

## Nierentransplantation in Dresden

### Rückblick und aktuelle Aspekte der Transplantationsmedizin

Das Jahr der Organspende in Sachsen bietet die Gelegenheit, das Thema Organspende und Transplantation in positivem Sinn in der Diskussion zu halten und erlaubt gleichzeitig einen Rückblick auf 20 Jahre Nierentransplantation (NTX) in Dresden.

In dieser Zeit ist es gelungen, ein erfolgreiches Nierentransplantationszentrum am Dresdener Universitätsklinikum zu etablieren. Trotz ungünstiger Spendersituation konnten die Transplantationszahlen in Dresden in den letzten Jahren erfolgreich gesteigert werden.

Dabei stehen die Patienten im Mittelpunkt, bei denen durch eine erfolgreiche Transplantation ein bedeutender Gewinn an Lebensqualität und eine Reduktion ihrer Morbidität und Mortalität erreicht werden konnte.

Am 9. August 1995 wurde die erste Nierentransplantation in Dresden durchgeführt. Von dieser Nierentransplantation profitiert der erste

Dresdner Patient noch heute und weißt eine stabile Transplantatfunktion auf. Selbstverständlich ist das nicht, denn die Lebensdauer einer transplantierten Niere ist von Fall zu Fall sehr unterschiedlich und liegt durchschnittlich bei 10 bis 15 Jahren. Ein im Aufbau befindliches deutsches Nierentransplantationsregister wird in den nächsten Jahren auch konkrete Zahlen für Deutschland hierzu liefern können.

Die letzten 20 Jahre Nierentransplantation in Dresden sind eine Erfolgsgeschichte der interdisziplinären Zusammenarbeit der Urologischen Klinik in Zusammenarbeit mit der Nephrologie.

Die Gründung des Zentrums erfolgte durch den Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth, welcher noch heute Leiter des Zentrums ist. Die nephrologische Leitung hatte von 1994 bis 2009 Prof. Dr. med. habil. Peter Gross inne. Seither führt Prof. Dr. med. habil. Christian Hugo die Nephrologie am Universitätsklinikum Dresden.

Es konnte in dieser Zeit eine stetig steigende Warteliste aufgebaut werden (siehe Abbildung C), was auch zu einer kontinuierlichen Steigerung der postmortalen Nierentransplantationszahlen führte (siehe Abbildung A).

Dies trifft auch für die Lebendnierenspenden zu, deren Zahl seit 2009 deutlich anstieg (siehe Abbildung B). In den letzten Jahren hat sich die Dresdner Universitätsklinik zum größten Nierentransplantationszentrum in Sachsen und im Osten Deutschlands außerhalb Berlins entwickelt. Im vergangenen Jahr konnte mit 76 durchgeführten Transplantationen die bislang höchste Zahl seit Bestehen des Zentrums erreicht werden. Insgesamt konnten seit 1995 bis September 2015 681 postmortale und 151 Lebendnierenspenden in Dresden durchgeführt werden.

Dieses Ergebnis konnte erzielt werden, obwohl die Organspendesituation auch bereits vor 20 Jahren kritisch war (Abb. 1), und sich in den letzten Jahren noch dramatisch verschärft hat – mit einem Tiefstand von aktuell weniger als 1000 Spendern pro Jahr (ca. 10 Spender/Million Einwohner/Jahr) in Deutschland.

Dass aber selbst bei der jetzigen Gesetzgebung eine höhere Organspenderate möglich ist, zeigen die Ergebnisse im Osten Deutschlands speziell in den Jahren 2005 bis 2007, in denen nahezu die doppelte Anzahl an Organspenden im Vergleich zu den heutigen Durchschnittszahlen realisiert werden konnte.

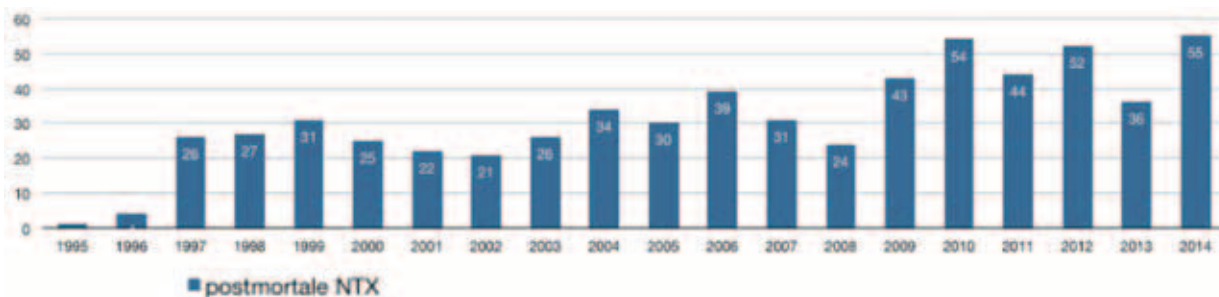


Abb. A: jährliche Gesamtzahlen postmortaler Nierentransplantationen am Zentrum Dresden

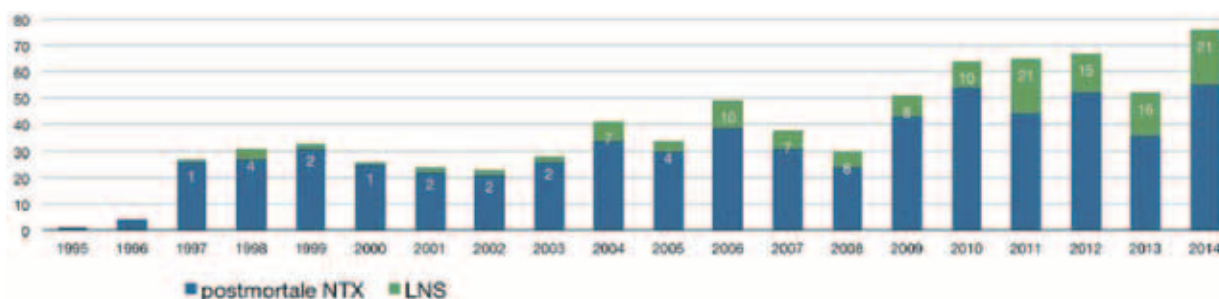


Abb. B: jährliche Gesamtzahlen von Lebendnierentransplantationen am Zentrum Dresden (grün)



Abb. C: Entwicklung der Warteliste am Zentrum Dresden seit 1997

Dank guter Spenderzahlen im lokalen Raum Sachsen konnten auch viele Patienten der Dresdner Warteliste profitieren.

Um ein derartig großes Transplantationszentrum zu werden, bedarf es einer sehr guten interdisziplinären Zusammenarbeit, einer stabilen Personalsituation mit hohem persönlichen Engagement sowie langjährig gewachsenen vertrauensvollen Kontakten zu den ambulanten Dialysepraxen.

Die reguläre Überprüfung des Dresdener Nieren- und Pankreastransplantationszentrums am 16.12.2014 durch die Prüfungs- und Überwachungskommission – getragen von Bundesärztekammer (BÄK), Deutscher Krankenhausgesellschaft (DKG) und GKV-Spitzenverband – konnte am Zentrum Dresden keinerlei systematische Verstöße oder Manipulationen gegen bestehende Allokationsrichtlinien feststellen. Mittlerweile sind alle Nierenzentren in Deutschland überprüft worden und in keinem Nierenprogramm wurden systematische Verstöße gegen die Allokationsrichtlinien festgestellt.

Es freut uns, damit einen Beitrag zur Stärkung des Vertrauens in die Transplantationsmedizin zu leisten.

Der folgende Artikel soll einen Überblick über wichtige Aspekte der Nierentransplantation geben. Des

Weiteren soll auf Möglichkeiten der Verbesserung des Transplantatüberlebens vor dem Hintergrund des Organmangels eingegangen werden.

**Ausgangslage zur Nierentransplantation**

Eine erfolgreiche und möglichst frühzeitige Nierentransplantation senkt entscheidend die deutlich erhöhte Mortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten und gilt daher als Mittel der Wahl der Nierenersatztherapie auch bei älteren Dialysepatienten [1, 2]. Daran hat auch die stetige

Weiterentwicklung der Dialysetechnik in den letzten Jahren nichts geändert. Selbst die beste Dialyse ist einem funktionierenden Transplantat nicht ebenbürtig. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben nach Nierentransplantation hat sich in der Vergangenheit immer weiter verbessert und liegt mittlerweile bei über 90 %. Dennoch bleibt der langfristige Erhalt der Transplantatfunktion weiterhin eine große Herausforderung [3]. Eine möglichst gute Transplantatfunktion ist wiederum auch ein entscheidender Faktor für das Pati-

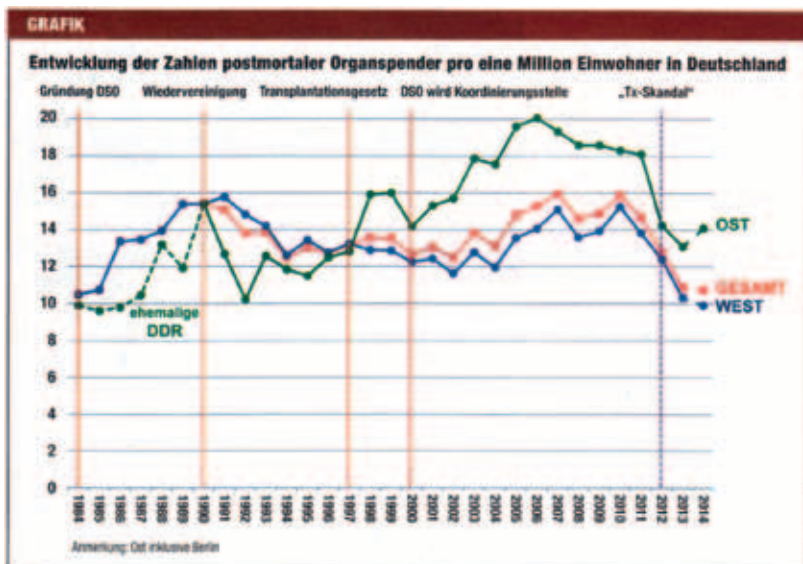


Abb. 1: Entwicklung der Organspende 1995 bis heute [Aus Deutsches Ärzteblatt, Jg. 112, Heft 15, 10. April 2015]

entenüberleben nach Transplantation [4]. Im Folgenden werden wichtige Einflussfaktoren sowie aktuelle Strategien zur Verbesserung des Graft- und Patientenüberleben aus nephrologischer Sicht erläutert.

### **Verbesserung des Transplantatüberlebens: die nephrologische Sicht**

#### **Spenderbezogene Einflussfaktoren**

Die Entwicklung der Organspende ist vermutlich der mit Abstand wichtigste Einflussfaktor auf die Entwicklung der Nierentransplantation. Denn während sich die Vorbereitung zur Nierentransplantation, die operative Technik und die medikamentöse Therapie um und nach Nierentransplantation bereits auf einem sehr hohen Niveau befinden und nur noch in kleinen Schritten weiterentwickelt werden, nehmen die Qualität des transplantierten Organs und die Wartezeit der Patienten ganz entscheidenden direkten Einfluss auf den Langzeiterfolg der Nierentransplantation. So sind insbesondere ein höheres Spenderalter sowie Spendererkrankungen wie arterielle Hypertonie, eine cerebravaskuläre Todesursache und ein erhöhtes Spenderkreatinin bei Entnahme mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Transplantatdysfunktion verknüpft [5]. Angesichts des bestehenden Spenderorganmangels und steigendem Spenderalter ist ein grundsätzlicher Verzicht auf diese marginalen Organe jedoch nicht möglich. Allerdings wird versucht, durch unterschiedliche Maßnahmen weitere negative Einflüsse auf das Spenderorgan – insbesondere das marginale und mutmaßlich bereits vorgeschädigte Organ – zu reduzieren. Dazu gehört zum Beispiel die Verminderung des Ischämie/Reperfusionsschadens durch die medikamentöse Vorbehandlung der hirntoten Spender, zum Beispiel mit Dopamin oder durch neue Perfusionskonzepte, zum Beispiel die maschinelle Perfusion [6, 7]. Hierbei führt die europaweit schlechteste Organspenderate in Deutschland zur Verwendung immer älterer und damit qualitativ schlechterer Nieren, die nachweislich leider auch ein schlechteres Langzeitüber-

leben im Vergleich zu jungen/besseren Organen haben. Gleichzeitig ist das Langzeitüberleben des Patienten und der transplantierten Niere abhängig von dem Gesundheitszustand des transplantierten Patienten und damit umgekehrt proportional zur Wartezeit des nierenkranken Patienten. Jedes Jahr auf der Warteliste (anstatt einer Transplantation) verschlechtert die Gesamtlebenszeit von nierenkranken Patienten, auch wenn die Dialysetherapie wie erwähnt in den letzten 20 Jahren ebenfalls immer besser geworden ist. Während aber zum Beispiel in anderen EU-Ländern Nierenkranke weniger als ein (Spanien) oder zwei (Österreich) Jahre auf eine Nierentransplantation warten müssen, beträgt die Wartezeit in Deutschland sechs bis neun Jahre. Diese europaweit schlechtesten Voraussetzungen zur Nierentransplantation führen und erklären leider auch die europaweit schlechtesten Ergebnisse in der Transplantationsmedizin für Deutschland. Wenn man diese ungünstigen Ausgangsfaktoren berücksichtigt, sind die Relativergebnisse der deutschen Transplantationszentren dagegen mit anderen EU-Ländern auf sehr hohem Niveau vergleichbar. Ein anderes Beispiel für das prinzipiell/potenziell gute Niveau der Transplantationsmedizin in Deutschland sind die hervorragenden Ergebnisse in der Nierentransplantation von Lebendspenden, bei denen ja beide zuvor geschilderten Probleme (grenzwertige Organqualität und lange Wartezeit) gerade nicht bestehen bzw. gelöst werden. Die ganze Tragweite der schlechten Organspendezahlen wird noch dadurch deutlicher, dass diese langen Wartezeiten auf eine Spendeniere existieren, obwohl in Deutschland ein besonders niedriger Prozentsatz der Dialysepatienten für die Warteliste gemeldet wird (10 %), während dieser Wert in Spanien zum Beispiel mehr als 3 x so hoch ist (> 30 %). Bei vergleichbarer Wartelistenführung wären also die Wartezeiten für deutsche Patienten nochmals wesentlich länger.

Auch aufgrund der desolaten postmortalen Organspendesituation kommt der Lebendnierenspende

eine zunehmende Bedeutung zu, die gleichzeitig deutlich bessere Langzeitergebnisse liefert (da gute Organqualität durch positive Selektion und kurze Wartezeit, am besten durch präemptive Transplantation). Durch die Etablierung der ABO-inkompatiblen Lebendspende konnte die Zahl der Lebendspenden deutlich gesteigert werden. Die Vorbehandlung des Empfängers umfasst die Gabe des CD-20-Antikörpers Rituximab sowie die Eliminierung der Blutgruppenantikörper mittels Apherese. Dabei sind die Langzeitergebnisse der ABO-inkompatiblen versus kompatiblen Lebendnierenspende vergleichbar [8]. Arbeiten der letzten Jahre haben deutlich gemacht, dass Lebendspender mit ihrer Spende kein zu vernachlässigendes Langzeiterisiko eingehen, sondern, dass sie sehr wahrscheinlich im Vergleich mit einem gleichermaßen gesunden Menschen ohne Spende ein relativ gesehen deutlich erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen oder das frühzeitige Versterben eingehen [9, 10]. Das liegt auch daran, dass im Rahmen der Vorbereitungsuntersuchungen zur Lebendspende eine so gute Selektion erfolgen kann, dass die besonders gesunden Lebendspender ein gegenüber der durchschnittlichen Normalbevölkerung dramatisch reduziertes Risiko für Nierenversagen und Tod erreichen. Dieses überaus sinnvolle Vorgehen der hohen Selektion und exzellenten Nachsorge sollte natürlich weiter fortgeführt bzw. verbessert werden und wird zunehmend in Bezug zu dem Alter des Organspenders gesetzt.

Hierbei ist die Kombination aus guter Gesundheit und fortgeschrittenem Alter besonders günstig, da umso besser die gesundheitlichen Entwicklungen der Restlebenszeit kalkuliert werden können, während diese Risikokalkulation bei besonders jungen Spendern (< 30 Jahre) natürlich unschärfer bleibt. Das absolute Risiko für eine negative Langzeiteinflussnahme durch die Spende bleibt allerdings sehr gering und wird durch die Spende vergleichbar beeinflusst wie durch den Risikofaktor Rauchen [9].

## Immunologische Einflussfaktoren Akute Rejektionen

Bei der langfristigen Erhaltung einer guten Nierentransplantatfunktion kommt der Vermeidung und Behandlung immunologischer Komplikationen in Form von akuten und chronischen Abstoßungsepisoden eine herausragende Bedeutung zu. Dabei konnte die Zahl der **akuten (zellulären) Rejektionen** über die letzten Jahrzehnte auf eine Rate von 15 – 20 % gesenkt werden [11]. Die Reduktion der Abstoßungshäufigkeit verdanken wir der sukzessiven Verbesserung der Immunsuppressionsregime. Als derzeitige **immunsuppressive Standardtherapie** in der Frühphase der Transplantation hat sich der Einsatz einer Tripletherapie bestehend aus Calcineurininhibitoren (bevorzugt Tacrolimus), MMF sowie Steroiden etabliert, zudem wird eine Induktionstherapie mit IL-2-Rezeptorantikörpern grundsätzlich empfohlen [12]. Während die de novo Therapie mit m-TOR-Inhibitoren in den Hintergrund getreten ist, konnten verschiedene Studien zeigen, dass eine Umstellung Wochen bis Monate nach Transplantation relativ sicher ist und Vorteile bezüglich der Entwicklung von CMV-Infekten und Hauttumoren hat [13].

Durch die steigende Zahl (hoch-)immunisierter Patienten haben sich neue immunologische Herausforderungen ergeben. Insbesondere ist die **akute Antikörper-vermittelte (humorale) Rejektion** von zunehmender Bedeutung. Die Diagnose einer akuten humoralen Rejektion stützt sich zum einen auf den histologischen Nachweis einer Glomerulitis und zum anderen auf den immunhistologischen Nachweis des Komplementspaltproduktes C4d in den peritubulären Kapillaren oder/und auf den Nachweis von (donorspezifischen) HLA-Antikörpern im Blut [14]. Bei Patienten mit präformierten HLA-Antikörpern aufgrund vorausgegangener Immunisierungsereignisse liegt das Risiko für das Auftreten einer (humoralen) Rejektion bei bis zu 40 – 50 % [15]. Zudem besteht bei hochimmunisierten Patienten mit präformierten Antikörpern gegen

eine Vielzahl von Spenderantigenen ein hohes Risiko für ein positives Crossmatch, wodurch eine Transplantation verhindert wird.

Bei der **immunsuppressiven Vorbehandlung von hochimmunisierten (Risiko-)Patienten** haben sich verschiedene Strategien etabliert. Grundlage der Therapie ist die Elimination der zirkulierenden HLA-Antikörper mittels Plasmapherese oder Immunadsorption und die Modulation insbesondere der B-Zell-Immunität. Dabei kommen vor allem intravenöse Immunglobuline, der anti-CD20-Antikörper Rituximab sowie T-Zell-depletierende Substanzen wie Thymoglobulin zum Einsatz. Mittlerweile wird meist eine Kombination aus Apherese und medikamentöser Immunmodulation eingesetzt. Dadurch gelingt auch eine Konversion eines zunächst positiven Crossmatches sowohl bei Lebend- als auch bei postmortalen Spenden. Trotz der zum Teil deutlich erhöhten Rate an Rejektionen (40 %) zeigt sich ein 1-Jahres-Überleben von über 90 % [15]. Eine zusätzliche Option zur Behandlung hochimmunisierter Patienten könnte in Zukunft auch der Einsatz des C5-Hemmers Eculizumab sein. In einer Arbeit bei Nierentransplantatempfängern mit positivem B-Zell-Crossmatch fand sich hier eine deutliche Reduktion der Abstoßungsrate [16]. Zudem rekrutiert aktuell eine Studie mit Belimumab, einem Antagonisten des B-Zell-aktivierenden Faktors [11].

Bei der **Behandlung der humoralen Rejektion** ist ebenfalls die Kombination aus Apherese und Antikörpertherapie Mittel der Wahl [157].

## Chronische Rejektionen

Die **chronisch humorale Rejektion** als die entscheidende Ursache für den chronischen Transplantatverlust rückt durch die Ergebnisse der Dekaf [17] und anderer [18] Studien zunehmend in den Blickpunkt. Diese Studien lassen vermuten, dass 2/3 aller Transplantatnieren durch immunologische Gründe, also abstoßungsbedingt, vorzeitig zugrunde gehen. Histologisch ist die chronisch humorale Rejektion gekennzeichnet durch eine Transplantatglomerulopathie, den

immunhistologischen Nachweis von C4d in den peritubulären Kapillaren sowie den Nachweis zirkulierender HLA-Antikörper.

Bei der **Therapie der chronisch humoralen Rejektion** fehlen klare Konzepte. Umso wichtiger dürfte eine frühzeitigere Diagnosestellung sein, zu der Protokollbiopsien und regelmäßige Bestimmung von (donorspezifischen) HLA-Antikörpern beitragen könnten. So ist das Auftreten histologisch nachgewiesener subklinischer Rejektionen sowie einer interstitiellen Inflammation mit einem erhöhten Auftreten chronisch humoraler Rejektionen assoziiert [19], ebenso wie das de novo Auftreten von HLA-Antikörpern im Verlauf [20].

Eine insgesamt zu schwache oder eventuell stark schwankende oder „lückenhafte“ immunsuppressive Therapie gilt als wichtiger Wegbereiter für den frühzeitigen immunologischen Graftverlust. Auch eine problematische Patientenadhärenz bezüglich der Einnahme der Immunsuppressiva, stellt ein klares Risiko für die Entwicklung einer chronisch humoralen Rejektion dar und muss noch stärker berücksichtigt und vermieden werden [18].

## Nicht-immunologische Einflussfaktoren

### Calcineurininhibitor-Toxizität

Nachdem vor einigen Jahren das chronische Transplantatversagen – histologisch gekennzeichnet durch interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie, Hyalinose und Transplantatglomerulopathie – hauptsächlich der Calcineurininhibitortoxizität zugeschrieben wurde [21], findet hier zuletzt eine Neubewertung statt. Zum einen zeigten sich chronische histologische Veränderungen sowie deren Progression unter CNI in kürzlich publizierten Analysen von Protokollbiopsien deutlich geringer ausgeprägt als seit den Arbeiten von Nankivell und Chapman vermutet [22]. Zum anderen rückt – wie beschrieben – die chronisch humorale Rejektion als der entscheidende Einflussfaktor für das chronische Transplantatversagen zunehmend in den Vordergrund.

Jedoch bleiben funktionell und strukturell nephrotoxische Wirkungen der Calcineurininhibitoren unbestritten. So zeigten sich in verschiedenen Konversionsstudien auf **m-TOR-Inhibitoren**, wie zuletzt in der Zeus-Studie, eine um ca. 10 ml/min verbesserte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Gruppe der CNI-freien Patienten [13]. Allerdings konnte ein besseres Langzeittransplantatüberleben unter m-TOR-Inhibitoren bisher nicht nachgewiesen werden. Ursächlich könnte hierfür der offensichtlich eher ungünstige Effekt auf die Bildung donorspezifischer Antikörper und damit eine Begünstigung chronisch humoraler Rejektionen sein [23].

Mit **Belatacept**, einem Fusionsprotein, welches die Costimulation blockiert, wurde 2011 eine neuartige Substanz zugelassen, welche sich ebenfalls durch ein Fehlen nephrotoxischer Effekte auszeichnet. In den Zulassungsstudien zeigte sich im Belatacept- im Vergleich zum Cyclosporin-Arm sowohl in den 1- als auch den 3-Jahresdaten durchschnittlich eine um bis zu 21 ml/min verbesserte GFR. Von besonderem Vorteil könnte sich erweisen, dass sich nach drei Jahren tendenziell eine verminderte Häufigkeit an de novo donor-spezifischen Antikörpern fand. Zu erwähnen ist auch das Fehlen metabolischer Nebenwirkungen, insbesondere das verringerte Auftreten eines Posttransplantationsdiabetes, Hypertonie und Hyperlipoproteinämie. Auf der anderen Seite zeigte sich eine erhöhte Rate an akuten Rejektionen in der Frühphase – allerdings ohne Einfluss auf das Transplantatüberleben – sowie eine erhöhte Inzidenz von Posttransplantationslymphomen (PTLs), vor allem bei EBV-negativen Empfängern [24].

### **Rekurrenz der (glomerulären) Grunderkrankung**

Neben der chronischen Rejektion gehören rekurrenzierende glomeruläre Erkrankungen, insbesondere die primäre FSGS sowie die membranoproliferative GN, zu den häufigsten Ursachen für den Transplantatverlust. Aktuell gibt es keine Hinweise auf

einen Einfluss der bestehenden Immunsuppression auf das Auftreten einer Rekurrenz, therapeutisch hat sich bei der primären FSGS die Plasmapherese sowie bei fehlendem Ansprechen die Gabe von Rituximab etabliert [25]. Bei der MPGN gibt es einen positiven Fallbericht für den Einsatz von Eculizumab [26].

### **Polyomavirusnephropathie**

Polyomaviren sind weit verbreitet. Bei nierentransplantierten Patienten können sie reaktivieren und eine interstitielle Nephritis auslösen, die vor allem bei später Diagnose zum Nierentransplantatverlust führen kann. Durch eine Virusantigenfärbung (SV 40) lässt sich die Polyomavirusnephropathie histologisch nachweisen und von der akuten interstitiellen Abstoßung abgrenzen. Hinweisend für eine Polyomavirusinfektion sind erhöhte Viruskopien > 10.000 im Blut, wohingegen der Nachweis einer Virurie relativ unspezifisch ist. Therapeutisch steht die Reduktion der Gesamtimmunsuppression im Vordergrund, gegebenenfalls auch eine Umstellung auf mTOR-Inhibitoren [27, 12]. Aber auch hier ist die frühzeitig korrigierende Einstellung der immunsuppressiven Therapie bei einsetzender Virämie unter entsprechendem BKV-Monitoring der maßgeblich wichtigste Ansatz.

### **Verbesserung des Patientenüberlebens**

#### **Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Entscheidend für das Patientenüberleben ist die Erhaltung einer möglichst optimalen Nierentransplantatfunktion [4]. Daneben ist die Beherrschung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes und Hyperlipoproteinämie von Bedeutung. Neben der medikamentösen Therapie mit Antihypertensiva, Statinen, Insulin und oralen Antidiabetika [28] kommt auch der Auswahl der immunsuppressiven Therapie eine Rolle zu. Durch einen Steroidentzug kann das Auftreten von Diabetes sowie von Hypertryglyceridämien verringert werden. Aufgrund der unter Steroidentzug erhöhten Rate an Rejektionen muss hier wiederum das indivi-

duelle – immunologische versus metabolische – Risiko des Patienten betrachtet werden.

Bei entsprechender individueller Stratifizierung ist bei immunologischen Niedrigrisikopatienten ein Steroidentzug sowohl frühzeitig [29] oder erst nach einem Jahr [30] nach Nierentransplantation mit einer verbesserten Langzeitprognose des Transplantates und des Patienten assoziiert.

### **Infektionen**

In den ersten Wochen nach Transplantation spielen vor allem nosokomiale Infektionen durch Bakterien und Pilze eine Rolle. In den ersten Monaten nach Transplantation sind es dann vor allem opportunistische Infektionen wie Pneumocystis jirovecii-Pneumonien sowie virale Infekte, unter anderem CMV, VZV, HSV. Aufgrund der deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität opportunistischer Infektionen wird unter anderem eine Pneumocystis-Prophylaxe mit Cotrimoxazol für die ersten sechs Monate sowie eine CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir für 3 – 6 Monate empfohlen [12].

### **Tumoren**

Tumoren sind die dritthäufigste Todesursache nach Nierentransplantation. Wichtig für die Vermeidung und Früherkennung von Tumoren nach Transplantation ist die Kenntnis der Risikofaktoren für bestimmte Tumoren. So ist das Risiko für Posttransplantationslymphome insbesondere bei EBV-Hochrisikokonstellation erhöht. Bei Vorliegen einer solchen Risikokonstellation werden daher regelmäßige EBV-PCR-Kontrollen sowie bei steigender Viruslast eine Reduktion der Immunsuppression empfohlen, zudem sollte der Einsatz T-Zell-depletierender Substanzen kritisch geprüft werden [31]. Nach Transplantation treten viele solide Tumoren deutlich früher als in der Gesamtbevölkerung auf, auch das ist bei Tumorfrüherkennungsprogrammen zu berücksichtigen [32]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der Verbesserung des Transplantat- und Patientenüberlebens sowohl immunologische als

auch nicht-immunologische Risiko- und Einflussfaktoren sowie jeweils das individuelle Risikoprofil des Patienten zu berücksichtigen sind. Unerlässlich ist dabei die bereits zu Beginn genannte enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere mit den Kollegen der Urologie.

### Nierentransplantation aus urologischer Sicht

Die Niere ist seit der ersten langfristig erfolgreichen Transplantation im Jahr 1954 zu einem der meisttransplantierten Organe geworden. So wurden deutschlandweit im Jahr 2014 knapp 1.500 postmortale Nieren transplantiert. Um die jedoch bekannte Diskrepanz zwischen Patienten auf der Warteliste und vorhandenen Spenderorganen zu mindern, ist zusätzlich die wachsende Zahl von Lebendnierenspenden von großer Bedeutung, welche im Jahr 2014 an den 40 Transplantationszentren für Nieren in Deutschland bei 620 Organen lag [33].

Es ist daher, bei bereits in der Einleitung beschriebenem eklatantem Spendermangel, unabdingbar, die vorhandenen Ressourcen in enger Zusammenarbeit der verschiedenen operativen und konservativen Fachgebiete bestmöglich zu nutzen. Insgesamt hat sich die Nierentransplantation in den letzten Jahren durch die sich stetig verbessernden medikamentösen Optionen und auch die unvermeidbare Akzeptanz von Organen älterer Verstorbenen weiterentwickelt.

Im Folgenden soll der gegenwärtige Stand der Nierentransplantation aus urologischer Sicht anhand einzelner Beispiele vor dem Hintergrund der Erfahrungen des Transplantationszentrums Dresdens näher beleuchtet werden.

### Empfängerkonditionierung und operative Aspekte der NTX

Um den größtmöglichen Transplantationserfolg zu sichern, ist die gute präoperative Vorbereitung von Spenderorgan und Empfänger von größter Bedeutung. Bekannte Faktoren auf Spenderseite, welche die Transplantation und spätere Nierenfunktion beeinflussen, sind zum einen

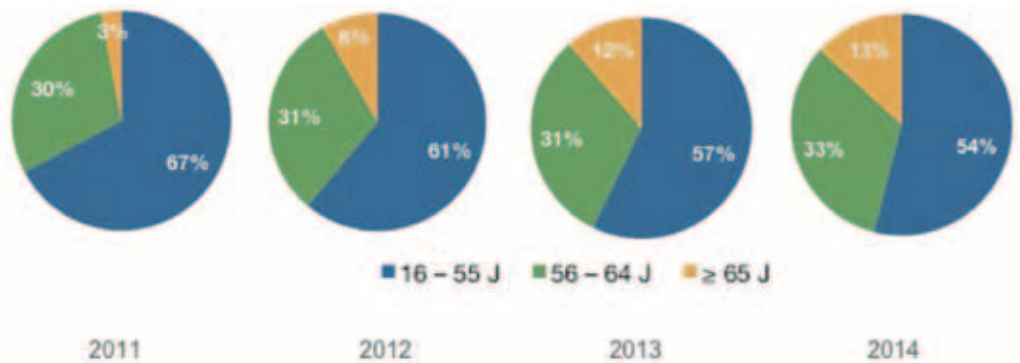


Abb. D: Entwicklung der Altersverteilung auf der Warteliste am Zentrum Dresden

vorbestehende Organschäden und Spenderalter, zum anderen Entnahmegüte und Ischämiezeit der Niere. Durch Auswahl für den Empfänger geeigneter Organe sind diese Kriterien vielfach optimierbar, wobei auch die Akzeptanz von Organen mit einer Mehrgefäßversorgung heute zum Standard gehört. Bei zunehmend älteren und multimorbiden Patienten liegt ein wesentlich ausschlaggebender Aspekt des Erfolges der Operation auch auf der Empfängerseite. Neben internistischen Vorerkrankungen sind aus operativer Sicht Veränderungen der Gefäße durch lange Dialysezeit und/oder hohes Alter bei fortschreitender Arteriosklerose ein hoher Risikofaktor für das Gelingen der Transplantation. Gerade in den letzten Jahren konnte der Wandel zu zunehmend älteren Patienten auf der Warteliste auch am Dresdener Zentrum festgestellt werden (siehe Abbildung D).

Dieser Fakt setzt eine besonders sorgfältige Selektion der Patienten sowie die damit verbundene häufigere und regelmäßige interdisziplinäre medizinische Kontrolle am Zentrum voraus.

Zudem ist insbesondere bei vortransplantierten Empfängern eine unübersichtliche Gewebestruktur im Operationsgebiet problematisch. In der präoperativen Diagnostik liefert die routinemäßige Duplexsonographie der Beckengefäße dabei nicht in allen Fällen repräsentative Ergebnisse zur Beurteilung der lokalen Anastomosierungsfähigkeit des Transplantats.

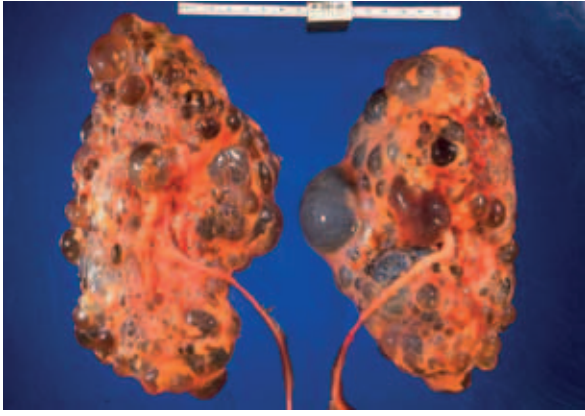
In bestimmten Fällen empfiehlt sich daher auch bei klinisch normaler Per-

fusion der Extremitäten die Durchführung eines Nativ-CT zur Abschätzung des Ausmaßes der lokalen Arteriosklerose bzw. des Plaquebesatzes, um intraoperativen Schwierigkeiten durch Wahl eines geeigneten Gefäßzugangs im Vorfeld vorzubeugen.

Hilfreich sind bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit auch Angiografien oder Angio-CT's vor Aufnahme des Patienten auf die Warteliste, um mögliche Perfusionsstörungen der Extremität nach Transplantation zu vermeiden [34].

Insgesamt hat sich aus anatomischen Gründen die Implantation der Spenderniere im Bereich der Fossa iliaca etabliert, wobei die Anastomosierung der Gefäße primär an die Vasa iliaca externa erfolgt. Andere Anastomosierungswege, zum Beispiel an die Vasa interna oder Aorta/Vena cava, werden ebenfalls durchgeführt und zeigen vergleichsweise ähnliche Langzeitergebnisse, wie unter anderem Matheus et al. berichten [35]. Selbst Patienten mit Zustand nach Gefäßersatz durch langstreckige, zum Beispiel aortobifemorale Prothesen sind nicht zwingend ungeeignet zur Transplantation. Am hiesigen Zentrum wurden bereits erfolgreiche Eingriffe bei Empfängern mit Gefäßprothesen durchgeführt. Dabei sind auch simultane Eingriffe mit Bypassversorgung nach Berichten von Gallagher [36] möglich.

In seltenen Fällen müssen im Rahmen der Vorbereitungen zur Transplantation jedoch gefäßbedingt auch Limitationen einer Transplantation erkannt werden, wobei die alternative Prüfung einer möglichen ortho-



Polyzystische Niere

© Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

topen Nierentransplantation in Deutschland bisher nicht von Belang ist. Es konnten aber an erfahrenen Zentren auch gute Langzeitergebnisse in größeren Serien gezeigt werden [37].

Beim Empfänger ist neben der Gefäßanastomosierung die zweite operative Schlüsselstelle die (Gefäß-) Versorgung des Ureters. Für die Implantation des Harnleiters erscheint dabei, je nach Länge und Qualität, eine lateral-kraniale Anastomose in die Harnblase am geeignetsten.

Die verschiedenen Implantationstechniken (Lich-Gregoire vs. Politano-Leadbetter vs. Taguchi/Shanfield) werden kontrovers diskutiert, wengleich es eine Tendenz zum Überwiegen von Harnleiterstenosen und -leckagen sowie Makrohämaturie im Bereich der Anastomose auf Seiten der Single-Stich-Technik zu geben scheint [38, 39].

Eine weitere Untersuchung von Alberts aus dem Jahr 2014 [40] kommt zu dem Ergebnis, dass die Implantation des Ureters nach Lich-Gregoir gegenüber der Politano-Leadbetter-Technik weniger Urinleckagen sowie eine geringere Rate an Makrohämaturien zu zeigen scheint.

Insgesamt ist jedoch die Erfahrung mit der entsprechenden Methode des jeweiligen Zentrums der wichtigste Faktor für ein gutes Ergebnis [41]. Zum Schutz der fragilen uretero-vesikalen Anastomose ist die zeitlich begrenzte Einlage eines DJ-Ureterkatheters ein etabliertes Verfahren. Verschiedenste Auswertungen zeigen einen klaren Vorteil für

dieses Vorgehen hinsichtlich der Vermeidung von Ureterstenosen als auch Urinleckagen [42, 43].

Dabei konnte unter oraler antibiotischer Therapie keine signifikante Zunahme der Harnwegsinfekte eruiert werden, wie auch eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2010 belegt [44].

### Problematik der Eigennieren am Beispiel der Zystennierenerkrankung

Im Anschluss an die Transplantation zeigen sich nach Überwindung der postoperativen Phase gegebenenfalls weitere Probleme, welche durch gezielte Vorbereitung des Empfängers auf die Operation minimiert werden sollten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Entwicklung einer Niereninsuffizienz durch urologische Grunderkrankungen bedingt sein kann, wobei vor allem ein vesiko-ureteraler Reflux, chronische Harnwegsinfekte/Pyelonephritiden, Harnröhrenstrikturen oder Fehlbildungen im Harntrakt zu erwähnen sind. Postoperative Komplikationen wie Harnwegsinfekte und Blasenentleerungsstörungen sind bei entsprechender Vordiagnostik des Harntraktes weitestgehend vermeidbar. Hier muss daher eine Klärung von Problemen im Vorfeld der NTX vorgenommen werden. Beispielhaft sei hier die Zystennierenerkrankung als eine mögliche chronische Infektquelle angeführt. Sind wiederholte Infekte mit Ursprung in der Niere in Vorbereitung auf eine Transplantation bekannt, so ist eine Eigennierennephrektomie beim Patienten indiziert.

Andere Gründe zur Nierenentfernung sind rezidivierende Schmerzen und Blutungen [45]. In seltenen Fällen kann eine Operation jedoch auch aus Platzgründen vor einer Transplantation erforderlich werden. Kontrovers diskutiert wird dabei der Zeitpunkt der Nephrektomie. Es werden Vorgehen prä-NTX als zweizeitiger Eingriff oder unmittelbar bei der NTX als einzeitiger Eingriff vertreten. In zwei Studien konnten dabei für die simultane einseitige Nephrektomie mit Transplantation vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich postoperativer Komplikationen und Transplan-

tatfunktion bezogen auf Patienten ohne parallele Nephrektomie gezeigt werden [46, 47, 48].

Trotz möglicher Reduktion postoperativer Harnwegsinfekte ist die gleichzeitige bilaterale Eigennierennephrektomie aufgrund der nachweislich erheblich erhöhten perioperativen Komplikationen (Organläsionen, Blutungen etc.) sehr kritisch zu betrachten [49], wengleich auch hier positive Ergebnisse für kleine Patientenserien vorliegen [50].

An unserem Zentrum hat sich bislang das zweizeitige Verfahren bei oben genannter Problematik als günstig bewährt. Unter anderem auch deshalb, weil das unmittelbare operative Trauma sowie die Wundfläche reduziert werden und damit peri- und postoperative Komplikationen trotz zweimaliger Operation minimiert werden können. Zudem ergibt sich ein gewisser Erholungseffekt nach der Nephrektomie beim Patienten. Gerade dieser Aspekt sollte bei zunehmend älteren Empfängern beachtet werden, da initial nach Transplantation zusätzlich zur psychischen Anspannung des Patienten Stressfaktoren der Intensivüberwachung, Wundschmerzen, Darmträgheit, Mobilisationseinschränkungen etc. hauptsächlich beeinträchtigend wirken und sich bei ausgedehnter Operation potenzieren können.

Die Evaluation der Empfänger mit Prüfung entsprechender Risiken, welche eine Transplantation erschweren können sowie die Abwägung eventuell erforderlicher operativer Eingriffe im Vorfeld der Transplantation, erfolgt an unserem Zentrum über eine eigene Spezialsprechstunde für Nierentransplantation. Hier können komplexe Fälle frühzeitig begutachtet werden und Risikofaktoren für einen Transplantatverlust minimiert werden.

Gleichzeitig können Patienten mit ausgedehnter Vorgeschichte oder notwendiger Konditionierung vor NTX umfassend von spezialisierten Kollegen in stabilem Arzt-Patient-Verhältnis betreut werden, was eine hohe Sicherheit für die Patienten bedeutet und zudem maßgeblich zur Compliance beiträgt.

## Urologische Nachsorge nach Transplantation

Zu den erwähnten Faktoren der guten Vorbereitung zu einer Nierentransplantation und der optimalen perioperativen Betreuung müssen die Patienten auf urologischem Fachgebiet auch lebenslang nachgesorgt werden, was unsere spezielle urologische Sprechstunde gewährleistet.

Bei Patienten unter Immunsuppression kommen unter anderem auch urologische Tumoren gehäuft vor. Insbesondere besteht nach Transplantation ein bis zu 15-fach erhöhtes Risiko an einen Nierenzellkarzinom im Bereich der Eigennieren zu erkranken [51].

Dabei ist postoperativ eine regelmäßige Tumorsorge mit Sonografie der Eigennieren und bei Männern auch die Prostatakarzinomsorge notwendig. Zu dieser empfohlenen urologischen Weiterbetreuung existieren entsprechende Empfehlungen von Heynemann und Dreikorn [52, 53].

Neben einem Tumorauschluss sollte im Rahmen der klinischen Kontrollen des Patienten auch an mögliche vorbestehende urologische Problematiken gedacht werden, die ohne Diurese nicht auffällig waren. So ist beispielsweise eine Restharnkontrolle und Uroflowkontrolle bei auffälliger Miktionsanamnese erforderlich, um Sekundärschäden am Transplantat zu vermeiden und gegebenenfalls eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Bei männlichen Transplantatempfängern mit Restharnbildung ist in jedem Fall eine subvesikale Obstruktion auszuschließen. Eine Prostataresektion ist dabei der Goldstandard in der Therapie der obstruktiven Prostatahyperplasie [54].

Nicht selten sind auch neurogene Blasenentleerungsstörungen ein komplizierender Faktor des Transplantationserfolges. Patienten mit dieser Problematik sind aufgrund der individuellen Störung schon bei primärer Aufklärung zur Transplantation auf die erhöhte postoperative Komplikationsrate (rez. Harnwegsinfekte, Sepsis, Gefahr der Einschränkung der Transplantatfunktion mit verkürzter Graft-Lebensdauer etc.) hinzuweisen.

Ein weiterer wichtiger Grund der regelmäßigen urologischen Nachsorge ist, dass es bei bis zu 79 % aller Transplantierten innerhalb der ersten sechs Monate nach NTX zu manifesten Harnwegsinfekten kommt [55].

Zunehmend in den Fokus rückt dabei auch die Problematik multiresistenter Keime im Harntrakt, welche postoperativ das Transplantat gefährden und zu septischem Transplantatversagen führen können [56].

Eine Untersuchung am eigenen Patientengut im Zeitraum 2000 – 2011 zeigte, dass von knapp 400 postmortalen Nierenempfängern im Verlauf bei gut einem Viertel dieser weitere (endo-)urologische Eingriff erforderlich war. Davon entfiel ein gutes Viertel auf diagnostische Maßnahmen zur Abklärung rezidivierender Harnwegsinfekte.

Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten ist die gezielte urologische Diagnostik zur Beurteilung des Harntraktes Standard [57].

Zum Auffinden der Infektquelle ist gegebenenfalls neben einer Urethrozystoskopie (Ausschluss Harnröhrenstriktur, Prostatahyperplasie) auch eine selektive Urinentnahme mit mikrobiologischer Untersuchung aus den Eigenureteren und dem Transplantat erforderlich. Falls sich die Infektgenese hierbei im Bereich der Eigennieren findet, ist auch postoperativ nach Transplantation die Eigenephrektomie indiziert.

Bezogen auf alle angesprochenen Punkte der Vor- und Nachsorge sowie der operativen Vorbereitung des Patienten soll nochmals betont werden, dass sich vor allem die enge Kooperation mit der Nephrologie bewährt hat. Bei Problemen kann auf kurzem Weg zeitnah eine optimale interdisziplinäre Beurteilung des Patienten erfolgen, was deutliche Vorteile für die Patienten schafft. Damit ist die Tatsache, dass sich die Nierentransplantation zu einem Rou-

tineverfahren im Bereich der Nierenersatztherapie etabliert hat, neben deutlichen Verbesserungen im Bereich der immunsuppressiven Therapie, nicht zuletzt der guten Zusammenarbeit der verschiedenen medizinischen Disziplinen zu verdanken.

Zusammenfassend bestehen aus medizinischer Sicht vielfältige Möglichkeiten, Spender und Empfänger zu konditionieren, um ein möglichst gutes Transplantationsergebnis zu erreichen.

Bedauerlich bleibt dabei deutschlandweit betrachtet leider die Situation der extrem niedrigen postmortalen Organspende.

Unsere Hoffnung liegt zum einen in einer schrittweisen Verbesserung der Bereitschaft zur Organspende sowie der Steigerung der Lebendnierenspende, welche durch Organqualität, Planbarkeit und bestmögliche Vorbereitung der Operation erhebliche Vorteile hat.

Dem in den letzten Jahren steigenden Vertrauensverlust in die Transplantationsmedizin kann nur durch eine optimale und transparente Arbeit begegnet werden. Alle am Organspende- und Transplantationsprozess Beteiligten sollten bestrebt sein, ihre verantwortungsvolle Aufgabe bestmöglich auszuführen, denn nur so kann dem massiven Organmangel bei aktueller Gesetzeslage begegnet werden. Es wäre wünschenswert, die Spendenbereitschaft in der Bevölkerung dadurch zu stärken, um einer großen Zahl an Patienten ein „zweites Leben“ schenken zu können.

Literatur bei den Verfassern

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. habil. Christian Hugo und

Dr. med. Mirian Opgenoorth

Schwerpunkt Nephrologie der

Medizinischen Klinik III

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. med. habil. Manfred P. Wirth und

Dr. med. Juliane Putz

Klinik und Poliklinik für Urologie

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden