



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Studien zur Verbesserung von Verfügbarkeit und Ergebnissen der Nierentransplantation: Ergebnisse nach Transplantation von Nieren postmortaler Organspender mit akutem Nierenversagen sowie Effekte der Spendervorbehandlung mit niedrig dosiertem Dopamin auf das Langzeit-Nierentransplantatüberleben

Autor: Matthias Jung
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. U. Benck

Nach wie vor stellt der Organmangel das größte Hindernis für eine Nierentransplantation dar. Rund 8.000 Dialysepatienten warten in Deutschland aktiv auf eine Nierenspende. Ihre Zahl ist fast dreimal so hoch wie die der pro Jahr übertragenen Organe. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Transplantation beträgt etwa vier bis sechs Jahre. In der vorliegenden Dissertation werden Studien zur Verbesserung von Verfügbarkeit und Ergebnissen der Nierentransplantation vorgestellt: Resultate nach Transplantation von Nieren postmortaler Organspender mit akutem Nierenversagen (erster Abschnitt) sowie Effekte der Spendervorbehandlung mit niedrig dosiertem Dopamin auf das Langzeit-Nierentransplantatüberleben (zweiter Abschnitt).

Im Rahmen der Allokation wurden Nieren eines hirntoten Organspender mit akutem Nierenversagen in der Vergangenheit von den Zentren abgelehnt, da die Transplantation eines solchen Organs als kontraindiziert galt. Jedoch wurden in den letzten 10 Jahren Fallberichte und große Fallreihen veröffentlicht, dementsprechend hat sich die klinische Praxis verändert, d.h., dass Nieren von sorgfältig ausgewählten Spendern mit akutem Nierenversagen erfolgreich transplantiert werden können. Fokussiert auf die demografische Struktur Deutschlands wird in einer retrospektiven, zentrumsbasierten Kohortenstudie analysiert, mit welchen kurz- und mittelfristigen Ergebnissen Nieren älterer postmortaler Organspender mit akutem Nierenversagen, die im Rahmen einer Rescue Allokation vermittelt wurden, an unserem Zentrum transplantiert wurden.

Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, die monozentrisch realisiert wurde. Die Fallgruppe bestand aus 33 nierentransplantierten Patienten, die eine Niere mit akuter Schädigung von einem hirntoten Organspender erhielten. Die Fälle wurden im Verhältnis 1:2 mit 65 Patienten einer Kontrollgruppe verglichen, die eine reguläre postmortale Nierenspende bekamen. Die Kontrollen wurden jeweils unmittelbar vor und nach den Fällen transplantiert.

Das mittlere Serumkreatinin betrug unmittelbar vor der Organentnahme $2,41 \pm 0,88$ mg/dL und $1,06 \pm 0,32$ mg/dL bei der stationären Aufnahme. Die Patienten mit akutem Nierenversagen zeigten eine geringere 24h-Urinproduktion ($3,22 \pm 1,95$ vs. $4,59 \pm 2,53$ L, $P = 0,009$) und hatten sowohl einen höheren Bedarf an Noradrenalin (93,9 vs. 72,3 %, $p = 0,02$) als auch an Adrenalin (15,2 vs. 1,5 %, $P = 0,02$). Die Empfänger- und Transplantatcharakteristika unterschieden sich im höheren Humanen Leukozyten Antigen-Mismatch der Kontrollgruppe ($P = 0,01$). Der Unterschied des Serumkreatininverlaufes verlor innerhalb der ersten 14 Tage posttransplant seine Signifikanz. Nach einem Jahr waren die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben beider Kohorten vergleichbar. Die Untergruppe der ANV-Spender, die in der vorliegenden Arbeit analysiert wurde, ergänzt die vorhandenen Daten: Unsere ANV-Spender waren durchschnittlich 53 Jahre alt und die mittlere Serumkreatininkonzentration betrug vor der Freigabe der Nieren 2,4 mg/dL. Eine sorgfältige Auswahl des Spenderorgans unter Berücksichtigung klinischer Aspekte (z. B. Serumkreatinin, Lebensalter, kardio-vaskuläres Risiko, Medikation) ist notwendig, jedoch mangelt es bis dato noch an Evidenz, um eine verlässliche Leitlinie entwickeln zu können.

Die nahezu identischen Resultate unserer Fall-Kontroll-Studie verdeutlichen, dass Nieren postmortaler Spender, die auf der Intensivstation ein akutes Nierenversagen aufweisen, hervorragende mittelfristige Transplantationsergebnisse zeigen.

Dopamin verbessert die Organfrühfunktion des Empfängers nach Nierentransplantation durch antioxidative Eigenschaften. Wir untersuchten nach diagnostiziertem Hirntod den Einfluss einer Spenderkonditionierung mit einer niedrig dosierten kontinuierlichen Dopamininfusion (4 µg/kg/min) auf das Langzeitorganüberleben und eine mögliche Expositionszeit-Wirkungsbeziehung anhand der Behandlungsdauer.

Die Untersuchungen basieren auf der randomisierten, multizentrischen Dopamin-Studie von Schnülle et al. aus 2009. Mittels standardisierter Fragebögen an 60 Transplantationszentren, die zwischen 2004 und 2007 an der Studie zur Spenderkonditionierung mit „low-dose“-Dopamin teilgenommen hatten, ermittelten wir das Langzeitorgan- und Patientenüberleben von 487 Nierentransplantatempfängern innerhalb eines Fünf-Jahres-Follow-up nach Transplantation.

Das Follow-up war bei 483 Patienten vollständig (99,2 %). In der Gesamtkohorte lag das Transplantatüberleben bei 72,6 vs. 68,7 % (P = 0,34) sowie nach Zensorisierung für Tod bei 83,3 vs. 80,4 % (P = 0,42) [jeweils Dopamin vs. kein Dopamin]. Die Infusionszeit variierte im Behandlungsarm erheblich (0–32,2 Stunden), wobei die Dauer der Dopamininfusion und das Transplantatversagen jedweder Ursache eine Expositionszeit-Wirkungsbeziehung aufwiesen (Hazard Ratio [HR] 0,96; 95 % Konfidenzintervall [95 % CI], 0,92–1,00 pro Stunde). Die Summenkurven von Transplantatüberleben und Dopaminexpositionsdauer zeigten einen maximalen Therapieeffekt bei 7,1 Stunden (95 % CI, 6,99–7,21), welche mit der optimalen Behandlungsdauer zur Verbesserung der frühen Transplantatfunktion (7,05 Stunden; 95 % CI 6,92–7,18) fast völlig übereinstimmte. Nach Stratifikation der Kohorte unter Verwendung eines Schwellenwertes der Infusionsdauer von 7,1 Stunden zeigte die Analyse des Gesamttransplantatüberlebens einen klinisch relevanten und signifikanten Nutzen zugunsten der Gruppe mit der längeren Dopaminbehandlungsdauer (5-Jahres-Transplantatüberleben 81,5 vs. 68,5 %; P = 0,03 und nach Zensorisierung für Tod 90,3 vs. 80,2 %; P = 0,04).

Die Analyse der Gesamtkohorte gemäß Intention-to-Treat konnte keinen signifikanten Nutzen einer Spendervorbehandlung mit Dopamin auf das Langzeittransplantatüberleben zeigen. Jedoch war die Dopamininfusionsdauer in der Behandlungsgruppe bei einer erheblichen Anzahl der Spender zu kurz. Unser Ergebnis einer signifikanten, nicht-linearen Expositionszeit-Wirkungsbeziehung demaskierte einen Schwellenwert der Behandlungsdauer von 7,1 Stunden, ab dem die Spenderkonditionierung mit Dopamin mutmaßlich auch das Langzeittransplantatüberleben verbessert.

Der ermittelte Schwellenwert der Dopamininfusionsdauer könnte das Langzeittransplantatüberleben nach Nierentransplantation verbessern. Prospektive Studien zur Bestätigung dieses Befundes sind wünschenswert.