, dass kürzere KIZ mit einer niedrigeren Inzidenz für eine verzögerte Transplantatfunktion einhergehen (Sert, Colak, Tugmen, Dogan, & Karaca, 2014). Schon länger ist die prognostische Relevanz der kalten Ischämiezeit bekannt. Eine KIZ von mehr als 30 Stunden ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (Terasaki & Cecka, 1995). Laut der Studie von Chaumont et al. gilt die KIZ als der Risikofaktor für eine DGF (Chaumont, et al., 2015).

### 6.5. HLA-Mismatch

Das HLA-Mismatch wird von vielen Autoren als wichtiger immunologischer Faktor bei der Nierentransplantation gesehen (Connolly, et al., 1996) (Takemoto, Terasaki, Gjertson, & Cecka, 2000). Die Anzahl an Organversagen steigt mit zunehmender HLA-Inkompatibilität, sowohl bei Lebendspenden, als auch bei Kadavernierenspenden (Cecka, 1999). Die HLA-Übereinstimmung korreliert stark mit einer akuten Abstoßungsreaktion, welches wiederum ein hoher Risikofaktor für eine verzögerte Transplantatfunktion darstellt (Chaumont, et al., 2015).

## 6. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass bei einem HLA-Mismatch von mehr oder gleich vier, das Auftreten einer DGF gegenüber einer sofortigen Transplantatfunktion vermehrt vorkommt. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang von Histokompatibilität und dem Auftreten einer DGF nachgewiesen werden ( $p = 0,005$ ).

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen HLA-Loci zeigte sich, dass der Ort der HLA-DR Gene einen bedeutsamer Faktor darstellt ( $p = 0,002$ ). Bei nur einer Inkompatibilität war das Risiko für eine verzögerte Funktion größer. Der Loci HLA-B stellte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer DGF dar ( $p = 0,049$ ). HLA-A zeigte hingegen kein signifikant höheres Auftreten einer DGF ( $p = 0,06$ ). Dies lässt vermuten, dass eine genaue Übereinstimmung am HLA-B und HLA-DR Loci wichtiger ist als bei HLA-A Loci. Die Abbildung 35 zeigt die genaue prozentuale Verteilung des HLA-DR Loci.

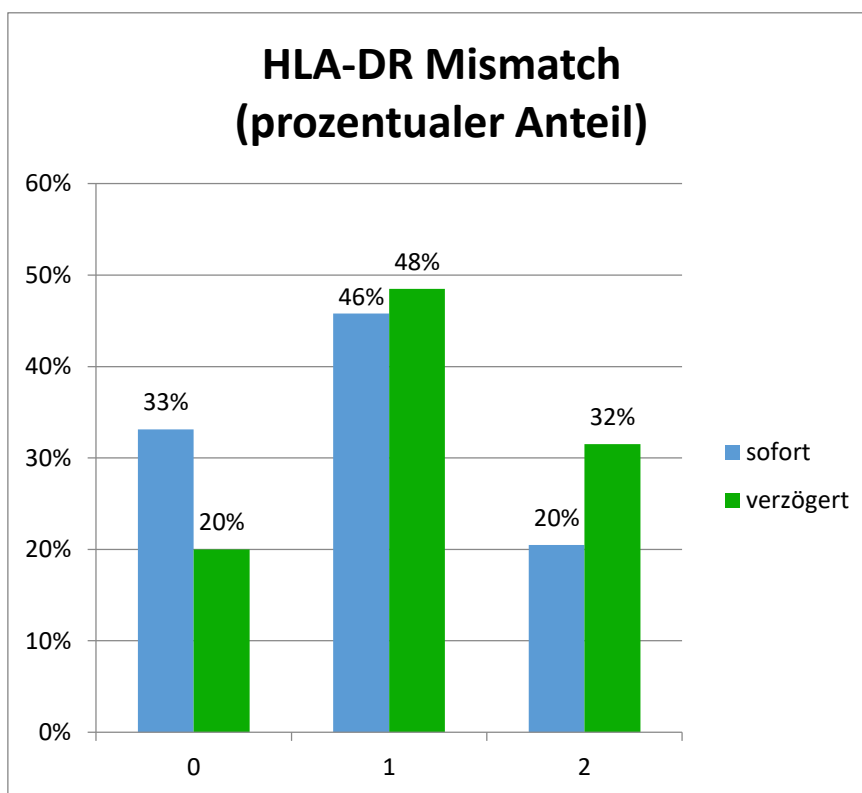


Abbildung 35: HLA-DR Mismatch

1995 beschrieben Connolly et al. ähnliches (Connolly, et al., 1996). Sie untersuchten die Korrelation zwischen den einzelnen HLA-Loci und dem Transplantatüberleben, sowie einen Zusammenhang zwischen HLA-Mismatch und einer DGF. Eine genaue Übereinstimmung bei HLA-DR zeigt ein geringeres Auftreten einer DGF und ein längeres Transplantatüberleben, als HLA-A und HLA-B.

## 6. Diskussion

### 6.6. Kreatininkonzentration

Kreatinin ist ein Nierenfunktions- bzw. Retentionsparameter, welcher im Serum gemessen wird. Es ist ein harnpflichtiges Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels und wird vorwiegend renal durch glomeruläre Filtration, aber auch in geringem Maße durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Die tägliche Ausscheidungsmenge ist proportional zur Muskelmasse. Da diese relativ konstant bleibt, ist die Serumkonzentration ein guter Parameter für die Nierenfunktion. Sie ist abhängig von vielen Faktoren, wie zum Beispiel der Trinkmenge, körperlicher Aktivität (z.B. langes Joggen), Muskelläsionen, Lebensalter und Geschlecht. Ein Anstieg im Serum erfolgt erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von mehr als 50-60% (Renz-Polster & Krautzig, 2008). Das Serumkreatinin ist bei Nierentransplantationen zudem ein wichtiger Parameter für ein Rejektionsgeschehen (Chen, et al., 2000). Die physiologischen Referenzwerte der Serumkreatininkonzentration liegen bei Erwachsenen zwischen 44 bis 106  $\mu\text{mol/l}$ . Die Bestimmung erfolgt mittels der Jaffé-Reaktion, welche eine unspezifische Farbreaktion darstellt (Herold, 2012).

In den Daten der Patienten der Universitätsmedizin Rostock wurde der Verlauf des Serumkreatinins nach erfolgter Nierentransplantation untersucht. Hierzu wurden die Untersuchungszeiträume von zwei Wochen post OP, drei Monate post OP und ein Jahr post OP gewählt. Es war interessant zu ermitteln, welche konkreten Auswirkungen sich für die Patienten mit einer DGF ergaben. Im untersuchten Kollektiv erwiesen sich alle drei Zeiträume der erhobenen Serumkreatininwerte als signifikante Einflussfaktoren. Dieses Ergebnis wird mit dem Mann-Whitney-U-Test in der vorliegenden Studie bestätigt (siehe Abb. 24). Der jeweilige Serumkreatininwert lag sowohl im konkreten Durchschnitt, als auch bei den Maximalwerten in der Gruppe mit verzögerter Transplantatfunktion höher, als bei denen mit sofortiger Funktion. Den größten Unterschied in den gemessenen Werten zeigte der zwei Wochen post OP Kreatininwert. Dieser lag bei den Patienten mit DGF im Schnitt um 93,3  $\mu\text{mol/l}$  höher. Drei Monate post OP lag er bei den Patienten mit DGF 70,8  $\mu\text{mol/l}$  höher und ein Jahr post OP 66,5  $\mu\text{mol/l}$  höher. Man kann davon ausgehen, dass eine transplantierte Niere nach einer DGF einen persistierenden Schaden behält und der Patient auch ein Jahr nach Transplantation erhöhte Kreatininwerte im Serum aufweist. Es ist wichtig, die transplantierten Patienten nachfolgend zu untersuchen, um das Langzeitüberleben zu sichern und ein Transplantatversagen frühestmöglich zu erfassen (Krogstrup, Bibby, Aulbjerg, Jespersen, & Birn, 2016).

### 6.7. Revisionsoperationen und postoperative Biopsien

Generell stellen revisionspflichtige Komplikationen ein hohes Risiko für das Transplantatüberleben dar. Chirurgische Komplikationen stellen den Hauptanteil der Indikationen für Revisionsoperationen. Sie sind untypisch, aber bei Auftreten oft auch lebensbedrohlich (Shamsa & Aqdam, 1999). Nach einer anfänglichen Inzidenz von ca. 30%, treten chirurgische Komplikationen heutzutage bei ca. 5% der Fälle auf (Vidne, Leapman, Butt, & Kountz, 1976). Es kann zu folgenden Komplikationen kommen, die zu einer Revisionsoperationen führen:

## 6. Diskussion

Vaskuläre Komplikationen, wie Thrombosen der A., V. renalis oder der A. renalis des transplantierten Organs (Beyga & Kahan, 1998), weitere chirurgische Komplikationen wie Hämatome durch z.B. Anastomosenblutungen, postoperative Lymphozele (Karakayali, et al., 2001), Wundinfektionen oder postoperative Hernien. Zudem können Revisionsoperationen aufgrund von urologischen Komplikationen durchgeführt werden, wie z.B. Ureterstenosen, Ureterleckagen oder Ureternekrosen (Odland, 1998). Bei den erhobenen Daten der Universitätsmedizin Rostock zeigten die Patienten mit einer verzögerten Transplantatfunktion vermehrt Komplikationen, die zu einer Revisionsoperation führten (21,2%), als die Patienten mit sofortiger Funktion (9,0%). Es wurde der Zusammenhang von Revisionsoperation und der Entstehung einer DGF mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht. In dem gesamten Kollektiv konnte dieser Zusammenhang als signifikant ermittelt werden ( $p = 0,019$ ).

Um eine Transplantatdysfunktion zu diagnostizieren ist der heutige Goldstandard eine Nierenbiopsie. In dieser statistischen Arbeit zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion (56,9%) mindestens eine Biopsie während ihres stationären Aufenthaltes erhalten haben. Trotz dieses hohen Prozentsatzes, zeigen Biopsien keinen signifikanten Zusammenhang über das Auftreten einer DGF ( $p = 0,258$ ). Sie stellen eine unabdingbare Handlung für das weitere Management nach Nierentransplantation dar (Silva, et al., 2007). Eine frühe Biopsie ist wichtig, um schnellstmöglich eine verzögerte Transplantatfunktion oder akute Abstoßungsreaktion zu diagnostizieren und entsprechend die postoperative Therapie patientengerecht anzupassen. Denn nur eine sofortige Behandlung einer akuten Abstoßungsreaktion aufgrund einer DGF verbessert das Langzeitüberleben des Transplantats (Puliatti, Rizzello, Ilham, & Asderakis, 2007).

### 6.8. Immunsuppression

Ein wichtiger Ansatzpunkt liegt darin, ob die Therapiewahl beim Auftreten von DGF eine Rolle spielt oder nicht. In dieser Analyse wurden wie in Tabelle 11 und 12 gezeigt, alle Kombinationen von Immunsuppressiva untersucht. Bei drohendem Auftreten oder Vorkommen einer Abstoßungsreaktion bzw. einer DGF wird diese gegeben falls angepasst.

Die immunsuppressive Therapie wird nach dem Prinzip der evidenzbasierten Medizin durchgeführt, d.h. die Sicherheit und Wirksamkeit der verschiedenen Immunsuppressiva und deren Kombinationen wurde in einer Vielzahl klinischer Studien geprüft (Spernschneider & et al., 2003). Initial soll wegen des hohen immunologischen Risikos durch die Anwendung einer intensivierten Immunsuppression die akute Abstoßung oder eine DGF des Nierentransplantats verhindert werden. In Deutschland wird bei den meisten Transplantationen anfänglich eine Kombination bestehend aus einem Calcineurininhibitor und Mycophenolatmofetil eingesetzt (Budde, Giessing, Liefeldt, & Neumayer, 2006).

Diese Untersuchung zeigt, dass die häufigste angewandte Kombination aus einem Calcineurininhibitor und Mycophenolatmofetil bestand und somit dem Goldstandard der Literatur entspricht. Es fällt auf, dass die Kombination aus dem Calcineurininhibitor Ciclosporin und Mycophenolatmofetil ein höheres Auftreten einer DGF wohl begünstigt ( $p = 0,004$ ).

## 6. Diskussion

In ihrer Meta-Analyse beschrieben Sharif et al., dass das sparsamere Einsetzen von Calcineurininhibitoren mit einer verminderten Rate an DGF assoziiert ist. Dies ließ sich bei dem untersuchten Patienten der Universitätsmedizin Rostock nachweisen. Die Gabe aus der Kombination der zwei Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus zeigten ein signifikantes Risiko eine DGF zu entwickeln ( $p = 0,044$ ).

An der Universitätsmedizin Rostock gab es mit nur 4,65% der Fälle des gesamten untersuchten Kollektivs vergleichsweise wenige Kombinationen mit mTOR-Inhibitoren. Es zeigte sich jedoch ein höherer Gebrauch von Sirolimus bei Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion (60,87% der Fälle mit Sirolimus Einnahme) gegenüber Patienten mit verzögerter Funktion (39,13%). Hinweise in anderen Studien legen nahe, dass der Gebrauch von mTOR-Inhibitoren zu erhöhten Rate an DGF führt (Simon, et al., 2004). Ob ein mTOR-Inhibitor verabreicht wurde oder nicht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die DGF Inzidenz (siehe Tabelle 12). Allerdings ist diese Gruppe nur sehr klein und die statistische Auswertbarkeit nur eingeschränkt möglich.

McTaggart et al. beschreiben in ihrer Analyse, dass die Gabe von mTOR-Inhibitoren eine DGF Episode verlängern kann. Das Ein-Jahres-Transplantatüberleben wird hierdurch nicht beeinflusst (McTaggart, et al., 2003) (McTaggart, Tomlanovich, Bostrom, Roberts, & Feng, 2004).

Es könnten auch die Kosten der unterschiedlichen Immunsuppressiva eine Rolle in deren Anwendungen spielen. MTOR-Inhibitoren sind im Vergleich zu Calcineurininhibitoren doppelt bis dreifach teurer und finden daher ihre Anwendung eher als Reservemittel.

Es wäre eine weitere und umfangreichere Studie nötig, um das genaue Verhalten der einzelnen Immunsuppressiva und ihrer Kombinationen im Zusammenhang mit dem Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion zu deuten.

### 7. Zusammenfassung

Für diese retrospektive Arbeit wurden insgesamt Daten von 531 Patienten erhoben, die sich im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2014 an der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock einer Nierentransplantation unterzogen. Ziel der vorliegenden Analyse war es Faktoren zu finden, die zu einer verzögerten Transplantatfunktion führen. Darüber hinaus wurden die Häufigkeit des Auftretens und die einzelnen Faktoren, wie z.B. die kalte Ischämiezeit, die Wartezeit bis zur Nierentransplantation, HLA-Mismatch, die postoperativen Kreatininwerte, die Revisionsoperationen und postoperativen Biopsien oder die immunsuppressive Therapie genauer untersucht.

Bei einer Inzidenz von 33,2% stellte sich die verzögerte Transplantatfunktion (*delayed graft function* = DGF) als eine häufig auftretende Komplikation dar. Kommt es zu einer DGF stellt dies ein Mehraufwand in der Diagnostik und Therapie dar und damit verbunden zusätzlich höhere Kosten nach Transplantationen. Es folgen weitere Dialysebehandlungen, Biopsien, Revisionsoperationen und immunsuppressives Monitoring, was mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einhergeht (Matas, et al., 1997). Ein besseres Verständnis über diese Komplikation und ihr Auftreten helfen nicht nur den Patienten, sondern sie senken auch die Kosten bei Nierentransplantationen.

Die Patienten in der Gruppe mit verzögerter Transplantatfunktion unterschieden sich wesentlich in allen oben genannten Faktoren von der Gruppe mit sofortiger Funktion. Die wichtigsten Faktoren bezüglich das Auftretens einer DGF sind auf Seiten des Spenders das Alter und ob das Transplantat von einer Lebend- oder Kadaverspende stammt. Wobei ein höheres Alter (mehr als 55 Jahre) und eine Kadavernierenspende eine vermehrte Inzidenz einer DGF aufweist. Auf Seiten des Empfängers ist ausschlaggebend ebenfalls das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation. Mit zunehmendem Alter stieg die Häufigkeit einer DGF.

Die allgemeinen Faktoren, die vermehrt zu einer DGF führen können sind eine längere kalte Ischämiezeit (KIZ). In dieser Analyse trat eine DGF bei einer KIZ von 15 bis 20 Stunden und bei mehr als 25 Stunden häufiger auf. Des Weiteren ist die Histokompatibilität ein entscheidender Faktor. HLA-Mismatches stellen einen etablierten Risikofaktor für das Auftreten einer DGF dar. Dabei stellt sich im Zusammenhang mit einer DGF eine Übereinstimmung im HLA-B und HLA-DR Loci am relevantesten dar. Bei nur einem Mismatch am HLA-DR Loci traten vermehrt verzögerte Transplantatfunktionen auf. Die Kompatibilität am Loci HLA-A erscheint dabei nicht signifikant.

Bei der Analyse der Kreatininkonzentration im Serum zwei Wochen, drei Monaten und ein Jahr nach erfolgter Nierentransplantation zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion in den jeweils gemessenen Zeiträumen eine höhere Kreatininkonzentration, als bei der Kontrollgruppe der Patienten mit sofortiger Funktion. Da der Kreatininwert einen Laborparameter für die Nierenfunktion darstellt, kann man von einer schlechteren Filtrationsleistung auch ein Jahr nach Transplantation bei der DGF ausgehen. Dies kann ein Einfluss auf das Transplantatüberleben haben.



## 7. Zusammenfassung

Patienten, die eine DGF aufwiesen, benötigten im Schnitt mehr Revisionsoperationen. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer DGF und dem Durchführen einer Revisionsoperation. Biopsien stellen in dieser Analyse der Universität Rostock keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer DGF dar.

Die Unterschiede bei der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit verzögerter und sofortiger Transplantatfunktion zeigten einen signifikanten Unterschied in der Anwendung von den Kombinationen mit den Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin, sowie Mycophenolatmofetil mit Ciclosporin und der alleinigen Therapie mit Mycophenolatmofetil.

Diese Arbeit soll für ein zunehmendes Verständnis dieser recht häufig vorkommenden Komplikation mit ihren Risikofaktoren beitragen. In den letzten Jahren kam es zu mehr Wissen über die *delayed graft function*, welches zum Rückgang der Komplikation führte. Für die Universitätsmedizin Rostock verdeutlicht dies die Abbildung 33.

## 8. Anhang

## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

#### **A**

A.	Arteria (Arterie)
Abb.	Abbildung
ATN	Akute Tubulusnekrose

#### **B**

BMI	Body-Mass-Index (Gewicht / Körpergröße <sup>2</sup> )
bzw.	Beziehungsweise

#### **C**

ca.	Circa
chap	engl. Chapter (Kapitel)
CMV	Zytomegalie Virus
CyA	Cyclosporin A

#### **D**

DGF	Delayed Graft Function (verzögerte Transplantatfunktion)
d.h.	das heißt
Dr. med.	Doctor medicinae

#### **E**

engl.	Englisch
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
et al.	Et alii / -aliae
etc.	Et cetera

#### **F**

Fkt	Funktion
-----	----------

#### **G H**

HLA	Human Leucocyte Antigene (Humanes Leukozyten Antigen)
Hrsg.	Herausgeber

#### **I J K**

KIZ	Kalte Ischämiezeit
-----	--------------------

#### **L**

l	Liter
---	-------

#### **M**

## 8. Anhang

max	Maximum (größter Wert)
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Mililiter
MMF	Mycophenolatmofetil
MI	Myokardinfarkt
min	Minimum (kleinster Wert)

### **N**

n	number / Nummer
NTX	Nierentransplantation

### **O**

OP	Operation
----	-----------

### **P Q R S**

S.	Seite
SI-Einheit	System International Einheit

### **T**

Tab	Tabelle
TX	Transplantation

### **U V**

V.	Vena (Vene)
----	-------------

### **W X Y Z**

z.B.	zum Beispiel
------	--------------

## 8. Anhang

### 8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diskrepanz Angebot und Nachfrage (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016).....	6
Abbildung 2: Relatives Todesrisiko nach einer ersten postmortalen Nierenspende (Wolfe, et al., 1999) .....	7
Abbildung 3: OP Situs einer Nierentransplantation ins kleine Becken (Quelle: Siewert JR, Stein HJ: Chirurgie 9. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2012, S. 844) .....	13
Abbildung 4: Darstellung des zeitlichen Auftretens von Infektionen nach Nierentransplantation .....	14
Abbildung 5: 3-Jahre-Transplantatüberlebensrate nach HLA A, B und DR Mismatches (Quelle: Süsal, C.; Opelz, G., Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation, 2013. Seiten: 438-444).....	15
Abbildung 6: Molekulare Mechanismen von Immunsuppressiva. (Quelle: Aktories, Förtermann, Hofmann, Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 11. Auflage, Springer Verlag, München 2013, s. 391) .....	18
Abbildung 7: UrolData Menü „Verlauf Kreatininwerte und Antikörper“ .....	22
Abbildung 8: Nierentransplantationen an der Universitätsklinik für Urologie Rostock .....	25
Abbildung 9: Inzidenz einer DGF .....	26
Abbildung 10: Durchschnittliches Empfänger- und Spenderalter in Jahren .....	27
Abbildung 11: t-Test Spenderalter .....	27
Abbildung 12: Mann-Whitney-Test Empfängeralter .....	28
Abbildung 13: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test Empfängergeschlecht .....	29
Abbildung 14: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test für die Geschlechterkonstellation .....	30
Abbildung 15: Chi-Quadrat-Test Tod- / Lebendspende .....	30
Abbildung 16: Durchschnittliche Wartezeit bis zur Transplantation .....	31
Abbildung 17: Verteilung der kalten Ischämiezeit .....	33
Abbildung 18: t-Test KIZ.....	33
Abbildung 19: Mittelwerte der kalten Ischämiezeit.....	34
Abbildung 20: CMV-Konstellationen .....	34
Abbildung 21: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test von HLA-Mismatch.....	35
Abbildung 22: HLA-Mismatch.....	36
Abbildung 23: HLA-A, HLA-B und HLA-DR Mismatch .....	37
Abbildung 24: Vergleich Kreatininkonzentration im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ ).....	39

## 8. Anhang

Abbildung 25: Mann-Whitney-U-Test Kreatinin.....	40
Abbildung 26: Boxplot Serum-Kreatininwerte ( $\mu\text{mol/l}$ ) .....	41
Abbildung 27: Tortendiagramm post OP Biopsien .....	42
Abbildung 28: Tortendiagramm Revisionsoperationen .....	42
Abbildung 29: Tortendiagramm post OP Biopsien .....	43
Abbildung 30: Tortendiagramm Revisions-OP's.....	43
Abbildung 31: Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test Revisions-OP's.....	44
Abbildung 32: Angewandte Immunsuppressiva nach Nierentransplantation an der Universitätsklinik Rostock.....	47
Abbildung 33: Prozentualer Anteil der Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion .....	48
Abbildung 34: Grafik über prozentuale Verteilung des Spenderalters $> / \leq 55$ Jahre .....	50
Abbildung 35: HLA-DR Mismatch .....	52

## 8. Anhang

### 8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen als Ursache für eine Nierentransplantation 2014 (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016) .....	8
Tabelle 2: Ischämiezeiten .....	32
Tabelle 3: CMV-Status Empfänger und Spender .....	34
Tabelle 4: Kreatininkonzentration im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ ) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation .....	38
Tabelle 5: Kreatininkonzentration im Serum ( $\mu\text{mol/l}$ ) zu verschiedenen Zeitpunkten nach Transplantation .....	38
Tabelle 6: Anzahl der Revisionsoperationen .....	41
Tabelle 7: Anzahl der post OP Biopsien .....	41
Tabelle 8: Anzahl der Revisionsoperationen .....	42
Tabelle 9: Anzahl der post OP Biopsien .....	42
Tabelle 10: Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation bei Patienten mit verzögerter Transplantatfunktion .....	45
Tabelle 11: Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation bei Patienten mit sofortiger Transplantatfunktion .....	46
Tabelle 12: Immunsuppressiva-Anwendung .....	46
Tabelle 13: Erhobene Datentabelle der verzögerten Transplantatfunktion .....	62
Tabelle 14: Erhobene Datentabelle der sofortigen Transplantatfunktion .....	64

## 8. Anhang

### 8.5. Lebenslauf

#### **PERSÖNLICHE DATEN:**

---

Geburtstag:	16.06.1986
Geburtsort:	Berlin - Reinickendorf
Nachname:	Albrecht
Vornamen:	Veronica Viktoria Sabine
Staatsangehörigkeit:	deutsch

#### **SCHULBILDUNG:**

---

1992 - 1998	Ellef-Ringnes Grundschule, Berlin
1998 - 2005	Romain Rolland Oberschule (Gymnasium), Berlin
2005	Abitur, Allgemeine Hochschulreife
2005 - 2007	OSZ Gesundheit I, Berlin

#### **BERUFSERFAHRUNGEN:**

---

09/2005 – 06/2007	Ausbildung zur Arzthelferin in internistischer Praxis
21.06.2007	Erfolgreiche Prüfung als Arzthelferin
06/2007 – 11/2007	Arbeitsverhältnis in der Ausbildungspraxis
10/2007 – 07/2009	Vollzeitbeschäftigung in einer unfallchirurgischen / orthopädischen Praxis

#### **STUDIUM:**

---

09/2009 – 06/2011	Studium Humanmedizin an der Universität Pécs, Ungarn
06/2011	1. Staatsexamen
10/2011 – 12/2015	Studium Humanmedizin an der Universität von Rostock
10/2014	2. Staatsexamen (schriftlich)
12/2015	3. Staatsexamen (mündlich)

#### **PRAKTISCHES JAHR:**

---

11/2014	Innere Medizin: MediClin Müritz Klinikum, Waren
03/2015	Chirurgie: Klinikum Südstadt Rostock Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
05/2015	Chirurgie: Queen Elizabeth Hospital Barbados Allgemein-, Kinder-, Mamma- und Viszeralchirurgie
07/2015	Pädiatrie, Universitätsklinik Rostock

#### **BERUFLICHE TÄTIGKEITEN:**

---

Seit 07/2016	Assistenzärztin in der Abteilung für Chirurgie des Me- diClin Müritz Klinikums in Waren
--------------	--

**DISSERTATION:**

---

Titel:	FAKTOREN FÜR EINE VERZÖGERTE TRANSPLANTAT-FUNKTION NACH NIERENTRANSPLANTATION
Fakultät:	Urologische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock
06/2017	Eröffnung des Promotionsverfahrens / Einreichung
10.10.2018	Öffentliche Verteidigung



## 8. Anhang

### 8.6. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit wie diese braucht die Unterstützung Vieler, um zum Abschluss zu kommen. Mein Dank gilt daher allen Wegbegleitern, die mir jederzeit mit Rat und viel Geduld zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. O. Hakenberg für seine Bereitschaft, das Dissertationsvorhaben zu betreuen und zu unterstützen. An dieser Stelle möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und seine Geduld bei den zahlreichen konstruktiven Gesprächen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich immer unterstützt haben, viele liebe Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation hatten und mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben. Danke, dass ihr immer daran geglaubt habt, meine Ziele zu erreichen.

9. Literaturverzeichnis

- Angstwurm, H., & Land, W. (1988). Organisation der Organspende. *Chirurg*, 444-446.
- Azuma, H., Paul, L., & Tilney, N. (1996). Insights into acute and chronic rejection. *Transplant Proc*, 2081-4.
- Benoit, G., Blanchert, P., Eschwege, P., Alexandre, L., Bensadoun, H., & Charpentier, B. (1996). Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. *J Urol*, 881-884.
- Bentas, W., & et al. (2008). Renal Transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant*, 2043-2051.
- Beyga, Z., & Kahan, B. (1998). Surgical complications of kidney transplantation. *J Nephrol*, 137-45.
- Boom, H., Mallat, M., de Fijter, J., Zwinderman, A., & Paul, L. (2000). Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int.*, 859-866.
- Budde, K., Giessing, M., Liefeldt, H.-H., & Neumayer, P. (2006). Moderne Immunsuppressiva nach Nierentransplantation. *Der Urologe*, 9-17.
- Burnmeister, D., Noster, M., Kram, W., Kundt, G., & Seiter, H. (2006). Urologische Komplikationen nach Nierentransplantation. *Der Urologe*, 25-31.
- Büttner, S. (2013). [http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/biom/edv\\_kurse/skripten/Excel/boxplot\\_einfach.pdf](http://www.umm.uni-heidelberg.de/inst/biom/edv_kurse/skripten/Excel/boxplot_einfach.pdf).
- Calne, R. (2005). Clinical transplantation: Current problems, possible solutions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1797-1801.
- Cecka, J. (1999). Results of more than 1000 recent living-unrelated donor transplants in the United States. *Transplant Proc.*, 234.
- Chapman, J., Taylor, C., Ting, A., & Morris, P. (1986). Hyperacute rejection of a renal allograft in the presence of anti-HLA-Cw5 antibody. *Transplantation*, 91-3.
- Chaumont, M., Racapé, J., Broeders, N., El Mountahi, F., Massart, A., Baudoux, T., . . . Vereerstraeten, P. (2015). Delayed Graft Function in Kidney Transplants: Time Evolution, Role of Acute Rejection, Risk Factors, and Impact on Patient and Graft Outcome. *Journal of Transplantation*, 9 pages.
- Chen, L., Godinez, J., Thisted, R., Woodle, E., Thistlewaite, J., Powers, C., & Haraf, D. (2000). New scoring system identifies kidney outcome with radiation therapy in acute renal allograft rejection. *Oncol Biol Phys* 3/1, 999-1003.

## 9. Literaturverzeichnis

- Chkhotua, A., Klein, T., Shabtai, E., Yussim, A., Bar-Nathan, N., Shaharabani, E., . . . Mor, E. (2003). Kidney transplantation from living-unrelated donors: comparison of outcome with living-related and cadaveric transplants under current immunosuppressive protocols. *Urology*, 1002-6.
- Clark, B., & Unsworth, D. (2010). HLA and kidney transplantation. *J Clin Pathol*, 21-25.
- Colvin, R. (2007). Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol.*, 1046-56.
- Connolly, J., Dyer, P., Martin, S., Parrott, N., Pearson, R., & Johnson, R. (1996). Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 709-714.
- Dausset, J. (1980). The challenge of the early days of human histocompatibility. *Immunogenetics*.
- Demirhan, B., Karakayali, H., Turan, M., Gungen, Y., & Bilgin, N. (1998). Hyperacute allograft rejection mediated by IgM antibodies and a negative lymphocyte crossmatch: report of two cases. *Transplant Proc* 30/3, 732-733.
- Dente, C., & Feliciano, D. (2005). Alexis Carrel (1873-1944): Nobel Laureate, 1912. *Arch Surg*, 609-610.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation*. (April 2016). Von Deutsche Stiftung Organtransplantation: <http://www.dso.de/> abgerufen
- Deutsche Stiftung Organtransplantation*. (05 2016). Von [http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html?tx\\_zvmgallery\\_pi1%5Baction%5D=download&cHash=791b8b891f54106773a80ae570f64eeb](http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html?tx_zvmgallery_pi1%5Baction%5D=download&cHash=791b8b891f54106773a80ae570f64eeb) abgerufen
- DGfN Das Nierenportal*. (05 2016). Von <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/daten-und-fakten-zur-nephrologie.html> abgerufen
- Diekmann, F., Budde, K., Oppenheimer, F., Fritsche, L., Neumayer, H., & Campistol, J. (2004). Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant*, 1869-1875.
- Dreikorn, K. (1986). Nierentransplantation. In R. Hohenfeller, J. Thüroff, & Schulte-Eisermann, *Kinderurologie in Klinik und Praxis* (S. 194-218). Stuttgart: Thieme Verlag.
- DSO. (April 2013). *Organspende und Transplantation in Deutschland 2012; Jahresbericht*. Frankfurt / Main: Lindner & Steffen GmbH, Nastätten.
- DSO. (Juni 2015). *Organspende und Transplantation in Deutschland 2014; Jahresbericht*. Frankfurt / Main: Lindner & Steffen GmbH, Nastätten.

## 9. Literaturverzeichnis

- Enke, D. p. (2007). Geschichte der Medizin: Georg Haas – Pionier der Hämodialyse. *Deutsches Ärzteblatt*.
- Eurotransplant Germany*. (05 2016). Von [https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat\\_germany](https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany) abgerufen
- Frei, U., & Schindler, R. (1995). Problems in long-term follow-up after kidney transplantation. *Der Internist: Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten, Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*.
- Gabow, P. (1993). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 332-342.
- Giessing, M., & al., e. (2003). "Old-for-old" cadaveric renal transplantation: surgical findings, perioperative complications and outcome. *Eur Urol*, 701-8.
- Giessing, M., Reuter, S., Schönberger, B., Deger, S., Tuerk, I., Hirte, I., . . . Loening, S. (2004). Quality of life of living donors in Germany: a survey with the Validated Short Form-36 and Giessen Subjective Complaints List-24 questionnaires. *Transplantation*, 864-872.
- Gill, J., Dong, J., Rose, C., & Gill, J. (2016). The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney Int*, pii: S0085-2538(16)00324-0.
- Greenberg, A. (2009). *Primer on Kidney Diseases*. Oxford: Elsevier.
- Halloran, P., & Hunsicker, L. (2001). Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000. Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA. *Am J Transplant*, 115-120.
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin*. Köln: Hrsg. G. Herold.
- Hillebrand, G., Theodorakis, J., Illner, W., Standl, M., Eberling, F., Gutmann, T., . . . Land, W. (2001). [Living donors in kidney transplantation. Renaissance by non-related donors?] *Fortschritte der Medizin. Originalien*, 135-9.
- Holländer, G. A. (2006). *Immunologie: Grundlagen für Klinik und Praxis*. München: Elsevier GmbH.
- Huland, H., & Klosterhalfen, H. (1982). Pathomechanismus, Morphologie, Diagnostik und Therapie der Abstoßung transplantierte Nieren. *Urologe*, 265-273.
- Jaskowski, A., Jones, R., Murie, J., & Morris, P. (1987). Urological complications in 600 consecutive renal transplants. *British Journal of Surgery*, 922-925.
- Kahan, B., & Ponticelli, C. (2000). *Surgical Principles of the Operation: Principles and Practice of Renal Transplantation*. London: Martin Dunitz Ltd Publisher.
- Kahan, B., Podbielski, J., Napoli, K., Katz, S., Meier-Kriesche, H., & Van Buren, C. (1998). Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation*, 1040-1046.

## 9. Literaturverzeichnis

- Karakayali, H., Emiroglu, R., Sevmis, S., Arslan, G., Bilgin, N., & Haberal, M. (2001). Postoperative surgical complications in renal transplant recipients: One center's experience. *Transplant Proc*, 2683-4.
- Krogstrup, N., Bibby, B., Aulbjerg, C., Jespersen, B., & Birn, H. (2016). A new method of modelling early plasma creatinine changes predicts 1-year graft function after kidney transplantation. *Scand J Clin Lab Invest*, 319-23.
- Kwon, O., Kim, Y., Ahn, B., Kang, C., & Kwak, J. (2005). Long-term graft outcome of living donor renal transplantation: single center experience. *Transplantation Proc.*, 690-2.
- Loughlin, K., Tilney, N., & Richie, J. (1984). Urologic complications in 718 renal transplant patients. *Surgery*, 297-302.
- Macdonald, F., Ashraf, S., Picton, M., Deyer, P., Parrott, N., Short, C., & Roberts, I. (1999). Banff criteria as predictors of outcome following acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant*, 1692-1697.
- Maglakelidze, N., & et al. (2011). Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. *Transplant Proc*, 376-9.
- Mancini, D., Pinney, S., Burkhoff, D., LaManca, J., Itescu, S., Burke, E., . . . Marks, A. (2003). Use of Rapamycin Slows Progression of Cardiac Transplantation Vasculopathy. *Circulation*, 48-53.
- Matas, A., Gillingham, K., Elick, B., Dunn, D., Gruessner, R., Payne, W., . . . Najarian, J. (1997). Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants. *Clin Transplant.*, 259-64.
- Mayer, G., & Persijn, G. (2006). Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Tansplant*, 2-3.
- McTaggart, R., Gottlieb, D., Brooks, J., Bacchetti, P., Roberts, J., Tomlanovich, S., & Feng, S. (2003). Sirolimus prolongs recovery from delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant*, 416-23.
- McTaggart, R., Tomlanovich, S., Bostrom, A., Roberts, J., & Feng, S. (2004). Comparison of outcomes after delayed graft function: sirolimus-based versus other calcineurin-inhibitor sparing induction immunosuppression regimens. *Transplantation*, 475-80.
- Merrill, J. P., Murray, J. E., Harrison, J., & Guild, W. (1984). Landmark article Jan 28, 1956: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *Jama*.
- Morris, P., & Knechtle, S. (2014). *Kidney Transplantation 7. Ausgabe*. Elsevier Saunders Verlag.
- Nelson, S. (1998). CONSENSUS CONFERENCE ON STANDARDIZED LISTING CRITERIA FOR RENAL TRANSPLANT CANDIDATES. *Transplantation*, 962-967.

## 9. Literaturverzeichnis

- Neuhaus, P., & Pfitzmann, R. (2012). Organtransplantation. In J. Siewert, & H. Stein, *Chirurgie* (S. 837-854). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Odland, M. (1998). Surgical technique/ post- transplant surgical complications. *Renal Transplant*, 55-60.
- Ojo, A., Wolfe, R., Held, P., Port, F., & Schmodder, R. (1997). Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 968-974.
- Opelz, G., & Döhler, B. (2007). Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation*, 137-143.
- Ounissi, M., Cherif, M., Abdallah, T., Bacha, M., Hedri, H., Abderrahim, E., . . . Gorgi, Y. (2013). Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 243-6.
- Pabisiak, K., Romanowski, M., & et al. (2003). Variations in temperature of the donor kidney during cold ischemia time and subsequent assessment of reperfusion using the application of thermovision camera. *Transplantation Proceedings*, 2157-2159.
- Paczek, L., Bartłomiejczyk, I., Gradowska, L., Szmidt, J., Rowinski, W., Gaciong, Z., . . . Laskowska-Klita, T. (1996). Intraglomerular Fibronectin and laminin turn-over in chronically rejected kidney allografts in humans. *Ann Transplant*, 41-43.
- Pauer, H., Schabel, J., & Anger, G. (November 1979). Ischämie, Hypothermie, Totzeitperfusion und temperaturbezogene Festlegungen bei der Organkonservierung. *Z. Urol Nephrol.*, 807-11.
- Peeters, P., Terryn, W., Vanholder, R., & Lameire, N. (2004). Delayed graft function in renal transplantation. *Curr Opin Crit Care* 10, 489-198.
- Perico, N., Cattaneo, D., & et al. (2004). Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet*, 1814-27.
- Peters, D., Fitton, A., Plosker, G., & Faulds, D. (1993). Tacrolimus. A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*, 746-794.
- Platt, J., & Bach, F. (1991). The barrier to xenotransplantation. *Transplantation*, 937-47.
- Preuschhof, L., Lobo, C., & Offermann, G. (1991). Role of cold ischemia time and vascular rejection in renal grafts from elderly donors. *Transplant Proc.*, 1300-1301.
- Puliatti, C., Rizzello, A., Ilham, M., & Asderakis, A. (2007). Efficacy of Early Biopsy in Kidney Allograft Recipients With Delayed Graft Function. *Transplantation Proceedings*, 1803-1804.
- Rao, P., Schaubel, D., Wei, G., & Fenton, S. (2006). Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*, 669-74.

## 9. Literaturverzeichnis

- Raught, B., Gingras, A.-C., & Sonenberg, N. (2001). The target of rapamycin (TOR) proteins. *Proc Natl Acad Sci*, 7037-7044.
- Renz-Polster, H., & Krautzig, S. (2008). *Basislehrbuch Innere Medizin; 4. Auflage*. München: Elsevier GmbH.
- Richtlinien zur Organtransplantation. (8. Februar 2013). *Deutsches Ärzteblatt*.
- Rubin, R., Wolfson, J., Cosimi, A., & Tolkoff-Rubin, N. (1981). Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*, 405-11.
- Samhan, M., Sinan, T., & al-Mousawi, M. (1999). Vascular complications in renal recipients. *Transplant Proc.*, 3227-8.
- Sanchez de la Nieta, M., Sánchez-Fructuoso, A., Alcázar, R., Pérez-Contin, M., Prats, D., Grimalt, J., & Blanco, J. (2004). Higher graft salvage rate in renal allograft rupture associated with acute tubular necrosis. *Transplant Proc.*, 3016-8.
- Savoye, E., Tamarelle, D., Chalem, Y., Rebibou, J., & Tuppin, P. (2007). Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation*, 1618-24.
- Schild, H., & Förstermann, U. (2013). Immunpharmakologie und Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. In W. Forth, D. Henschler, & W. Rummel, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (S. 357-365). München: Elsevier GmbH.
- Schmelzle, T., & Hall, M. (2000). TOR, a Central Controller of Cell Growth. *Cell*, 253-262.
- Scott, L., McKeage, K., Keam, S., & Plosker, G. (2003). Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*, 1247-1297.
- Sehgal, S. (2003). Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplantation Proceedings*, 7-14.
- Sert, I., Colak, H., Tugmen, C., Dogan, S., & Karaca, C. (2014). The Effect of Cold Ischemia Time on Delayed Graft Function and Acute Rejection in Kidney Transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 960-966.
- Shamsa, A., & Aqdam, B. (1999). Surgical complications of 269 living kidney donor transplants. *Transplant Proc.*, 3212-3.
- Siewert, J., & Stein, H. (2012). *Chirurgie 9. Auflage*. Freiburg: Springer Verlag.
- Silva, D., Garcia, J., Ribeiro, A., Veronese, F., Edelweiss, M., Goncalves, L., & Manfro, R. (2007). Utility of Biopsy in Kidney Transplants With Delayed Graft Function and Acute Dysfunction. *Transplantation Proceedings*, 376-377.
- Simon, J., Swanson, S., Agodoa, L., Cruess, D., Bohen, E., & Abbott, K. (2004). Induction sirolimus and delayed graft function after deceased donor kidney transplantation in the United States. *Am J Nephrol*, 393-401.

## 9. Literaturverzeichnis

- Sola, R., Alarcon, A., Jimenez, C., & Osuna, A. (2004). The influence of delayed graft function. *Nephrol Dial Transplant*, iii32-7.
- Solez, K., & Olsen, S. (1991). Morphologic differences between acute tubular necrosis in transplanted and native kidneys. In K. Solez, & L. Racusen, *Acute Renal Failure: Diagnosis, Treatment and Prevention* (S. 3-12). New York: Marcel Dekker.
- Sperschneider, H., & et al. (2003). Immunsuppression nach Nierentransplantation. *Med. Klin*, 140-5.
- Süsal, C., & Opelz, G. (2013). Current role of humane leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 438-444.
- Suwelack, B., Malyor, V., Reierman, S., Wolters, H., Pavenstädt, H., & Hillebrand, U. (2010). Nierentransplantation - individualisierte immunsuppressive Konzepte im Visier. *Transplantationsmedizin*, 99-105.
- Takemoto, S., Terasaki, P., Gjertson, D., & Cecka, J. (2000). Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med*, 1078-1084.
- Terasaki, P., & Cecka, J. (1995). The UNOS scientific renal transplan registry. United Network for Organ Sharing. *Clin Transpl*, 1-18.
- Toledo-Pereyra, L. (1988). Diagnosis and management of rejection. Chap 16. In L. Toledo-Pereyra, *Kidney Transplantation* (S. 265-295). Philadelphia: Davis.
- Townsend, C., Beauchamp, R., Evers, B., & Mattox, K. (2008). *Sabiston Textbook of Surgery, 18th Edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Tullius, S., & Tilney, N. (1995). Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation*, 313-8.
- Türk, T., Witzke, O., & Zeier, M. (2010). KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. *Nephrologe*, 94-107.
- Unger, E. (1910). Nierentransplantationen. *Berlin Klin Wochenschr*.
- van der Vliet, J., & Warlé, M. (2013). The need to reduce cold ischemia time in kidney transplantation. *Organ Transplantation*, 174-178.
- Vidne, B., Leapman, S., Butt, K., & Kountz, S. (1976). Vascular complications in human renal transplantation. *Surgery*, 77-81.
- Volk, H. (1997). Kurze Einführung in die Transplantationsimmunologie. In D. Fahlenkamp, B. Schönberger, G. Tufveson, & S. Loening, *Lebendspende-Nierentransplantation. Podium Urologie Band 3* (S. 15-19). Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Warrens, A. (2000). The evolving role of mycophenolate mofetil in renal transplantation. *QJ Med*, 15-20.



## 9. Literaturverzeichnis

- Watts, G. (2011). Joseph Murray: innovative surgeon and pioneer of transplantation. *Lancet*, 987.
- Wijermars, L., Schaapherder, A., de Vries, D., Verschuren, L., Wüst, R., Kostidis, S., . . . Lindeman, J. (2016). Defective postreperfusion metabolic recovery directly associates with incident delayed graft function. *Kidney Int.*, pii: S0085-2538(16)30049-7.
- Wilson, C., Rix, D., & Manas, D. (2013). Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *The Cochrane Collaboration*.
- Wolfe, R., Ashby, V., Milford, E., Ojo, A., Ettenger, R., Agodoa, L., . . . Port, F. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1725-1730.
- Wüthrich, R. (1995). *Nierentransplantation*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
- Yarlagadda, S., Coca, S., & et al. (2008). Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*, 2995-3003.
- Yoo, K., An, J., Kim, C., Cho, J., Kim, C., Park, S., . . . Lee, J. (2015). Clinical outcomes in asian elderly kidney transplant recipients: a multicenter cohort study. *Transplant Proc.*, 600-7.