

J. Fangmann und J. Hauss

# Bedeutung und Chancen der Lebendnieren-Transplantation

Universität Leipzig  
Medizinische Fakultät  
Chirurgische Klinik II

## Zusammenfassung

Trotz großer Fortschritte durch verbessertes operatives und perioperatives Management und moderne Immunsuppression stellen sich der Nierentransplantation gegenwärtig zwei große Problemfelder, nämlich der eklatante Mangel an Organen Verstorbener und die ungünstigen Langzeitergebnisse nach 10 Jahren. In dieser Situation kann die Nierenlebenspende einen Ausweg darstellen. In zahlreichen Ländern, wie z. B. Skandinavien wird bereits ein großer Anteil der Nierentransplantation als Lebenspende durchgeführt. Blutsverwandte und emotional nahe-stehende Personen bilden einen bedeutenden Pool an potenziellen Lebenspendern und stellen damit eine relevante Transplantatressource dar. Darüber hinaus werden im Vergleich zu den Transplantaten Verstorbener bei der Lebenspende Organe

wesentlich besserer Qualität übertragen bedingt durch geringere vorbestehende Gewebeschäden und geringeren Ischämie- und Reperfusionsschaden. Hieraus resultieren auch langfristige immunologische Vorteile mit einer Reduzierung der chronischen Abstoßungsrate und einer Verbesserung der Langzeitergebnisse. Der Lebenspende sollte daher eine höhere Priorität eingeräumt werden, insbesondere bei Kindern, die sich unter der Dialyse geistig wie körperlich nicht normal entwickeln können. Für viele Patienten eröffnet die Nierenlebenspende die Möglichkeit auf eine frühzeitige Transplantation mit der Chance auf ein langanhaltendes funktionierendes Transplantat.

**Schlüsselwörter:** Nierentransplantation, Nierenlebenspende, Organmangel, chronische Abstoßung

## Einleitung

Für die Transplantationsmediziner ist die Nierentransplantation zur klinischen Normalität geworden. Chirurgisch-technisch stellt sie einen routinemäßigen Standard-eingriff dar und gilt als das etablierte Therapieverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz jeglicher Genese. In Deutschland wird die Nierentransplantation in überwältigender Mehrzahl nach postmortalen Nierenspende realisiert. Im Gegensatz dazu ist die Nieren-Lebenspende noch immer ein relativ selten angewendetes Verfahren. Hierbei stellt sich die Frage, ob dies unter den gegenwärtigen Bedingungen der langen Wartelisten und bisherigen Erfahrungen mit der Lebendnieren-Transplantation noch zu rechtfertigen ist. Es soll im Folgenden der Frage nachgegangen werden, ob nicht eine generelle Neubewertung der Lebenspende erfolgen muss. Sowohl bei den Transplantationsmedizinern als auch in der breiten Bevölkerung ruft die Thematik „Lebenspende“ erhebliche Emotionen hervor. Der Grund mag unter anderem darin liegen, dass viele hierbei erkennen, dass die Lebenspende eine sehr weitreichende Dimension des menschlichen Helfens eröffnet. Die Nieren-Lebenspende mit anschließender Transplantation stellt eine einzigartige Situation dar. Diese ergibt sich zum großen Teil daraus, dass ein völlig Gesunder aus rein altruistischen Motiven sich einer Opera-

tion unterzieht, um mit Hilfe seiner gespendeten Niere einem anderen Menschen in einer so grundlegenden Weise zu helfen, dass sich daraus eine ganz erheblich bessere Lebensqualität ergibt.

## Gegenwärtige Problemfelder der Nierentransplantation

Ansichts des heutigen Standards in der Nierentransplantation mit beeindruckenden Ergebnissen des Transplantatüberlebens nach 1 Jahr von 85-90% und nach 5 Jahren von 65 - 70% stellt sich die Frage: Ist die Nierentransplantation ein gelöstes Problem? Nach einigem Nachdenken wird man diese Frage wohl mit „Ja“ und „Nein“ beantworten. Unter „JA“ wird man anführen können: die hohe Professionalität der pflegerischen und ärztlichen Versorgung der Patienten nach Nierentransplantation sowie die hochwirksame Bekämpfung akuter Abstoßungskrisen in den ersten Jahren nach der Transplantation.

Es gibt jedoch Kehrseiten dieses Erfolges, und damit kommen wir zur Beantwortung der oben gestellten Frage mit „NEIN“: Das größte Dilemma der gegenwärtigen Transplantationsmedizin ist der stetig steigende Organmangel. Während die Zahl der Nierentransplantationen in den letzten fünf Jahren in Deutschland etwa stabil geblieben ist (2128 bis 2275 Transplantationen pro Jahr), ist die Zahl der Patienten auf der Warteliste im sel-

ben Zeitraum ganz erheblich gestiegen (von 9400 im Jahre 1995 auf 12524 im Jahre 2000). Hieraus resultiert eine durchschnittliche Wartezeit auf eine Niere eines Verstorbenen von 5 Jahren. Dies stellt nicht nur ein medizinisches, sondern auch ein gesellschaftspolitisches Problem dar; denn Patienten können eine notwendige und medizinisch etablierte Standardtherapie aufgrund eines Mangels nicht erhalten.

Gegenwärtig, 20 - 30 Jahre nach Einführung von Nierentransplantationsprogrammen an deutschen Universitätskliniken, wird ein zweites Problemfeld von großer Bedeutung erkennbar, nämlich die ungünstigen Langzeitergebnisse mit Transplantatthalbwertszeiten von ca. 10 Jahren. Im Mittelpunkt des Ursachenkomplexes steht das chronische Transplantatversagen. Welche Strategien können herangezogen werden, diesen Problemfeldern und insbesondere dem eklatanten Organmangel zu begegnen? Zunächst einmal bestünde die Möglichkeit, die Zahl der Spenderorgane von Verstorbenen zu erhöhen. Die Entwicklung in den letzten Jahren zeigt jedoch, dass die postmortalen Organspender in den 90er Jahren auf einem stabil niedrigen Niveau geblieben sind. In Deutschland haben wir eine konstante Zahl von etwa 12 postmortalen Spendern pro Million Einwohner, und es besteht keine Aussicht auf eine deutliche Erhöhung dieser Quote.

### **Bedeutung der Nieren-Lebendspende**

Durch den Druck des eklatanten Organmangels rückt die Lebendspende folgerichtig stärker in den Vordergrund und es erscheint legitim, sie als ein Instrumentarium zur Bekämpfung des Organmangels einzusetzen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass die Lebendspende sowohl bei den Medizinern als auch in der Bevölkerung eine breite Akzeptanz findet. Sachliche Aufklärung ist notwendig; nur so findet sich eine bedeutsame Anzahl von Lebendspendern, die damit zu einer relevanten Transplantatressource werden. Darüber hinaus ruft die Lebendspende eine enorme Emotionalität und ein großes Interesse auch und gerade in der interessierten Bevölkerung hervor. Dabei ist es die Aufgabe aller an der Transplantation beteiligten Mediziner, dass dieses Interesse zu einer positiven Bewertung der Nieren-Lebendspende führt.

Es scheint aber zu kurz gegriffen, die Lebendspende ausschließlich im Zusammenhang des Organmangels zu betrachten. Vielmehr eröffnet sie die Möglichkeit, nicht geschädigte oder im Vergleich zu Leichennieren deutlich weniger geschädigte Organe zu übertragen. Hierfür scheinen die Begriffe „Transplantatqualität“ oder „Transplantatbiologie“ geeignet. Diese Gesichtspunkte werden in Zukunft erheblich an Bedeutung gewinnen, da sie möglicherweise die Langzeitergebnisse in beträchtlichem Ausmaß positiv beeinflussen (Fangmann J, Frühauf N, Oldhafer K, 1999).

Die Lebendspende wirft auch viele ethisch-moralische Fragen auf. Dieser wichtige Fragenkomplex kann hier nur angerissen werden. Ist die Entnahme eines Organs bei einem völlig gesunden Spender mit dem Kernsatz der medizinischen Ethik „*primum non nocere*“ vereinbar? Zur Beurteilung dieses schwierigen, komplexen Sachverhaltes gewinnen folgende Überlegungen eine wichtige Bedeutung, nämlich Respekt vor der Autonomie der Person des Spenders, Anerkennung der freien Willensentscheidung des Spenders und Respekt vor dem

Wunsch des Spenders zu helfen.

Auch für den Transplantationschirurgen wird die Lebendspende immer eine ungewöhnliche Situation bleiben: ein gesunder Mensch wird dem Risiko einer Operation ausgesetzt, und zwar vor dem Hintergrund, dass er damit einem anderen Menschen grundlegend helfen kann, ohne aber von dieser Operation im engeren Sinne selbst zu profitieren.

### **Modalitäten der Lebendnieren-Transplantationen**

Die Nieren-Lebendspende kann man in 3 Kategorien einteilen, nämlich die Verwandtennieren-Transplantation für Erwachsene, die Verwandtennieren-Transplantation für Kinder (ausschließlich mit elterlicher Spende) sowie die genetisch nichtverwandte Lebendnieren-Transplantation (gilt nur für Erwachsene). Das seit 1997 in Deutschland gültige Transplantationsgesetz erlaubt ausdrücklich auch die Lebendspende bei genetisch nichtverwandten Spendern. In erster Linie kommen hierbei Ehepartner in Betracht. Da das Gesetz eine offenkundige emotionale Verbundenheit des Spenders fordert, kommen für die Lebendspende außer Ehegatten aber auch zum Beispiel gute, langjährige Freunde in Frage. Somit kann man die nichtverwandte Lebendspende treffender als die Lebendspende aus emotionaler Verbundenheit bezeichnen.

Zunächst soll die Bedeutung der Lebendspende für niereninsuffiziente Kinder skizziert werden.

### **Aspekte der Nieren-Lebendspende bei Kindern**

Unverändert gilt, was Prof. Rudolf Pichlmayr im Hinblick auf niereninsuffiziente Kinder bereits 1981 so formulierte: „Eine chronische Dialyse als einziges Behandlungsverfahren ohne Aussicht auf eine Transplantation ... wird als ungeeignet angesehen.“ (Pichlmayr R und Wagner E, 1981). Damit sind die Prioritäten klar gelegt: Die Dialysebehandlung ist bei Kindern grundsätzlich nur als eine

Überbrückungsmaßnahme anzusehen. Jedes Kind an der Dialyse ist prinzipiell ein Transplantationskandidat. Die frühzeitige Transplantation, idealerweise vor der Dialyseenotwendigkeit vorgenommen, hat bei Kleinkindern und Kindern eine weitaus größere Dimension und Bedeutung als bei Erwachsenen. Denn Kinder an der Dialyse können nicht normal gedeihen. Insgesamt resultiert eine körperliche und geistig-soziale Entwicklungsretardierung. Bereits 1 Jahr an der Dialyse bedeutet für ein Kind einen nicht mehr aufzuholenden Verlust in seiner Entwicklung (Offner G, 2000). Angesichts dieser Tatsache müssen auch Kleinkinder unter 3 Jahre oder gar unter 1 Jahr einer rechtzeitigen Transplantation zugeführt werden, die im Idealfall eine elterliche Nierenspende darstellt. Nur auf diese Weise kann das Ziel der präemptiven Transplantation erreicht werden, also die Transplantation vor Einleitung der chronischen Dialyse.

Um die Bedeutung der Lebendspende für niereninsuffiziente Kinder zu verdeutlichen, seien einige Daten aus dem Zentrum in Hannover aufgeführt (Offner G, 2000):

- 30 % aller Transplantationen bei Kindern wurden durch eine Lebendspende ermöglicht, im Gegensatz zu etwa 10-12 % bei den Erwachsenen.
- 40% aller Lebendnieren-Transplantationen konnten als präemptive Transplantationen erfolgen, also vor Beginn der Dialyseeinleitung.
- Die durchschnittliche Zeit an der Dialyse ist bei Kindern mit einer Lebendspende um 40 % geringer als bei Kindern mit einer Leichennieren-Transplantation.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die chirurgisch-technische Realisierung der Lebendspende-Nierentransplantation bei kleinkindlichen Empfängern. In dieser Konstellation besteht eine erhebliche Größendiskrepanz zwischen einer elterlichen Niere und einem sehr kleinen Empfän-

gersitus bei Kindern unter 3 Jahren und weniger als 10kg Körpergewicht. Dies schreckt viele Transplantationschirurgen vor der Durchführung der Transplantation ab, zumal auch die Literatur über erhebliche technische Komplikationen berichtet (Pichlmayr R und Wagner E, 1981).

Wir haben in dieser Konstellation ein chirurgisches Vorgehen entwickelt, das sich auch bei kleinkindlichen Empfängern unter 1 Jahr als ein technisch sicheres und erfolgreiches Verfahren erwies. Hierbei wird die Niere wie bei Erwachsenen extraperitoneal in die rechte Fossa iliaca platziert, und die Gefäßanschlüsse erfolgen ausschließlich auf die Vena cava inferior bzw. auf die distale Aorta (Fangmann J, Oldhafer K, Offner G, 1996). Unsere bisherigen Erfahrungen konnten zeigen, dass technische Komplikationen insbesondere in Form der gefürchteten Gefäßthrombosen mit diesem chirurgischen Vorgehen vermieden werden können (Fangmann J, Oldhafer K, Offner G, 1997).

Als Fazit und Ausblick soll daher festgehalten werden: chirurgisch-technische Gründe anzuführen für eine Prolongierung der Dialyse bei einem Kleinkind sind nicht berechtigt. Auch bei einer ganz erheblichen Größendiskrepanz zwischen elterlicher Spenderniere und kleinkindlichem Empfängersitus ist die Transplantation technisch realisierbar. Dies trifft auch für kleinkindliche Empfänger unter 1 Jahr zu. Oberstes Ziel muss die Vermeidung der Dialyse durch eine präemptive Transplantation sein (Fangmann J, Oldhafer K, Offner G, 1998). Dies ist von entscheidender Bedeutung für die Gewährleistung einer umfassenden normalen körperlichen und psychosozialen Entwicklung bzw. Rehabilitierung terminal und präterminal niereninsuffizienter Kinder. Dies lässt sich nur durch eine breite Anwendung der Lebendspende realisieren. Für die Lebendspende sprechen außerdem die deutlich besseren Langzeitergebnisse.

### **Nichtverwandte Nieren-Lebendspende**

Wenn Blutsverwandte als Lebendspender akzeptiert werden, warum soll dies nicht auch für emotional nahestehende Personen gelten, also für Ehepartner, Schwager/Schwägerin oder langjährige Freunde. Dieser genannte Personenkreis erhöht ganz beträchtlich die Zahl der potenziellen Lebendspender. Stellt die nichtverwandte Lebendspende somit eine realistische Hoffnung in Bezug auf den bestehenden Organmangel dar? Dies wird und wurde ethisch als auch medizinisch durchaus sehr kontrovers diskutiert (Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, 1995). Häufig war es der ausgeprägte Wunsch von nichtverwandten Angehörigen zu spenden (im typischen Fall von Ehepartnern), der in einigen Zentren zur Etablierung der nichtverwandten Lebendspende-Nierentransplantation führte. Denn aus welcher moralischen Position können wir es langjährigen Ehepartnern verwehren, zu spenden, wenn dies zum Beispiel für Geschwister gestattet ist, die vielleicht keinen oder nur noch geringen Kontakt zueinander haben.

Der Gesetzgeber hat auf diese veränderte Einstellung reagiert und die genetisch nichtverwandte Lebendspende unter den Voraussetzungen erlaubt, dass eine langjährige persönliche, emotionale Verbundenheit gegeben ist, die Freiwilligkeit der Spende garantiert ist sowie der Abschluss jeglicher finanzieller oder kommerzieller Aspekte gewährleistet ist. Folgerichtig ist eine anonyme Lebendspende vom Gesetzgeber nicht gestattet. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass sich die nichtverwandten Lebendspender in überwiegender Mehrzahl (70-85%) aus den Ehepartnern rekrutieren.

### **Erfahrungen mit der nichtverwandten Lebendnieren-Transplantation**

Naturgemäß besteht bei der nichtverwandten Lebendspende eine schlechtere HLA-Kompatibilität im Vergleich zur verwandten Lebendspende oder zur gut

gematchten Leichennieren-Transplantation. In dieser Gruppe kann auf bestehende HLA-Differenzen zwischen Empfänger und Spender keine Rücksicht genommen werden. Als immunologische Voraussetzungen für eine nichtverwandte Lebendspende müssen eine Blutgruppen-Kompatibilität sowie eine negative cross-match Analyse (keine präformierten Antikörper des Empfängers gegen Spendergewebe) gefordert werden. Folgerichtig wurde nach nichtverwandter Lebendspende eine höhere Inzidenz an akuten Abstoßungskrisen sowie eine höhere Inzidenz an wiederholten Abstoßungsepisoden beobachtet im Vergleich zur verwandten Lebendspende. Trotz dieses gravierenden Nachteils zeigte sich aber in der nichtverwandten Gruppe ein besseres Transplantatüberleben im Vergleich zur Leichennieren-Transplantation (mit gutem HLA-match) im selben Zeitraum (Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, 1995). An der Medizinischen Hochschule Hannover findet sich hierbei ein Unterschied von 6% nach 2 Jahren zugunsten der nichtverwandten Lebendnieren-Transplantation (95,2% zu 89,7% 2-Jahres-Transplantatüberleben). Dieses Resultat ist der entscheidende Punkt, der einige „Ungereimtheiten“ in der Transplantationsmedizin widerspiegelt und auch immunologische Fragen aufwirft. Diese Punkte („Ungereimtheiten“) seien noch einmal explizit formuliert:

1. Die exzellenten Ergebnisse der nichtverwandten Lebendspenden, die zumeist ein komplettes HLA-mismatch aufweisen bei ultrakurzen kalten Ischämiezeiten im Vergleich zu den schlechteren Ergebnissen mit Leichennieren mit guter bis sehr guter HLA-Übereinstimmung aber langen kalten Ischämiezeiten.

2. Die mit der Leichennierentransplantation mit gutem HLA-match vergleichbar sehr günstigen Resultate der klinischen Herztransplantation, die unter Missachtung von guter HLA-Kompatibilität, jedoch bei kurzen kalten Ischämiezeiten erzielt werden.

Folgerichtig stellt sich somit die Frage nach den prinzipiellen Unterschieden zwischen Lebendnieren und Leichennieren auf (Fangmann J, Frühau N, Oldhafer K, 1999). Dieser Unterschied wird am besten durch den Begriff der „Transplantatqualität“ oder „Transplantatbiologie“ charakterisiert. Diese wird im wesentlichen durch 3 Faktoren bestimmt, nämlich 1. vorbestehende Gewebeschäden bei Nieren Verstorbener, 2. durch Hirntod und Intensivtherapie induzierte Schäden (zum Beispiel Schockzustände), 3. lange kalte Ischämiezeit und Reperfusionsschäden. Diese Faktoren determinieren den Transplantatgewebsschaden zum Zeitpunkt der Transplantation, und dies unterscheidet sehr deutlich eine Leichenniere von einer Lebendniere. Diese unterschiedliche Transplantatqualität führt nach Transplantation zum Beispiel auch zu sehr verschiedenen ATN-Raten (akute Tubulusnekrose), nämlich in 22-36% bei Leichennieren, aber nur in 3-6% bei Lebendnieren (Fangmann J, Frühau N, Oldhafer K, 1999). Darüber hinaus gibt es experimentelle Daten, die darauf hinweisen, dass durch den Ischämie-Reperfusionsschaden eine höhere Immunogenität im Transplantat induziert werden kann (Land W, Messmer K, 1996). Diese könnte dadurch vermittelt werden, dass die durch den Ischämie-Reperfusionsschaden entstandenen geschädigten Zellen des Transplantates die entsprechenden Zielstrukturen für Empfänger Antigen-präsentierende-Zellen (APC) bilden. Diese Empfänger-APC nehmen Bestandteile der geschädigten Zellen des Transplantates auf und präsentieren sie als Spender-Peptide (Allopeptide) im Kontext ihrer MHC-Klasse II-Moleküle. Gleichzeitig wurde ihre kostimulatorische Aktivität durch den Reperfusionsschaden hochreguliert. Die Folge ist die Entwicklung einer spezifi-

schen Alloimmunreaktion durch die Aktivierung von Empfänger-CD4-T-Zellen. Letztendlich entsteht so eine T-Zell-Aktivierung (indirekte T-Zell-Alloreaktivität) mit der Rekrutierung von allopeptid-spezifischen T-Zellen gegen das Transplantat (Fangmann J, 2000). Diese können nicht nur die Inzidenz und Stärke akuter Abstoßungsepisoden beeinflussen, sondern spielen möglicherweise auch eine wichtige Rolle bei der Auslösung und Aufrechterhaltung chronischer Abstoßungsprozesse (Fangmann J, Dalchau R, and Fabre JW, 1992; Fangmann J, Dalchau R, Sawyer GJ, 1992)

#### Perspektiven für die Zukunft

Im Hinblick auf eine Verbesserung der Langzeitergebnisse mit drastischer Reduzierung der Inzidenz der chronischen Abstoßung gilt es in Zukunft, primär nicht geschädigte Organe zu transplantieren. Es kristallisiert sich heraus, dass für den langfristigen Transplantationserfolg Alloantigen-unabhängige Faktoren, die die Integrität und damit die Qualität des Transplantates („Transplantbiologie“) beschreiben, stärker in den Vordergrund rücken. Dies hat Konsequenzen auch für die Allokation von Nieren Verstorbener, indem stärker als bisher auf extrem kurze Ischämiezeiten geachtet werden sollte.

Unter den gegenwärtigen Bedingungen und Erfahrungen gilt es von der Vorstellung Abschied zu nehmen, dass die Lebendspende eine Ausnahmesituation darstellt. Verwandte und nichtverwandte Spender stellen eine bedeutende Ressource von Transplantaten dar. Hierbei ist das Prinzip „*primum non nocere*“ für den Spender in sehr hohem und verantwortbarem Maße gewährleistet. Große Serien zeigen, dass das Risiko einer Spendernephrektomie als sehr gering kalkulierbar einzuschätzen ist und auch

die langfristige Sicherheit des Spenders gewahrt bleibt.

Folgerichtig sollte die Lebendspende offensiv vertreten werden, und dafür gibt es sehr gute Argumente: geringes Spenderrisiko, bessere Transplantatqualität, geringere Inzidenz chronischer Abstoßungen und ein deutlich besserer Langzeitverlauf. Daher ist bei präterminal und terminal niereninsuffizienten Patienten generell eine Lebendspende-Nierentransplantation anzuwägen. Dies erfordert, dass unsere Patienten umfassende Informationen über diesen Themenkomplex erhalten, damit auf Basis fundierten Wissens im familiären Umfeld und Freundeskreis nach potenziellen Spendern gesucht werden kann.

Es erscheint als Zielprojektion durchaus realistisch, dass die Nieren-Lebendspende in den nächsten Jahren einen Anteil von über 30% einnehmen kann wie in den Skandinavischen Ländern oder den USA. Grundlegend hierfür sind eine umfassende Aufklärungsarbeit und eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von Hausärzten, Nephrologen, Pädiatern und Transplantationschirurgen. So entwickelt sich die Nieren-Lebendspende zu einem wirksamen Instrumentarium gegen den Organmangel und eröffnet für viele Patienten, insbesondere für Kinder, die Möglichkeit auf eine frühzeitige Transplantation.

Literatur beim Verfasser:

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Josef Fangmann  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Klinik für Abdominal-,  
 Transplantations- und Gefäßchirurgie  
 Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig  
 Tel.: 0341-9717200  
 Fax: 0341-9717209  
 e-mail: fanh@medizin.uni-leipzig.de