

Aus der V. Medizinischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Krämer)

Prädiktiver Wert von Parametern aus der
Prätransplantationsbiopsie von Nierentransplantaten für
Patientenüberleben,
Transplantatüberleben und Nierenfunktion.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Sören Heyer

aus
Leverkusen
2024

Dekan: Herr Prof. Dr. med. S. Goerdt
Referent: Herr Prof. Dr. med. B. Krämer

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 1

1 EINLEITUNG 2

- 1.1 Aktueller Stand der Organspende in Deutschland 2
- 1.2 Das Allokationsverfahren 5
- 1.3 Etablierte Prognosefaktoren 7
- 1.4 Rolle der Nullbiopsie 9
- 1.5 Fragestellung und Ziele 11

2 MATERIAL UND METHODEN 13

- 2.1 Patientendaten 13
 - 2.1.1 Empfängerdaten 13
 - 2.1.2 Spenderdaten 14
 - 2.1.3 Transplantations- und Verlaufsdaten 14
- 2.2 Die Nullbiopsie 15
 - 2.2.1 Biopsietechnik 15
 - 2.2.2 Pathologische Befundung 15
- 2.3 Die Pathologien 16
 - 2.3.1 Glomeruläre Sklerose (GS) 16
 - 2.3.2 Arteriosklerose (AS) 16
 - 2.3.3 Arterioläre Hyalinose (AH) 17
 - 2.3.4 Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IFTA) 17
 - 2.3.5 Mesangiale Matrixexpansion (MME) 17
- 2.4 Statistische Auswertung 17

3 ERGEBNISSE 19

- 3.1 Deskriptive Statistik 19
 - 3.1.1 Empfängerdaten 19

3.1.2	Spenderdaten	21
3.1.3	Transplantations- und Verlaufsdaten	22
3.1.4	Ergebnisse der Biopsiebefunde	24
3.2	Korrelation der Pathologien mit Empfänger- und Spendercharakteristika ...	27
3.2.1	Glomerulosklerose.....	27
3.2.2	Arteriosklerose.....	28
3.2.3	Arterioläre Hyalinose	29
3.2.4	Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie	30
3.2.5	Mesangiale Matrixexpansion	31
3.3	Korrelation der Pathologien mit Verlaufsparametern	32
3.3.1	Glomerulosklerose.....	32
3.3.2	Arteriosklerose.....	36
3.3.3	Arterioläre Hyalinose	38
3.3.4	Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie	41
3.3.5	Mesangiale Matrixexpansion	43
4	DISKUSSION	46
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4.2	Diskussion der Methoden	47
4.3	Diskussion der Ergebnisse	49
4.3.1	Empfängercharakteristika	49
4.3.2	Spendercharakteristika	49
4.3.3	Verlaufspараметer	51
4.4	Fazit und Ausblick	60
5	ZUSAMMENFASSUNG	62
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	64
7	LEBENSLAUF	73
8	DANKSAGUNG	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AH – Arterioläre Hyalinose
AS – Arteriosklerose
BÄK – Bundesärztekammer
BMI – Body-Mass-Index
DCGS – Death-censored Graft Survival
DGF – Delayed graft function
DSO – Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECD – Extended Criteria Donor
ETKAS – Eurotransplant Kidney Allocation System
FFPE – Formalin-fixed paraffin-embedded
GFR – Glomeruläre Filtrationsrate
GS – Glomeruläre Sklerose
HR – Hazard-Ratio
IFTA – Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
IGF – Immediate Graft Function
KDPI – Kidney Donor Profile Index
KDRI – Kidney Donor Risk Index
KI – Konfidenzintervall
KIZ – Kalte Ischämiezeit
MME – Mesangiale Matrixexpansion
R – Range
RR – Relatives Risiko
SE – Standard error
SD – Standard deviation
TPG – Transplantationsgesetz
ÜLR – Überlebensrate
WIZ – Warme Ischämiezeit

1 EINLEITUNG

1.1 Aktueller Stand der Organspende in Deutschland

Eine Organtransplantation ist in vielen Fällen die einzige Möglichkeit das Leben eines Patienten zu sichern. In Deutschland werden an 45 zugelassenen Transplantationszentren je nach Transplantationsprogramm Herz, Lunge, Leber, Pankreas, Dünndarm oder Nieren transplantiert. Von im Jahr 2021 deutschlandweit insgesamt 3.508 transplantierten Organen waren mehr als die Hälfte Nieren, Lebendspenden miteingeschlossen.¹ Nierentransplantationen spielen somit beim Thema Organspende eine zentrale Rolle und stehen im Fokus dieser Studie.

Tritt bei einem Patienten mit schwerer chronischer Nierenerkrankung eine terminale Niereninsuffizienz ein, so stehen neben der Transplantation verschiedene Hämo- und Peritonealdialyseverfahren als Nierenersatztherapie zur Verfügung.

Nierentransplantierte Patienten zeigen gegenüber Dialysepatienten nicht nur eine höhere Lebensqualität² und verbesserte Teilhabe am Leben³, sondern auch einen Überlebensvorteil: In einer systematischen Übersichtsarbeit von Tonelli et al., erschienen im American Journal of Transplantation im Jahre 2011, wurden 110 Studien analysiert. Hier zeigte sich unter anderem, dass eine Nierentransplantation mit einer geringeren Mortalität assoziiert ist als die Dialyse. Während das Sterberisiko unmittelbar postoperativ bei transplantierten Patienten im Vergleich zwar erhöht ist, zeigt sich im weiteren Follow-Up ein Überlebensvorteil zugunsten der Transplantation.⁴ Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Schnuelle et al. bereits 1998 in einer Studie durchgeführt am Transplantationszentrum der Universitätsklinik Mannheim. Sie zeigten ebenfalls einen Überlebensvorteil Nierentransplantieter gegenüber Dialysepatienten auf der Warteliste.⁵ Trotz dieser Überlegenheit wird die Nierenersatztherapie meist mit einem Dialyseverfahren begonnen: Nicht jeder Dialysepatient erfüllt auch die notwendigen Kriterien, um für die Transplantation gelistet zu werden und die mittlere Wartezeit beträgt aufgrund des vorherrschenden Organmangels derzeit 5 bis 7 Jahre.⁶ Nach Angaben des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) befanden sich 2019 rund 75.000 Patienten in vertragsärztlicher Versorgung in ambulanter Dialysetherapie⁷ und laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) waren Ende des Jahres 2019 11.827 Patienten für eine Transplantation gelistet.⁸ Ende 2020 waren bereits 11.903 Patienten für eine Nierentransplantation gelistet, es gab somit mehr An- als Abmeldungen auf der Warteliste. Von den 2.791 Abmeldungen im Berichtsjahr 2020 entfallen außerdem 390 auf während der Wartezeit verstorbene Patienten. Hinzukommend ist die Anzahl postmortaler Organspender in Deutschland seit 2010 von damals 1.296 über einen Tiefstand von 797 im Jahre 2017 auf nun 933 Spender in 2021 gesunken.^{1, 8}

Das durchschnittliche Alter postmortaler Organspender in Deutschland zeigt sich hingegen steigend, während der Altersdurchschnitt im Jahre 1990 noch bei etwa 36 Jahren lag, lag er 2020 bei 56 Jahren (Abbildung 1).⁹

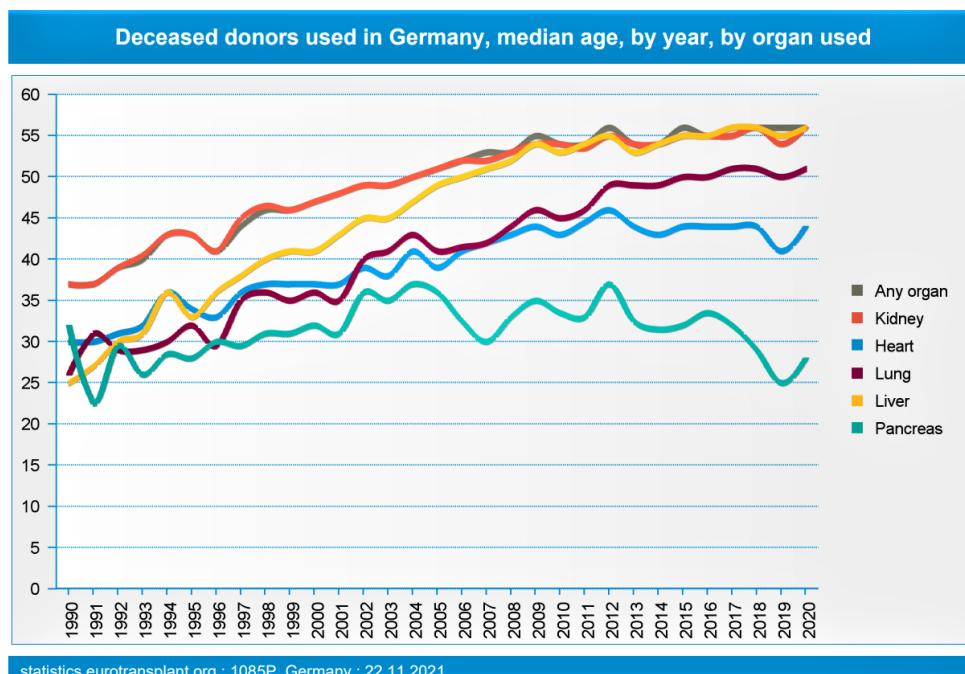


Abbildung 1: Altersdurchschnitt postmortaler Organspender in Deutschland nach Organ, 1990-2020 (Quelle: Eurotransplant International Foundation)⁹

Infolge dieser Entwicklungen zeigt man sich bestrebt dem Organmangel durch eine Erweiterung des Spenderpools, mit Hilfe der Nutzung von Organspendern mit erweiterten Spenderkriterien entgegenzuwirken. Sogenannte *Extended Criteria Donor* (ECD) sind postmortale Spender ≥ 60 Jahre oder Spender zwischen 50 und 59 Jahre, die mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllen: Schlaganfall als Todesursache, arterielle Hypertonie in der Eigenanamnese oder ein terminales Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl. Eingeführt wurde der Begriff ECD durch das „Organ Procurement and Transplantation Network“ im Jahre 2002 in den USA. Dies basierte auf Ergebnissen, die zeigten, dass eine ECD-Spende verglichen mit einer Referenzgruppe „idealer“ Nierenspender (definiert als Spender zwischen 10-39 Jahren, ohne Vorliegen einer der drei oben genannten Kriterien) mit einem um mindestens 70% erhöhten Risiko eines Transplantatversagens verbunden ist.¹⁰ Insbesondere > 40 Jährige, diabetische und/oder hypertensive Wartelistepatienten profitieren dennoch von einer ECD-Spende und zeigen einen Langzeitüberlebensvorteil gegenüber Dialysepatienten mit Verbleib auf der Warteliste.^{11, 12} Eine weitere Möglichkeit zur Erweiterung des Spenderpools wurde durch Benck et al. am Transplantationszentrum der Universitätsklinik Mannheim untersucht: Man zeigte, dass selbst postmortale Nierenspenden von Spendern mit akutem Nierenversagen vielversprechende mittelfristige Ergebnisse der Transplantatempfänger aufwiesen.¹³

Eurotransplant hat als Reaktion auf das steigende Spender- und Empfängeralter bereits 1999 das *Eurotransplant Senior Program* („Alt für Alt“-Programm) eingeführt, bei dem sowohl Spender als auch Empfänger mindestens 65 Jahre alt sein müssen. Eine HLA-Übereinstimmung wird hier nicht berücksichtigt. Die Organe werden möglichst regional verteilt, was kürzere Transportwege und somit eine verkürzte kalte Ischämiezeit mit sich bringt. Ziel des Programms ist eine möglichst verkürzte Wartezeit in der vulnerablen Gruppe älterer Patienten.¹⁴

Auch politisch wurde die prekäre Lage der Organspende in Deutschland erkannt und es werden Wege zur strukturellen Verbesserung ausgearbeitet. Bereits 2019 wurden durch in Kraft treten des Zweiten Gesetzes zur Änderung des Transplantationsgesetzes – Verbesserung der Zusammenarbeit und der Strukturen bei der Organspende

erste Weichen zur Optimierung des Organspendeprozesses gestellt. Unter anderem wurde die Position der Transplantationsbeauftragten in Entnahmekrankenhäusern durch eine verbindliche Freistellung zur Ausführung der Tätigkeit bei vollständiger Finanzierung gestärkt.⁸

Eine Änderung der Richtlinien zur Spendererkennung der Bundesärztekammer (BÄK) im September 2020 erlaubt es behandelnden Ärzten bereits bei unmittelbar bevorstehendem oder vermutetem Hirntod eines Patienten bei den Angehörigen die Einstellung gegenüber einer Organspende zu erfragen. Somit kann bereits frühzeitig bei Ablehnung ein palliatives oder bei Zustimmung ein organerhaltendes Therapiekonzept etabliert werden.¹⁵

Am 16. Januar 2020 hat der Deutsche Bundestag über eine Änderung der rechtlichen Grundlage zur Regelung der Organspende im Transplantationsgesetz abgestimmt. Der Gesetzesentwurf zur Einführung einer doppelten Widerspruchslösung wurde abgelehnt. So hätte zunächst jede Person als Organspender gegolten, es sei denn es läge ein zu Lebzeiten formulierter Widerspruch (mündlich oder schriftlich) vor. Ziel einer solchen Regelung war eine Erhöhung der Anzahl der Organspender. Gegner des Vorschlags sahen durch ihn jedoch unter anderem das Selbstbestimmungsrecht eines jeden Einzelnen gefährdet.

Stattdessen setzte sich der Entwurf zum *Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende* durch. Dieser Vorschlag ändert am Kern der 2012 eingeführten Entscheidungslösung nichts und mit Einführung der Widerspruchsregelung in den Niederlanden im Jahr 2020 verbleibt Deutschland nun als das einzige Land im Eurotransplant-Verbund mit einer anderen Lösung.¹⁶⁻¹⁸ Vergleicht man innerhalb dieses Verbunds die Anzahl postmortaler Organspender pro einer Million Einwohner der letzten 10 Jahre, so liegen die Werte Deutschlands stets unter dem Durchschnitt der 8 Eurotransplant-Staaten (Abbildung 2).¹⁹

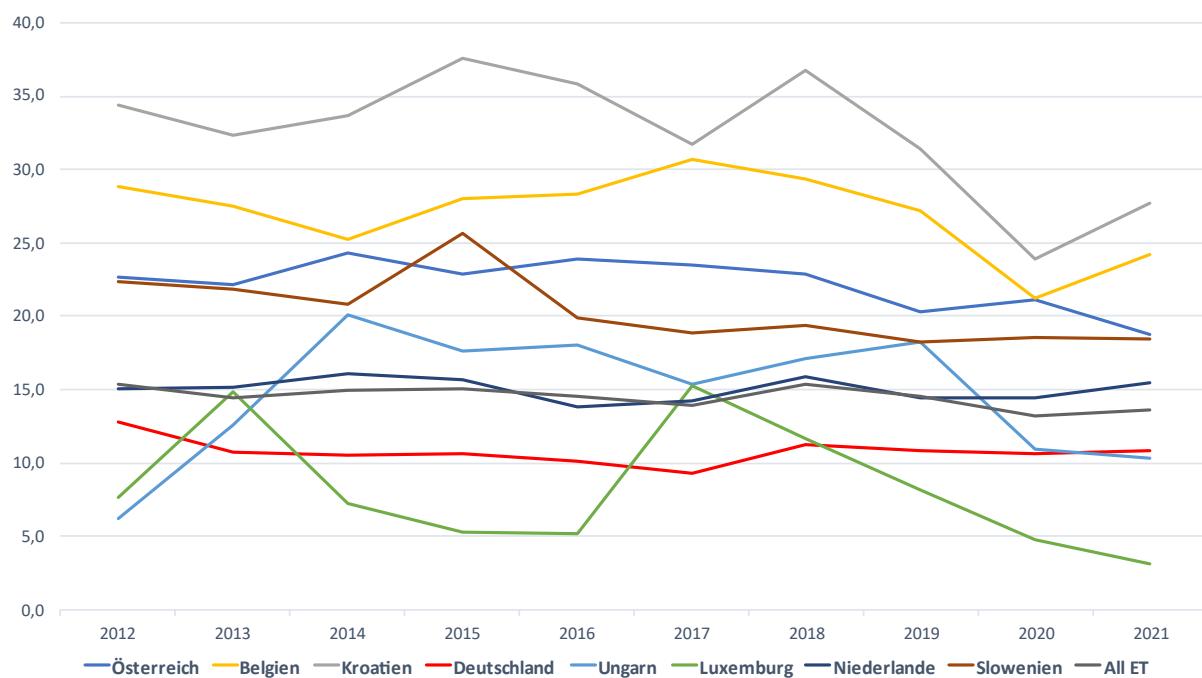


Abbildung 2: Anzahl postmortaler Organspender aller Eurotransplant-Staaten pro Millionen Einwohner, 2012-2021 (Eigene Darstellung nach Zahlen von Eurotransplant)¹⁹

Mit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie im Frühjahr 2020 wurde das deutsche Gesundheitssystem auf eine besondere Probe gestellt, doch trotz hoher Belastung der Intensivmedizin zeigte sich die Organspende in Deutschland vergleichsweise stabil. Während in anderen europäischen Ländern vereinzelt Einbrüche der Anzahl

postmortaler Organspender von über 20% zu verzeichnen waren, sank die Anzahl in Deutschland von 2019 auf 2020 lediglich um 2% (Abbildung 3).¹⁵

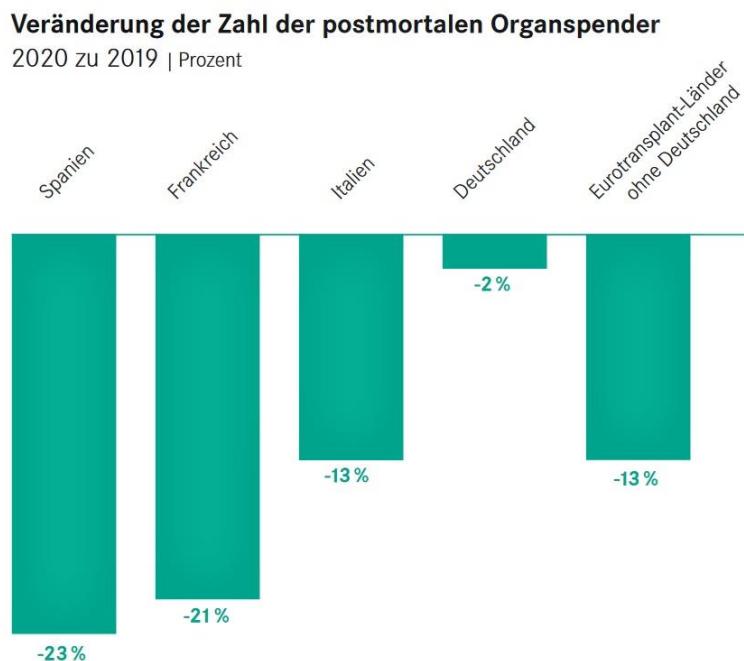


Abbildung 3: Veränderung der Zahl der postmortalen Organspender, 2020 zu 2019, in Prozent (Quelle: Jahresbericht 2020 der Deutschen Stiftung Organtransplantation)¹⁵

1.2 Das Allokationsverfahren

Die verschiedenen Phasen einer Organtransplantation, von der Erkennung möglicher Spender, über die Ermittlung eines passenden Empfängers, bis hin zu Transport und Transplantation, sind in Deutschland auf verschiedene Organisationen aufgeteilt. Das Transplantationsgesetz (TPG) regelt welche Institution wofür verantwortlich ist und legt die rechtlichen Rahmenbedingungen fest. Es stellt Mindestbedingungen, sowohl zur postmortalen als auch zur Lebendorganspende auf.

Die BÄK erarbeitet basierend auf dem aktuellen Wissensstand der medizinischen Wissenschaft Richt- bzw. Leitlinien für die behandelnden Ärzte. Eine dieser Richtlinien betrifft die *Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation* und formuliert allgemeine Grundsätze zur Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste. Hier wird unter anderem festgelegt, dass Entscheidungen über An- oder Abmeldung von Patienten auf der Warteliste von einer interdisziplinären Transplantationskonferenz an Transplantationszentren getroffen werden.²⁰

Die DSO stellt die bundesweite Koordinierungsstelle postmortaler Organspenden dar. Ihre Mitarbeiter bilden die Schnittstelle zwischen Entnahmekrankenhäusern, Angehörigen des Verstorbenen, den Transplantationszentren und Eurotransplant.²¹ Eurotransplant ist eine multinationale Stiftung, die als Vermittlungsstelle aller postmortal gespendeten Organe in Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Deutschland, Österreich, Slowenien, Ungarn und Kroatien fungiert.¹⁵

Nach der Detektion eines potenziellen Organspenders in einem Entnahmekrankenhaus, wird der Transplantationsbeauftragte hinzugezogen und die DSO informiert. Gemäß dem TPG müssen zur Entnahme von Organen eine Einwilligung zur Organspende und der zweifelsfrei diagnostizierte Tod durch irreversiblen Hirnfunktionsausfall vorliegen. Die Diagnostik unterliegt verbindlichen Richtlinien der BÄK. Die Untersuchungen müssen von zwei Fachärzten, mit mehrjähriger Erfahrung in der

Behandlung schwer akut hirngeschädigter Patienten, unabhängig voneinander durchgeführt werden. Mindestens einer der Ärzte muss Facharzt der Neurologie oder Neurochirurgie sein.²² Liegt keine schriftliche Entscheidung über die Organspende vor, so ist die Entscheidung im Angehörigen- bzw. Patientenvertretergespräch zu klären. Neben organprotektiver Therapiemaßnahmen wird bei Erfüllung aller Voraussetzungen Diagnostik zur Spenderevaluation, bspw. HLA-Diagnostik, eingeleitet. Alle relevanten Informationen werden an die Vermittlungsstelle Eurotransplant weitergeleitet.¹⁵

Die Allokation postmortaler Spendernieren erfolgt je nach Ausgangssituation nach einem von drei Verfahren: Allokation im *Eurotransplant Kidney Allocation System* (ET-KAS) nach einem Punktwert, Allokation im „Alt für Alt“-Programm (Empfänger und Spender ≥ 65 Jahre) oder Allokation im *Acceptable-Mismatch*(AM)-Programm (hochimmunisierte Patienten). Teilnehmer des AM-Programms werden bei der Organverteilung bevorzugt berücksichtigt, da sie als Hochimmunisierte bei der Vergabe über das Punktesystem benachteiligt wären. Hintergründe des „Alt für Alt“-Programms werden in Kapitel 1.1 erläutert. Vorerkrankungen oder geminderte Organfunktion des Spenders können die Vermittlungsfähigkeit eines Organs einschränken.²⁰

Die Vergabe einer Niere über das ETKAS erfolgt in der Regel blutgruppenidentisch. Für auf der Warteliste gelistete Patienten errechnet sich anhand unterschiedlich gewichteter Faktoren ein Gesamtpunktwert, welcher die Allokationsreihenfolge bestimmt. In das Punktesystem fließen ein: Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale, die berechnete *Mismatch*-Wahrscheinlichkeit, Wartezeit, der Standort (regionale Zugehörigkeit und Länderausgleichspunkte), hohe Dringlichkeit und Minderjährigkeit. Empfänger mit einer *Zero-Mismatch*-Konstellation werden, mit Ausnahme der AM-Programm-Patienten, bevorzugt. Bei anderen Organen und kombinierten Organtransplantationen weichen die Allokationsalgorithmen ab.^{20, 23}

Wurde von Eurotransplant ein passender Empfänger ermittelt, organisiert die DSO die Entnahmeoperation im Entnahmekrankenhaus und den Transport des Organs zum Transplantationszentrum des Empfängers. Das entnommene Organ wird zur Konserverierung mit einer Perfusionslösung perfundiert und zum Transport kontinuierlich gekühlt steril verpackt.²⁴ Die Spenderniere wird in der Regel heterotop in die Fossa iliaca des Empfängers transplantiert und die erkrankten Nieren des Empfängers im Körper belassen.²⁵

Eine weitere Option stellt die Lebendspende dar, diese machte im Jahr 2021 23,8% der durchgeführten Nierentransplantationen in Deutschland aus.¹ Eine Lebendnierspende darf nur nach Erfüllung diverser Grundvoraussetzungen durchgeführt werden: Der Spender muss volljährig und einwilligungsfähig sein, die Spende muss freiwillig erbracht werden und er muss in einem besonderen persönlichen Verhältnis zum Empfänger stehen (bspw. Lebenspartner, enge Freunde oder Angehörige). Eine gründliche Gesundheitsprüfung soll gewährleisten, dass der Spender durch die Transplantation und ihre Folgen voraussichtlich nicht gesundheitlich gefährdet wird und beim Empfänger durch das Transplantat eine Besserung der Krankheit erzielt werden kann. Neben einem obligaten psychiatrischen Gutachten müssen mindestens zwei Aufklärungsgespräche mit ausreichender Bedenkzeit erfolgen. Eine nach Landesrecht zuständige Kommission muss die Spende auf Unentgeltlichkeit und Freiwilligkeit prüfen.²⁶ Zum Zeitpunkt der Lebendspende darf kein passendes postmortales Transplantat zur Verfügung stehen. An darauf spezialisierten Zentren können im Gegensatz zu postmortalen Spenden, Lebendnierspenden unter entsprechender Behandlung auch blutgruppeninkompatibel durchgeführt werden.²⁷⁻²⁹

1.3 Etablierte Prognosefaktoren

Prognosefaktoren eines Nierentransplantatempfängers sind nicht nur für den Patienten, der eine möglichst individuelle Prognose erwartet, von großem Interesse, sondern auch für die behandelnden Ärzte. Den Ärzten kann eine genaue Kenntnis der Prognose bei der Entscheidung zur Zu- oder Absage eines Organangebots behilflich sein und die Beratung eines potenziellen Empfängers erleichtern. Die frühe Detektion von Risikopatienten eines Transplantatversagens könnte Therapieentscheidungen im Rahmen der Nachsorge beeinflussen. Der zu erwartende Behandlungserfolg ist eines der entscheidenden Prinzipien nach denen Eurotransplant im Rahmen der Organallokation arbeitet.¹⁴ Die Auswahlkriterien für Empfänger können jedoch nicht ausschließlich auf eine aussichtsreiche Prognose ausgelegt werden. Dies zeigt sich beispielsweise daran, dass eine längere Wartezeit die Chance auf ein Angebot erhöht, obwohl sie mit einem kürzeren Transplantatüberleben assoziiert ist.³⁰ Welche Kriterien Eurotransplant verwendet, um den passenden Empfänger einer postmortalen Nieren Spende zu finden wird in Abschnitt 1.2 zusammengefasst. Lebendnieren Spenden korrelieren im Allgemeinen mit längerem Transplantatüberleben, insbesondere wenn sie präemptiv durchgeführt werden, also noch vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit.³⁰

Prognosefaktoren können entweder dem Spender, dem Empfänger oder dem Transplantationsprozess zugeordnet werden und können vor, nach oder zum Zeitpunkt der Transplantation beobachtet werden. Die Relevanz einzelner Prognosefaktoren kann je nach Zeitpunkt der Prognosestellung variieren. Kasiske et al. haben Modellgleichungen zur Berechnung des 5-Jahres-Transplantatüberlebens basierend auf Daten drei verschiedener Zeitpunkte erstellt: unmittelbar vor, 7 Tage nach und 1 Jahr nach der Transplantation. Während zum Zeitpunkt der Transplantation beispielsweise immunologische Risikofaktoren wie Anzahl der HLA-Mismatches noch eine Assoziation bezüglich des Transplantatverlustes aufwiesen, wurde dies ein Jahr nach der Transplantation in dieser Form nicht mehr beobachtet. Stattdessen traten andere Parameter, wie das Auftreten einer akuten Rejektion im ersten Jahr in den Vordergrund.³¹

Kaboré et al. untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit Studien, erschienen zwischen 2005 und 2015, welche Modelle zur Risikoprognose nierentransplantiert Patienten erstellt und validiert bzw. bereits existierende Modelle validiert haben.³² Da sich die 39 inkludierten Studien bezüglich Beobachtungszeiträumen, der Endpunktdefinition, einbezogenen Prognosefaktoren und Methodik der Modellerstellung wesentlich unterschieden, verzichteten die Autoren auf die Empfehlung eines einzelnen Modells. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht verwendeter Faktoren, eingeteilt nach Empfänger-, Transplantations- und Spenderbezug. Am häufigsten floss das Empfängeralter (n=29) ein, gefolgt von Empfängergeschlecht (n=16), Spenderalter (n=16) und Anzahl der HLA-Mismatches (n=16). Mit dem *Leuven Donor Risk Score* und dem *Maryland Aggregate Pathology Index* (MAPI) flossen in zwei der 39 Studien Ergebnisse einer Prätransplantationsbiopsie ein, dem Hauptelement dieser Dissertation.³²⁻³⁴

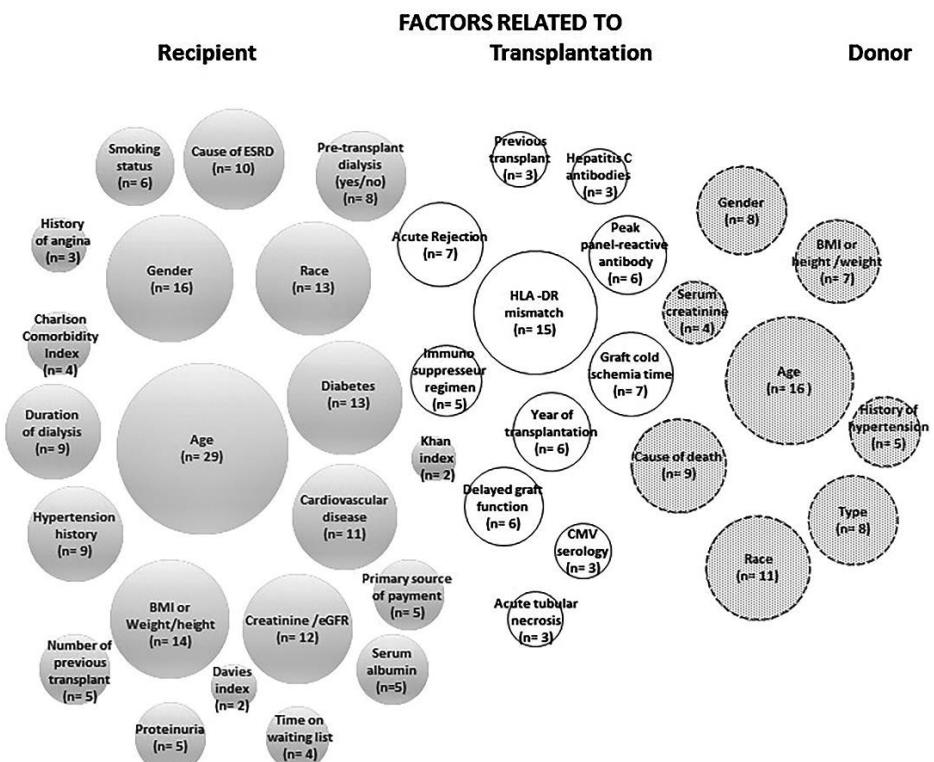


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Hauptprognosefaktoren der 39 von Kaboré et al. verwendeten Studien. Faktoren, die nicht häufiger als einmal verwendet wurden sind nicht dargestellt. (Quelle: Kaboré et al.)³²

Die Vielzahl untersuchter Faktoren lässt mutmaßen, dass die binäre Einteilung in ECD und Spender nach Standardkriterien (engl., *Standard Criteria Donor* (SCD)) nicht ausreicht, um den möglichen Erfolg eines Organangebots einzuschätzen (Definition ECD siehe Kapitel 1.1). Rao et al. erstellten den *Kidney Donor Risk Index* (KDRI) basierend auf 14 Spender- und Transplantatfaktoren. In der untersuchten Studienpopulation überlappt die Verteilung der ermittelten Indizes nach Einteilung anhand des ECD-Status. Demnach gab es sogar ECD-Spenden mit besserer Prognose als SCD-Spenden.³⁵ In den USA wird heutzutage ein auf 10 Spenderfaktoren basierender, vom KDRI abgeleiteter Index, der *Kidney Donor Profile Index* (KDPI), zur Allokation verwendet.³⁶ Trotz der intensiven Erforschung ist nicht auszuschließen, dass bis heute vermutlich noch nicht alle relevanten Prognosefaktoren detektiert wurden. Louvar et al. beobachteten an Empfängerpaaren von Nieren des jeweils selben postmortalen Spenders das Auftreten verzögerter Transplantatfunktion (*delayed graft function* (DGF)) und Transplantatverlust. Nach Adjustierung für spender-, empfänger- und transplantationsabhängige Faktoren zeigten die Paare weiterhin eine signifikante Korrelation für die Endpunkte. Die Autoren schlussfolgern daher, dass weitere, in der Studie nicht gemessene, Spenderfaktoren einen Einfluss auf den Transplantationserfolg haben. Sie nennen neben Unterschieden in Genetik und Behandlung eines Spenders, die Ergebnisse einer Prätransplantationsbiopsie als einen möglichen weiteren Faktor.³⁷

In Zukunft könnten auch künstliche Intelligenzen im Rahmen der Risikostratifikation zunehmend Anwendung finden. Modelle dieser Art können komplexer sein und auf Basis neuer Studiendaten fortlaufend verbessert werden.³⁸ Die Methodik wird beispielsweise im Prognoserechner DISPO (*dynamic, integrative system for predicting outcome*) von Raynaud et al. bereits verwendet. Dieser, insbesondere für Langzeittransplantatüberleben ausgelegte Rechner, kann im Verlauf neu gewonnene Messwerte des Empfängers integrieren und somit fortlaufend die Prognose aktualisieren.³⁹

1.4 Rolle der Nullbiopsie

Prätransplantationsbiopsien sind im Rahmen der Transplantation durchgeführte Gewebeproben: Die in unserer Studie untersuchte Biopsie der Spenderniere ist die zum „Zeitpunkt Null“ gewonnene Nullbiopsie (engl., *zero-hour-biopsy, preimplantation biopsy, implantation biopsy*). Hierbei handelt es sich um eine unmittelbar vor Beginn der Implantationsoperation, während der sogenannten *Backtable*-Präparation, im Operationssaal gewonnene Probe. Die Punktion findet somit gegen Ende der kalten Ischämiezeit statt. Histologische Untersuchungen von Nierennullbiopsien könnten hilfreich sein die Organqualität in ihrem Ausgangszustand zu beurteilen und Vorhersagen über Kurz- oder Langzeitüberleben von Nierentransplantaten zu treffen. Sie können ggf. vorbestehende Spendererkrankungen detektieren und eine Referenz für im Verlauf durchgeführte Kontrollbiopsien darstellen. Des Weiteren wäre eine Modifikation des Therapiemanagements, bspw. Anpassungen der Immunsuppression, basierend auf Nullbiopsieergebnissen denkbar.⁴⁰

Von der Nullbiopsie zu unterscheiden sind Entnahme- und Postreperfusionsbiopsien. Bei Entnahmebiopsien (engl., *procurement biopsy*) handelt es sich um während der Extraktion der Spenderniere aus dem Organspender gewonnene Proben. Diese Punktion findet somit zu Beginn der kalten Ischämiezeit statt. Die Befunde einer Entnahmabiopsie können unter Anderem im Rahmen von Allokationsverfahren verwendet werden und stellen in den USA den häufigsten Grund zur Ablehnung eines Organangebots dar.⁴¹

Die Postreperfusionsbiopsie wird erst nach stattgefunder Anastomisierung der Nierengefäß im Transplantatempfänger durchgeführt (streng genommen somit nicht *prae transplantationem*). Diese Biopsieform im Speziellen könnte genutzt werden, um beispielsweise früh auftretende Reperfusionsschäden des Transplantats zu untersuchen.⁴² Hauptgrund aller Biopsien ist jedoch die Möglichkeit zur Einschätzung der Organqualität der Spendernieren.

Erstmalig vorgeschlagen wurde die Untersuchung von Prätransplantationsbiopsien, zur sicheren Erweiterung des Spenderpools, von Gaber et al. im Jahre 1995. Sie beobachteten vermehrt DGF und verringertes Transplantatüberleben bei >20% Glomerulosklerose im Biopsat.⁴³

Neben den oben beschriebenen verschiedenen Zeitpunkten der Biopsien, gibt es weitere Unterschiede in Durchführung und Bewertung, welche insbesondere beim Vergleichen von Studienergebnissen Beachtung finden sollten: Zur Gewebeentnahme stehen drei Biopsietechniken, Nierenstanz-, Keil- und Hautstanzbiopsien, zur Auswahl. Nierenstanzbiopsien haben den Vorteil aufgrund ihrer großen Eindringtiefe vaskuläre Pathologien besser zu detektieren. Dies geht jedoch auch mit einem theoretisch höheren Verletzungspotenzial einher und Nierenstanzbiopsien werden aus diesem Grund teilweise gemieden.⁴⁴ Die im Verhältnis oberflächlicher durchgeführten Keilbiopsien tendieren dazu Glomerulosklerose zu überschätzen, da in der subkapsulären Region das Ausmaß an Sklerosierung am Größten ist.⁴⁵ Bago-Horvath et al. empfehlen, aufgrund ihrer stabilen Probengröße bei gleichzeitig einfacher und sicherer Durchführung, die Anwendung einer ursprünglich für Hautproben konzipierten Biopsiestanze. Diese Biopsietechnik ist jedoch in Studien zu Prätransplantationsbiopsien kaum zu finden.^{42, 46}

Die Fixierung der Gewebeproben kann entweder thermisch in Gefriertechnik oder chemisch über Fixierung in Formalin und anschließender Einbettung in Paraffin erfolgen. Da bei der Allokation einer Transplantatniere Zeit ein wichtiger Faktor ist, werden für

Entnahmebiopsien häufig Gefrierschnitte verwendet. Während ein vorzeitiger Befund eines Gefrierschnitts bereits ca. 15 Minuten nach Eintreffen des Präparats in der Pathologie gestellt werden kann, dauert die Bearbeitung in Formalin fixierten Gewebes meist mehrere Stunden. Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (engl., *formalin-fixed paraffin-embedded tissue*, FFPE-Gewebe) gilt jedoch in der Beurteilung morphologischer Details, insbesondere durch die Anwendbarkeit verschiedener Färbemethoden, Gefrierschnitten gegenüber überlegen.^{44, 47} In der vorliegenden Studie wurden Nierenstanzbiopsien und FFPE-Gewebe verwendet.

Des Weiteren spielt die Erfahrung des involvierten Pathologen eine wichtige Rolle, denn das Erkennen der teils subtilen Veränderungen in Transplantatbiopsien können den nicht auf Nephropathologie spezialisierten Pathologen vor eine Herausforderung stellen.⁴⁴ Azancot et al. untersuchten die Prätransplantationsbiopsiebefunde eines Nephropathologen auf ihre Reproduzierbarkeit durch diensthabende Pathologen (*On-call* Pathologen). Während die Befunde des Nephropathologen signifikante Assoziationen zu Verlaufsparametern der Transplantatempfänger aufwiesen, konnten bei den diensthabenden Pathologen keine Zusammenhänge beobachtet werden. Die Einschätzung durch diensthabende Pathologen ist jedoch bei der Entscheidung, ob ein Transplantat geeignet ist, häufig ausschlaggebend (bspw. in den USA).^{47, 48}

Bei der systematischen Analyse von Nierenbiopsien sollten stets die morphologischen Veränderungen aller drei Kompartimente beschrieben werden: Gefäße, Glomeruli und Tubulointerstitium. Bisherige Studien zu Nullbiopsien sind bei der Auswahl untersuchter Pathologien uneinheitlich. Hopfer et al. nennen in einem Review zur Thematik Spendernierenbiopsien globale Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie, Arterio- und Arteriolosklerose als meist verwendete Pathologien.⁴⁴ Diese Pathologien sind auch in unsere Studie eingeflossen.

Neben der Untersuchung einzelner Biopsieparameter auf ihre Assoziation zum Transplantationsergebnis^{43, 49-53}, wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen rein histologische (Prognose-)Scores basierend auf Summierung semiquantitativer oder morphometrischer Pathologiebefunde^{34, 54-56} und Scores bei denen histologische und klinische Parameter summiert wurden entwickelt^{33, 57}. Zur pathologischen Bewertung nutzen einige Studien Parameter und Schwellenwerte in Anlehnung an die Banff-Klassifikation. Die Banff-Klassifikation wurde erstmals 1991 zur einheitlichen Beurteilung von Transplantatbiopsien und Abstoßungsreaktionen von einer internationalen Konsensuskonferenz formuliert und wird seither regelmäßig reevaluiert.⁵⁸ 2007 empfahl die Banff-Konsensuskonferenz erstmals die Anwendung des Banff-Scores auf Nullbiopsien.⁵⁹ In der damaligen Form war dieser hierfür jedoch nur bedingt geeignet, da er manche Parameter, wie beispielsweise die Anzahl global verödeter Glomeruli nicht berücksichtigte.⁶⁰ Einen Score speziell für Prätransplantationsbiopsien wurde erst im Jahre 2017 durch die Banff-Arbeitsgruppe vorgestellt⁶¹, der überwiegende Anteil veröffentlichter Literatur orientiert sich somit bisher nicht an diesem Score. Remuzzi et al. zeigten einen weiteren Anwendungsbereich der Biopsien: Die Arbeitsgruppe erstellte einen histopathologischen Score, der als Entscheidungshilfe dient bei der Frage, ob die Nieren bestimmter marginaler Spender als Einzel- oder Doppelnerentransplantation genutzt bzw. nicht zur Transplantation genutzt werden sollten.⁶² Ein Ansatz, der auch in weiteren Kliniken und Studien verfolgt wird.^{63, 64}

Die prognostische Relevanz von Prätransplantationsbiopsien zeigt sich in Studien weitestgehend inkonsistent.^{42, 44, 65, 66} Dies ist vermutlich teilweise auch darin zu begründen, dass die Studien sehr heterogen in ihrer Methodik sind (Zeitpunkt der Biopsie,

Durchführung, Befundung, Studienendpunkte). Wie bereits erwähnt, stellen Biopsiebefunde in den USA dennoch den häufigsten Grund zur Ablehnung eines Nierenangebots dar und das obwohl nahezu Konsens darüber herrscht, dass eine solche Entscheidung nicht allein auf Basis histologischer Befunde getroffen werden sollte.^{41, 61} In Europa hingegen sind Prätransplantationsbiopsien nicht sehr verbreitet.^{42, 67}

Pisarski et al. veröffentlichten 2016 vorläufige Empfehlungen zur Durchführung von Prätransplantationsbiopsien in Deutschland. Diese wurden in einer Zusammenarbeit der DSO, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Deutschen Transplantationsgesellschaft erarbeitet. In Planung sei eine zentrale Datenbank, in welcher Informationen zu Spendern (auch Biopsiebefunde), Empfängern und Transplantationsergebnissen gesammelt und zu Forschungszwecken verwendet werden können.⁶⁸ Das Formblatt eines Pathologiebefundes findet sich auf der Internetpräsenz der DSO.⁶⁹

In meiner Recherche fanden sich zwei deutsche Dissertationsarbeiten mit dem Ziel den prädiktiven Wert von Nullbiopsien zu erfassen: Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf beobachtete man an einem Kollektiv von 173 Transplantatempfängern, dass Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (zusammengefasst als IFTA) das Drei-Jahres-Überleben und die Ein-Jahres-Transplantatfunktion beeinflussen.⁷⁰ In einer Studie des Universitätsklinikums Leipzig wurde bei Vorliegen von Glomerulosklerose eine negative Korrelation mit der Nierenfunktion im ersten Jahr nach Transplantation beobachtet.⁷¹

1.5 Fragestellung und Ziele

Eine erfolgreiche Nierentransplantation ermöglicht Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz eine effektive Lebensverlängerung unabhängig von der Dialyse.⁴ Aufgrund des vorherrschenden Organmangels und des steigenden Spenderalters werden zunehmend auch marginale Organe verwendet.¹² Das darf den Stand der Nierentransplantation als effektive und insbesondere sichere Behandlungsmethode nicht gefährden. Die mikroskopische Kontrolle des Nierentransplantats kann bei der Überprüfung der Organqualität behilflich sein.

Am Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Mannheims entschied man sich bereits frühzeitig zur regelmäßigen Durchführung von Nullbiopsien im Rahmen von Nierentransplantationen. Vor dem Hintergrund der heterogenen Studienlage zur Relevanz der Biopsien und ihres ggf. ungenutzten Potenzials im deutschen System sehen wir die Analyse der uns zur Verfügung stehenden Daten als sehr interessant an.

Die vorliegende Dissertation untersucht in einer retrospektiven Datenanalyse, ob aus pathologischen Befunden von Nullbiopsien, durchgeführt am Universitätsklinikum Mannheim, Schlüsse bezüglich des Transplantationserfolges gezogen werden können.

Zur Untersuchung der frühen Transplantatfunktion wurden DGF, das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses innerhalb der ersten zwei Wochen (primäre Nichtfunktion des Transplantats, Transplantatverlust oder Tod) und *Immediate Graft Function* (sofortige Transplantatfunktion) ermittelt. Als Studienendpunkte wurden Patientenüberleben und Transplantatüberleben (mit und ohne Zensur von mit funktionierendem Organ verstorbener Empfänger) verwendet. Des Weiteren wird die Frage untersucht, ob bestimmte Spendercharakteristika mit gehäuftem Auftreten von Pathologien in der Nullbiopsie korrelieren. Bereits die retrospektive Sammlung der Befunde in unserer Transplantationsdatenbank ist von wissenschaftlichem Nutzen, da sie eine

Bestandsaufnahme der histologischen Spenderorganqualität unseres Transplantationszentrums darstellt. In dieser Form können die Daten zukünftig auch in der Bearbeitung möglicherweise folgender Forschungsfragen genutzt werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

Grundlage der vorliegenden Studie sind retrospektiv erhobene Daten von 309 am Universitätsklinikum Mannheim durchgeföhrten Nierentransplantationen an 305 Patienten. Diese fanden im Zeitraum vom April 2003 bis zum Mai 2018 statt. Bei 4 der 305 Patienten wurde während des Untersuchungszeitraums eine weitere Nierentransplantation, samt Nullbiopsie, in domo durchgeföhr. Diese flossen erneut als unabhängige Fälle in die Auswertung ein.

Am Transplantationszentrum Mannheim werden bereits seit 1989 Nierentransplantationen durchgeföhr. In die vorliegende Studie wurden alle Einzelnierentransplantatempfänger einbezogen, deren Nullbiopsiebefund vorlag. Es wurden sowohl Leichen- als auch Lebendnieren spenden berücksichtigt. Doppelnierentransplantationen und kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantationen wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Nachverfolgung der Patienten ging bis Ende Dezember 2019. Mitunter kam es zu einem früheren Zeitpunkt dazu, dass bei einem Patienten mit funktionierendem Transplantat die Nachverfolgung nicht weitergeführt werden konnte (*lost-to-follow-up*) oder bei einem Patienten mit Transplantatverlust ein Zeitpunkt dokumentiert ist, zu dem er zuletzt lebend beobachtet wurde (*last-observed-alive*). Diese Patienten wurden in den jeweiligen Analysen zum gegebenen Zeitpunkt entsprechend zensiert.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum für Personenbezeichnungen verwendet.

Die Studie erhielt ein positives Ethikvotum durch die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim (Aktenzeichen 2019-835R).

2.1 Patientendaten

2.1.1 Empfängerdaten

Die Daten aller Nierentransplantatempfänger werden in einer zentrumseigenen Transplantationsdatenbank unter Verwendung von Microsoft Access® fortlaufend gesammelt. Als Grundlage hierfür dienen Dokumente der jeweiligen Patientenakten, Daten des hausinternen SAP-Programmes und über das Transplantationssekretariat erfasste Follow-Up-Daten. Folgende Daten wurden in die Studie mit einbezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Body-Mass-Index (BMI) in kg/m²
- Dialysezeitraum vor dieser Transplantation (in Monaten gerundet)
 - Konnte die Dialyse bei einer vorherigen Transplantation nicht über einen längeren Zeitraum unterbrochen werden, beispielsweise aufgrund eines initialen Transplantatversagens, so wurden die jeweiligen Dauern addiert.
- Anzahl dieser Transplantation (bspw. erste oder zweite Transplantation)
- Vorbestehende Arterielle Hypertonie
- Vorbestehender Diabetes mellitus
- Angewendetes Dialyseverfahren vor dieser Transplantation
- Grunderkrankung

2.1.2 Spenderdaten

Informationen über die Leichenspender wurden den dem jeweiligen Transplantat zugehörigen *Eurotransplant Donor/Kidney Reports* entnommen. Die Daten der Lebendspender stammen aus Befunden, der für die Transplantation notwendigen Voruntersuchungen. Folgende Daten wurden in die Studie mit einbezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Spendertyp (Lebend- oder postmortale Spende)
- Todesursache
- Anteil *Extended Criteria Donor* (ECD)
 - o Definiert als postmortaler Spender ≥ 60 Jahre oder zwischen 50 und 59 Jahre bei Erfüllung von zwei der drei folgenden Kriterien: Schlaganfall als Todesursache, arterielle Hypertonie oder terminales Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl
- Letztes Serum-Kreatinin (mg/dl) vor Organentnahme
- Vorbestehende Arterielle Hypertonie
- Vorbestehender Diabetes mellitus

2.1.3 Transplantations- und Verlaufsdaten

Folgende Daten, welche weder direkt Empfänger noch Spender, sondern eher allgemein der Transplantation zuzuordnen sind, wurden einbezogen:

- Kalte Ischämiezeit (KIZ)
- Warme Ischämiezeit (WIZ)
 - o Erste und zweite WIZ wurden summiert
- Anzahl an HLA-A/B/DR-*Mismatches*
- AB0-Kompatibilität

Die Verlaufsdaten von Patienten, deren Nachversorgung nicht an der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt wird, werden durch unsere Transplantationsadministration bei den jeweiligen Dialysezentren, behandelnden Nephrologen oder Hausärzten angefragt. Die Daten dienen nicht nur der eigenen Forschung, sondern fließen außerdem auch in andere Forschungsprojekte wie beispielsweise die „Collaborative Transplantat Study“ (CTS) Datenbank ein.

Folgende Daten wurden in diese Studie mit einbezogen:

- Patientenüberleben
- Transplantatüberleben
- Transplantatüberleben, zensiert für mit funktionierendem Organ verstorbene Empfänger (engl., *death-censored graft survival*; [DCGS])
- Auftreten von *delayed graft function* (DGF)
 - o Definiert als passagere Dialysepflicht in erster Woche
- Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) innerhalb der ersten 2 Wochen
 - o Ereignis definiert als primäre Nichtfunktion des Transplantats, Transplantatverlust oder Tod

- *Immediate graft function (IGF)*
 - o Aufnahme der Transplantatfunktion unmittelbar nach Transplantation, in diesem Fall definiert als Nicht-Auftreten von DGF oder eines UEs innerhalb der ersten beiden Wochen

2.2 Die Nullbiopsie

2.2.1 Biopsietechnik

Die Nullbiopsie wird im Rahmen der sogenannten *Backtable*-Präparation unmittelbar vor Beginn der Implantationsoperation im OP-Saal durchgeführt. Zur Vorbereitung für die Operation werden hier Nierenarterien, -venen und Ureter präpariert. Der perirenale Fettmantel wird unter sorgfältiger Schonung der Gefäße entfernt.²⁸ Des Weiteren kann hier eine makroskopische Beurteilung des Organs durch den Operateur stattfinden. Die Biopsie der Transplantatniere wird am Universitätsklinikum Mannheim mit einer Nierenbiopsiestanze durchgeführt. Verwendet wird das Max-Core™ Einmal-Biopsiesystem (MC1810) der Firma Bard™ mit einer 18G x 10 cm messenden Biopsienadel, einer Eindringtiefe von 22 mm und einer 1,8 cm langen Probenkerbe. Die Biopsiestelle wird anschließend übernäht und das Biopsat, in 4% gepuffertem Paraformaldehyd fixiert, an die Pathologie weitergeleitet.

2.2.2 Pathologische Befundung

Im Folgenden wird beschrieben, wie die Auswertung einer Nullbiopsie durch die Mitarbeiter des Pathologischen Instituts der Universitätsmedizin Mannheim standardmäßig durchgeführt wird. Die Pathologen erhalten einen oder auch mehrere in einem Behälter mit 4% gepuffertem Paraformaldehyd fixierten Nierenstanzzylinder. Diese werden in einen Paraffinblock eingebettet und in 1 bis 3 µm dicke Scheiben geschnitten. Die Paraffinschnitte erhalten zur lichtmikroskopischen Analyse standardmäßig eine Hämatoxylin-Eosin-(HE)-Färbung, eine Periodsäure-Schiff (PAS) Reaktion-Färbung und eine Masson-Goldner-Färbung. Weiterführende Diagnostik, wie immunhistochemische oder elektronenmikroskopische Untersuchungen, wurden an den Nullbiopsien nur in Ausnahmefällen bzw. gar nicht durchgeführt und sind nicht in diese Arbeit eingeflossen.

Bei der Befundung der Biopsie werden zur systematischen Analyse histomorphologische Veränderungen insbesondere der drei Kompartimente Glomeruli, Gefäße und Tubulointerstitium unterschieden. Die Befundung der Nullbiopsien wurde bis Juni 2010 größtenteils von Mitarbeitern der Praxisgemeinschaft von Prof. Dr. med. R. Waldherr und Dr. med. D. Ostertag-Körner in Heidelberg durchgeführt. Vereinzelt vorher und ab Juli 2010 grundsätzlich wurde die Befundung von Mitarbeitern des Pathologischen Instituts der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. In sechs Fällen fand eine gutachterliche Befundung durch Pathologen des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg statt.

Bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Fällen fand sich ein Nullbiopsiebefund. Die Befunde wurden ursprünglich im Freitextformat verfasst und zur Analyse in eine Microsoft® Excel® (Version 2110) Tabelle eingearbeitet. Je nach Pathologie geschah dies in absoluten Zahlen, beispielsweise die Anzahl vernarbter Glomeruli, oder eingeteilt in semiquantitative Gruppen. Die Einteilung der semiquantitativen Gruppen wurde in „regelrecht/unaufläig“, „leicht“, „mäßig“ und „schwer“ unterteilt. Wurde eine Pathologie als vorhanden beschrieben, der Schweregrad jedoch nicht definiert, wurde der Befund als „ja/vorhanden“ eingestuft. Die Einschätzung „regelrecht/unaufläig“ wurde

für eine Pathologie nur notiert, wenn das jeweilige Kompartiment auch explizit so beschrieben wurde. Wenn ein Kompartiment nicht beschrieben wurde, so wurde für die dazugehörigen Pathologien „keine Angabe“ vermerkt. Für die Pathologie „interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie“ wurde zusätzlich „fokal“ als Untergruppe verwendet. Abweichende Bezeichnungen wurden nach Absprache mit unseren Pathologen synonym verwendbaren Gruppen zugeordnet. So wurde beispielsweise eine mit dem Begriff „wenig“ beschriebene Pathologie der Gruppe „leicht“ zugeordnet. Beschreibungen, die zwischen zwei Schweregraden lagen, wie beispielsweise „leicht bis mäßig“, wurden der jeweils schwächeren Ausprägung zugeordnet.

Des Weiteren wurden die Pathologien noch in die Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ unterteilt. Bei der Glomerulosklerose (GS) wurde ein Befund als auffällig eingestuft so bald mindestens ein Glomerulus vernarbt war und die Schweregrade „leicht“ für >0 – 10% GS in Prozent und „mäßig/schwer“ für >10 – 100% GS definiert. Die Analysen bezüglich GS wurden in der Regel nur bei Befunden mit >10 angeschnittenen Glomeruli durchgeführt (siehe Kapitel 2.3.1). Die Ereigniszeitanalysen (von auffällig vs. unauffällig) wurden jedoch zum Vergleich zusätzlich mit allen verfügbaren Befunden durchgeführt und angegeben.

2.3 Die Pathologien

2.3.1 Glomeruläre Sklerose (GS)

Bei der Glomerulosklerose (GS) handelt es sich um eine Vernarbung der Kapillarschlingen von Nierenkörperchen. Dies geht mit mikroskopisch erkennbarer Vermehrung von Bindegewebe einher. Zugrundeliegend sind jegliche Erkrankungen bzw. Einflüsse, welche mit dem Untergang von Nierengewebe einhergehen, wie beispielsweise arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus.⁷² Das Ausmaß an GS korreliert mit einer Verminderung der Nierenfunktion.⁶⁰

In der vorliegenden Studie wurde die absolute Anzahl der im Schnitt erkennbaren Glomeruli und der gesamte Anteil vernarbter Glomeruli (global- und segmental sklerosiert zusammengefasst) dokumentiert. Hieraus ergibt sich GS in Prozent. Lag die absolute Anzahl erkennbarer Glomeruli unter 10, so wurden die dazugehörigen Patienten von Auswertungen bezüglich GS ausgeschlossen. Diese Mindestmenge orientiert sich hierbei an einem von Lopes et al. verwendeten Cut-off.⁵⁵ Fanden sich in den Befunden jedoch Angaben zu weiteren Pathologien, wurden diese dort weiterhin berücksichtigt.

2.3.2 Arteriosklerose (AS)

Die Arteriosklerose (AS) peripherer Nierenarterien zeigt sich histologisch als intime Fibroelastose, welche aufgrund von Wandverdickung das Lumen stenosiert. Die Pathophysiologie der AS ist komplex, verkürzt lässt sich sagen, dass es aufgrund von Endothelschädigung zu Einlagerung von Fetten und im Verlauf durch Entzündungsprozesse und Anreicherung weiterer Stoffe zu Degeneration und Verdickung der Arterienwände kommt. Die daraus resultierende Minderdurchblutung von Nierengewebe kann über den sog. Goldblatt-Mechanismus zu renaler Hypertonie führen, welche wiederum den obengenannten Pathomechanismus weiter antreibt. Ein Fortschreiten der Gefäßveränderungen kann insbesondere durch sekundäre Veränderungen, beispielsweise an Glomeruli oder Interstitium, zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen. Als Risikofaktoren für AS intrarenaler Arterien gelten die gleichen wie für die allgemeine AS außerhalb der Niere: primär zu nennen sind Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht, gehobenes Alter, Übergewicht und Tabakkonsum.⁷³ Während Arteriosklerose und Atherosklerose im klinischen

Gebrauch häufig synonym verwendet werden, ist die Atherosklerose in der Pathologie der Arteriosklerose untergeordnet.⁷⁴

2.3.3 Arterioläre Hyalinose (AH)

Die arterioläre Hyalinose (AH) zeigt sich als eine Wandverdickung der Arteriolenintima (bei Fortschritt auch der Media), aufgrund der Einlagerung von eosinophilem hyalinem Material. Ursächlich hierfür sind vermutlich durch Störungen der Endothelfunktion ausgelöste Einlagerung von Plasmabestandteilen und erhöhte Syntheseleistung der Endothelzellen, wozu es beispielsweise im Rahmen von Bluthochdruck oder Diabetes mellitus kommen kann. Bei dem hyalinen Material handelt es sich primär um Mukopolysaccharide, Fibrinogen, Hyaluronsäure und Lipide. Die Wandverdickung führt zur Lumeneneinengung des Gefäßes und infolgedessen kann es zu Unterversorgung von Nierengewebe und Untergang einzelner Nephrone kommen.⁷⁵

Obwohl die AH auch synonym als Arteriolosklerose bezeichnet wird, ist sie von der Arteriosklerose abzugrenzen. Es ist zu betonen, dass es sich bei AH um vaskuläre Veränderungen an den Arteriolen und nicht wie bei der AS an den Arterien handelt. Liegen AS und AH gleichzeitig vor, so spricht man von Athero-Arteriolosklerose.⁷³

2.3.4 Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IFTA)

Bei der auch als tubulointerstitielle Fibrose bezeichneten IFTA handelt es sich um eine uniforme Vernarbung des Niereninterstitiums. Dies zeigt sich als Fibrose des Interstitiums in Form von Vermehrung von Bindegewebe, bei gleichzeitiger Rarefizierung der umliegenden Tubuli und Kapillaren. Die IFTA wird nicht als eigenständige Krankheit betrachtet, sondern stellt viel eher unspezifisch die Endstrecke zahlreicher Erkrankungen der Niere dar. So können sowohl primär glomeruläre, wie auch primär interstitielle Erkrankungen gleichermaßen zu einer IFTA führen.⁷⁶

2.3.5 Mesangiale Matrixexpansion (MME)

Veränderungen des Mesangiums in Form von mesangialer Matrixvermehrung und mesangialer Zellvermehrung treten bei verschiedenen Erkrankungen auf. Die Erkrankungen zeigen jedoch unterschiedliche Muster mit unterschiedlicher Ausprägung der Matrix- oder der Zellvermehrung. Hier können immunhistologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der genaueren ätiologischen Abklärung helfen. So ist bei der Matrixvermehrung zunächst die diabetische Glomerulopathie zu nennen, welche histologisch durch eine diffuse oder auch noduläre Vermehrung gekennzeichnet sein kann. Differentialdiagnostisch hierzu sind die Leichtketten-Nephropathie und Amyloidose in Betracht zu ziehen. Mesangiale Zellvermehrung zeigt sich insbesondere bei IgA-Nephritis und der membranoproliferativen Glomerulonephritis.⁷⁷ Da die mesangiale Zellvermehrung in den Pathologiebefunden kaum genannt bzw. erkannt wurde, fließt in diese Arbeit lediglich das Vorhandensein mesangialer Matrixexpansion ein.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. Die Daten wurden anonymisiert, an ihrer laufenden Transplantationsnummer identifizierbar, in einer Microsoft® Excel® (Version 2110) Tabelle gesammelt. Statistische Analysen wurden mit Hilfe des Programms SAS 9.4 (SAS

Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. In allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

Beim Vergleich quantitativer Merkmale wurden diese zunächst über den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei normaler Verteilung beider Gruppen kam der t-Test zum Einsatz. Lag diese nicht vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Rangsummentest) verwendet. Hierzu angegeben wurden jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung, Median und die Spannweite R (englisch *range*).

Gruppen qualitativer Merkmale wurden mit Hilfe des Chi²- bzw. Fishers exaktem Tests (bei sehr kleinen Stichprobengrößen) verglichen. Für qualitative Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Die Überlebenszeitanalysen für Patienten- und Transplantatüberleben der Empfänger wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Hierzu wurden jeweils 5-/10-/15-Jahres-Überlebensraten (ÜLR) und wenn möglich die mediane Überlebenszeit samt 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Die mediane Überlebenszeit gibt den Zeitpunkt an, zu dem der Kaplan-Meier-Schätzer einen Wert von 50% erreicht. Lag dieser während der gesamten Beobachtungszeit über 50%, wurde stattdessen die stärker vom Zensierungsmuster abhängige mittlere Überlebenszeit (Wert gerundet auf ganze Tage) mit Standardfehler SE (englisch *standard error*) angegeben. Das obere Limit des 95%-KI kann nicht ermittelt werden, wenn es außerhalb des Beobachtungszeitraums liegt⁷⁸ und wurde dann mit einem „X“ vermerkt. Zum Vergleich der Überlebenszeiten wurde der Logrank-Test verwendet.

Eine Cox-Regressionsanalyse wurde zur Ereigniszeitanalyse von GS in Prozent (kontinuierliche Variable) angewendet. Hierzu wurde über die Hazard-Ratio (HR) und ihr 95%-KI berichtet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Empfängerdaten

Die im Folgenden dargestellten Empfängercharakteristika beziehen sich, wenn nicht anders beschrieben, auf alle 309 Transplantatempfänger:

Alter: Der Altersdurchschnitt der 309 Transplantatempfänger lag bei $52,77 \pm 13,28$ Jahren (Median = 54 Jahre; R = 17 – 82 Jahre).

Geschlecht: 35,28 % der Gruppe der Empfänger waren Frauen (109/309) und 64,72% waren Männer (200/309).

BMI: Der BMI konnte retrospektiv bei 300 Patienten ermittelt werden. Hier lag der Mittelwert bei $26,16 \pm 4,86 \text{ kg/m}^2$ (Median = $25,56 \text{ kg/m}^2$; R = 16,14 – 44,69 kg/m^2). Nach Einteilung der WHO fällt ein Wert zwischen 25 und $29,9 \text{ kg/m}^2$ in die Kategorie Übergewicht (Präadipositas).⁷⁹

Dialysezeitraum vor dieser Transplantation: Die durchschnittliche Dialysedauer vor Transplantation lag bei $60,28 \pm 48,62$ Monaten (Median = 54 Monate; R = 0 – 356 Monate), also ca. 5 Jahren. 24 Empfänger hatten eine Dialysedauer von 0 Monaten, jedoch erhielten nur 22 ihr Transplantat präemptiv (bevor sie dialysepflchtig wurden). Die Dialysedauer der beiden anderen Empfänger lag unter 15 Tagen und wurde somit auf 0 Monate gerundet.

Anzahl dieser Transplantation: Bei der Mehrheit der 309 Empfänger handelte es sich um die erste Nierentransplantation (273/309 [88,35%]). In 30 Fällen handelte es sich um die zweite Nierentransplantation des Empfängers (9,71%) und jeweils drei Mal um die dritte bzw. vierte Transplantation (jeweils 0,97%).

Vorbestehende arterielle Hypertonie: Mit 96,44% wurde bei der Mehrheit Empfänger in der Vorgeschichte ein arterieller Hypertonus beschrieben (298/309).

Vorbestehender Diabetes mellitus: Bei 17,8% der Empfänger lag vor der Transplantation ein Diabetes mellitus vor (55/309).

Angewendetes Dialyseverfahren vor der Transplantation: Bei 78,64% der Empfänger wurde vor der Transplantation die Hämodialyse als Dialyseverfahren verwendet (243/309). 17 Empfänger nutzten die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (5,5%). Bei 8,74% der Empfänger kamen vor der Transplantation zu verschiedenen Zeitpunkten sowohl Hämodialyse als auch Peritonealdialyse zum Einsatz (27/309). Somit waren kumulativ 92,88% der Patienten dialysepflchtig vor der Transplantation (287/309). 22 Empfänger konnten noch vor Einsetzen der dialysepflchtigkeit, präemptiv, transplantiert werden (7,12%).

Grunderkrankung: In den meisten Fällen waren die Transplantatempfänger aufgrund einer primär renalen Grunderkrankung auf ein Nierentransplantat angewiesen (230/309 [74,43%]). Bei 22,33% der Empfänger wurde die renale Grunderkrankung sekundär, ausgehend von einer systemischen Erkrankung ausgelöst (69/309). 1,94% der Empfänger litten an einem hereditären Syndrom (6/309) und bei 1,29% waren andere Gründe Ursache der Transplantationspflichtigkeit (4/309). Eine detailliertere Aufschlüsselung der Grunderkrankungen ist zur Übersicht in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Grunderkrankung der Transplantatempfänger

Grunderkrankung (n = 309)	Anzahl (in %)
Primär renale Grunderkrankung	230 (74,43)
Anti-GBM (glomeruläre Basalmembran) vermittelte Glomerulonephritis	5 (1,62)
Chronische Glomerulonephritis	6 (1,94)
Einzelniere	3 (0,97)
Fibrilläre Glomerulopathie	1 (0,32)
Fokal-segmentale Glomerulosklerose	25 (8,09)
Hydronephrose	5 (1,62)
IgA-Glomerulonephritis	34 (11)
Megaureter-Syndrom	1 (0,32)
Membranoproliferative Glomerulonephritis	9 (2,91)
Membranöse Glomerulonephritis	5 (1,62)
Nephrokalzinose	1 (0,32)
Niereninfarkt	1 (0,32)
Nierenzell-Karzinom	2 (0,65)
Pyelonephritis	3 (0,97)
Refluxnephropathie	2 (0,65)
Schrumpfnieren	37 (11,97)
Tubulointerstitielle Nephritis	4 (1,29)
V.a. chronisch interstitielle Nephritis	7 (2,27)
V.a. chronische Glomerulonephritis	18 (5,83)
V.a. Fokal-segmentale Glomerulosklerose	2 (0,65)
V.a. IgA-Glomerulonephritis	2 (0,65)
Zystennieren	57 (18,45)
Sekundär renal bei systemischer Grunderkrankung	69 (22,33)
AA-Amyloidose	1 (0,32)
ANCA-assoziierte Vaskulitiden	9 (2,91)
Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)	1 (0,32)
Diabetische Nephropathie	26 (8,41)
Hypertensive Nephropathie	17 (5,5)
Lupus-Nephritis	2 (0,65)
Mikroangiopathische Hämolyse (Tacrolimus assoziiert)	1 (0,32)
Morbus Crohn	1 (0,32)
Purpura Schönlein-Henoch	2 (0,65)
Sarkoidose	1 (0,32)
V.a. Angiosklerose	1 (0,32)
V.a. Hypertensive Nephropathie	6 (1,94)
V.a. Lupus-Nephritis	1 (0,32)
Hereditäre Syndrome	6 (1,94)
Alport-Syndrom	4 (1,29)
Fechtner Syndrom (MYH-9-Syndrom)	1 (0,32)
Juvenile Nephronophthise	1 (0,32)
Sonstige	4 (1,29)
Neurogene Blasenentleerungsstörung	1 (0,32)
Postinfektiose Glomerulonephritis	1 (0,32)
V.a. Analgetika-Nephropathie	1 (0,32)
V.a. Mesalazin-induzierte Nephritis	1 (0,32)

3.1.2 Spenderdaten

Die im Folgenden dargestellten Spendercharakteristika beziehen sich, wenn nicht anders beschrieben, auf alle 309 Organspender:

Alter: Das durchschnittliche Alter der Nierenspender lag bei $54,41 \pm 14,91$ Jahren (Median = 55 Jahre; R = 6 – 85 Jahre).

Geschlecht: 46,6% der Spender waren weiblich (144/309), 53,4% waren männlich (165/309).

Spendertyp: 77,35% der Transplantate stammten von postmortalen Nierenspendern (239/309). Lebendspenden machten somit 22,65% aus (70/309).

Todesursache: Die häufigste Todesursache der insgesamt 239 postmortalen Organspender waren intrakranielle Blutungen (129/239 [53,97%]). Ebenfalls häufig aufgetretene Ursachen waren Traumata (40/239 [16,74%]), Hypoxien (34/239 [14,23%]) und ischämische Schlaganfälle (30/239 [12,55%]). Eine weitere Aufschlüsselung der Ursachen ist zur Übersicht in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Auflistung der Todesursachen der postmortalen Organspender

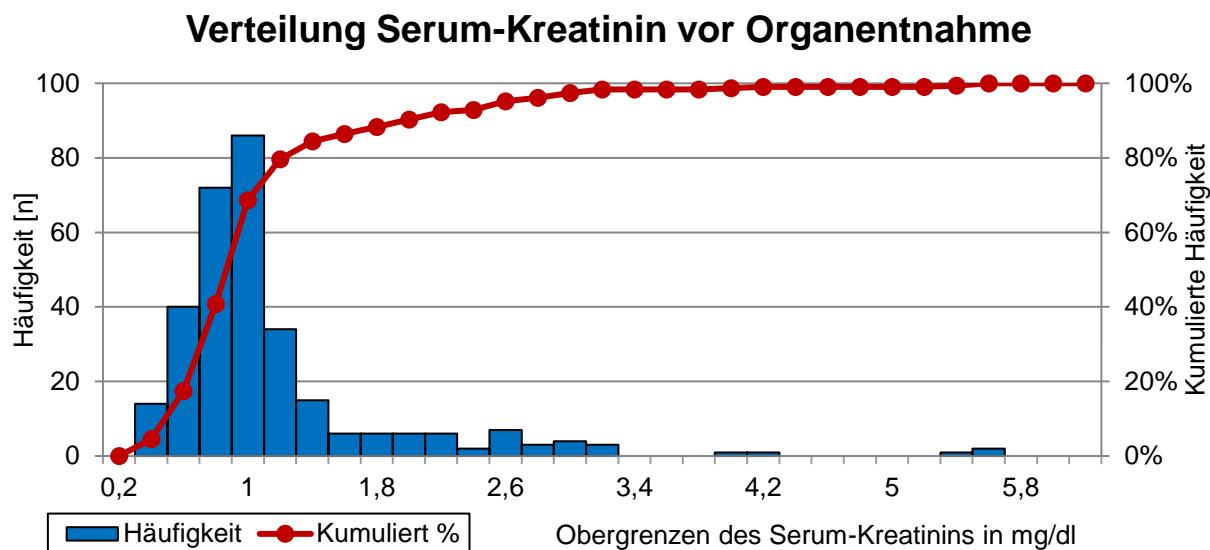
Todesursachen der Organspender (n = 239)	Anzahl (in %)
Intrakranielle Blutung	129 (53,97)
Subarachnoidalblutung	63 (26,36)
Intrazerebrale Blutung	58 (24,27)
Subdurale Blutung	5 (2,09)
Kleinhirnblutung	3 (1,26)
Trauma	40 (16,74)
Hypoxie	34 (14,23)
Hypoxie nach Reanimation	18 (7,53)
Hypoxie (nicht weiter definiert)	16 (6,69)
Ischämischer Schlaganfall	30 (12,55)
Hirnödem	2 (0,84)
Primär intrakranieller Tumor	1 (0,42)
Intrakranielle Blutung/primär intrakranieller Tumor	1 (0,42)
Ischämischer Schlaganfall/primär intrakranieller Tumor	1 (0,42)
Trauma/Enzephalitis	1 (0,42)

Zur Korrelation der Spendercharakteristika mit Pathologien der Nullbiopsie (Kapitel 3.2) wurden die Todesursachen mit einer Anzahl ≤ 2 aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht verwendet. Außerdem wurden hierzu die Gruppen „intrakranielle Blutung“ und „ischämischer Schlaganfall“ zur Gruppe „Apoplex“ (n = 159) zusammengefasst.

ECD-Anteil: Der Anteil an ECD-Spenden bezogen auf alle 309 Organspender lag bei 39,16% (121/309), somit stammten 60,84% entweder von postmortalen Spendern nach Standardkriterien oder Lebendspenden (188/309). Der Anteil der ECD-Spenden an den insgesamt 239 postmortalen Nierenspenden lag bei 50,63%.

Letztes Serum-Kreatinin (mg/dl) vor Organentnahme: Der Mittelwert lag bei $1,09 \pm 0,75$ mg/dl (Median = 0,9 mg/dl; R = 0,3 – 5,56 mg/dl). Die Verteilung der

Werte ist aufgrund von Ausreißern in höhere Werte rechtsschief (Abbildung 5). Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der Mittelwert höher als der Median ist.



wurde die Beobachtung mit Auftreten des Transplantatverlusts beendet und die Patienten somit zu diesem Zeitpunkt für die Überlebensanalyse censiert.

Die maximale Beobachtungszeit lag bei 6070 Tagen (~16,62 Jahre). Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 2511 ± 1618 Tagen (Median = 2294 Tage; R = 2 – 6070).

Patientenüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-Überlebensraten (ÜLR) des Gesamtkollektivs lagen (nach Kaplan-Meier-Methodik) bei 86,39/67,72/57,62 %. Das Patientenüberleben ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Über die mediane Überlebenszeit kann nicht berichtet werden, da die Überlebensrate zu keinem Zeitpunkt 50% erreicht hat. Die mittlere Überlebenszeit betrug 3873 Tage (SE = 100,01).



Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Patientenüberleben in Jahren

Transplantatüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten des Gesamtkollektivs lagen bei 75,53/54,84/36,24 %. Die mediane Überlebenszeit der Transplantate lag bei 4260 Tagen (~11,66 Jahre; 95%-KI [3537; 4870]). Eine graphische Darstellung des Transplantatüberlebens findet sich in Abbildung 7.

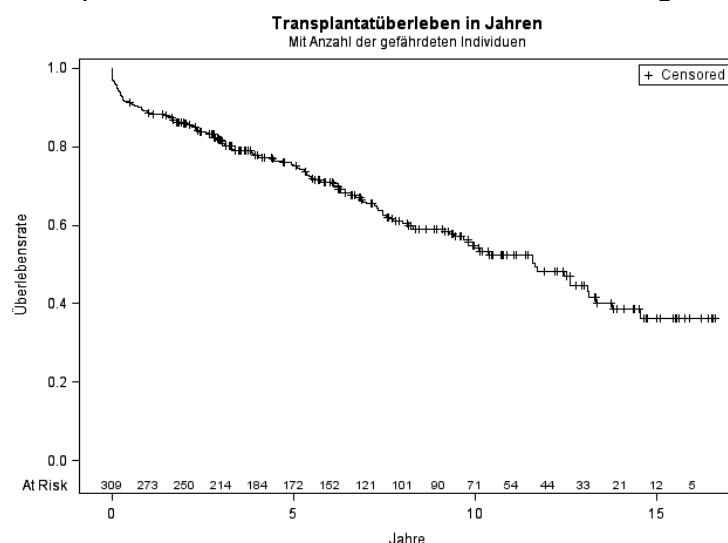


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben in Jahren

Death-censored Graft Survival: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten, zensiert für Empfänger, die mit einem funktionierenden Organ verstorben sind, lagen

bei 83,69/75,85/60,63 % (Abbildung 8). Die mittlere Überlebenszeit in dieser Analyse lag bei 4253 Tagen (SE = 118,23).

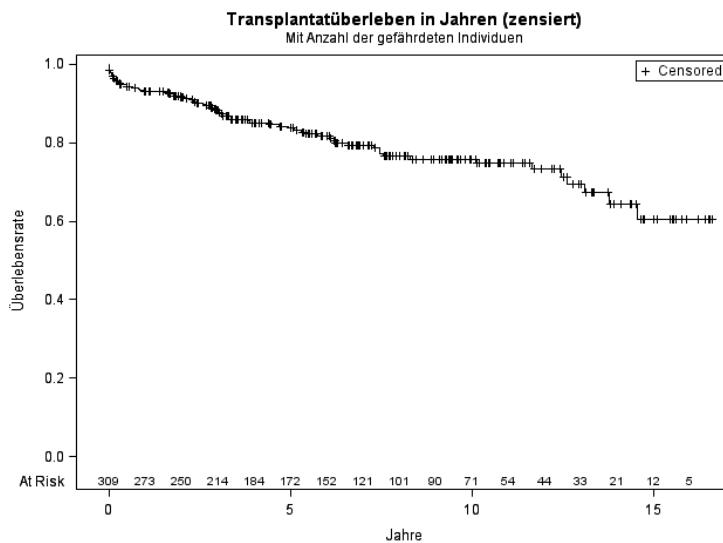


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben in Jahren, zensiert für mit funktionierendem Organ verstorbe Empfänger

DGF: Insgesamt kam es bei 18,45% der Empfänger nach der Transplantation zu einer DGF (57/309).

Unerwünschtes Ereignis: Ein UE innerhalb der ersten zwei Wochen trat bei 10 der 309 Empfänger auf (3,24%). Drei Patienten sind innerhalb der ersten beiden Wochen nach Transplantation verstorben. In 7 Fällen kam es zu einer primären Nicht-Funktion bzw. Verlust des Transplantats innerhalb der ersten beiden Wochen.

IGF: 78,32% der Empfänger zeigten IGF (242/309).

3.1.4 Ergebnisse der Biopsiebefunde

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Auswertung der Nullbiopsiebefunde dargestellt. Eine Übersicht der Verteilung der Pathologien findet sich in Tabelle 3.

GS: In 306 Fällen wurden Angaben zur Anzahl der Glomeruli gemacht. Im Durchschnitt fanden sich $14,32 \pm 8,58$ Glomeruli (Median = 13; R = 0 - 52). In Abbildung 9 ist die Verteilung der Anzahl der Glomeruli graphisch veranschaulicht. In 10 Fällen wurden in der Biopsie keine Glomeruli getroffen, da in den dazugehörigen Pathologiebefunden jedoch Aussagen zu weiteren Pathologien getroffen werden konnten, sind diese weiterhin in die Studie eingeflossen. In 3 Fällen wurde lediglich die Anzahl der Glomeruli, nicht aber ihr Zustand beschrieben, sodass diese nicht in der GS-Auswertung verwendet wurden.

In Analysen zur Korrelation zwischen GS und anderen Parametern sind nur Biopsien mit einer Mindestanzahl von 10 Glomeruli eingeflossen (Erläuterung siehe Kapitel 2.3.1). Diese Mindestanzahl wurde in 209 Fällen erfüllt. In dieser Gruppe fanden sich im Durchschnitt $18,5 \pm 6,95$ Glomeruli (Median = 17).

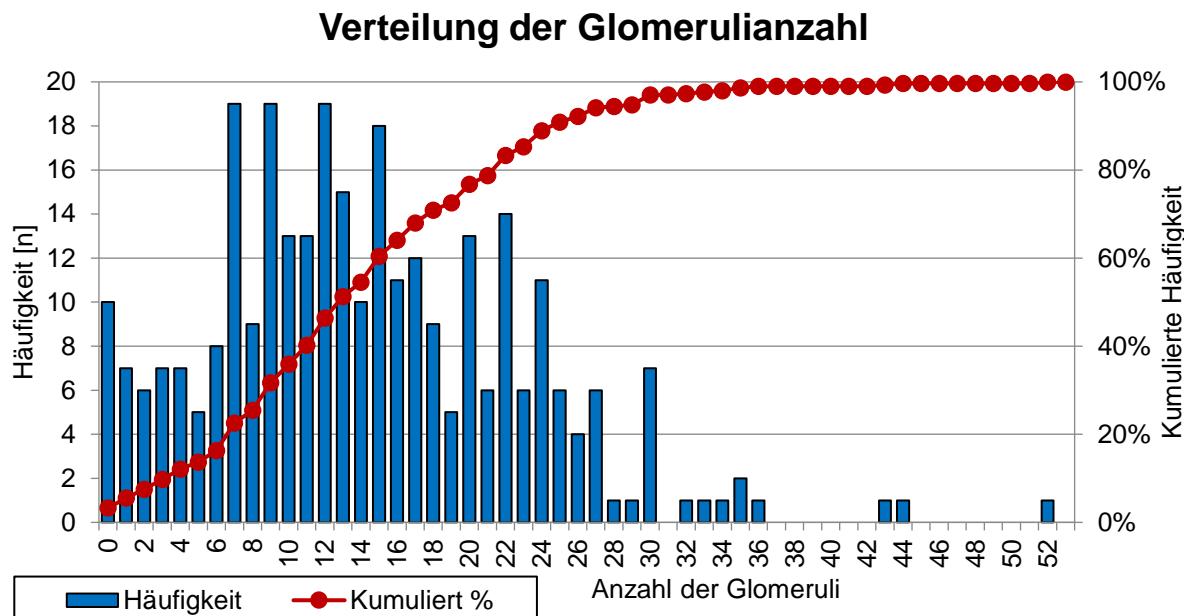


Abbildung 9: Diagramm zur Verteilung der Anzahl der Glomeruli

Das Ausmaß an GS in Prozent ergibt sich durch den Anteil vernarbter Glomeruli an der Gesamtanzahl angeschnittener Glomeruli. In der Gruppe der Biopsien in denen Glomeruli gefunden und beschrieben wurden ($n = 296$) lagen in absoluten Zahlen im Durchschnitt $1,15 \pm 2$ vernarbte Glomeruli vor (Median = 0; R = 0 – 15). Das Ausmaß an GS lag hier im Durchschnitt bei $8,78 \pm 13,98\%$ (Median = 0%; R = 0 – 100%). Das Maximum von 100% GS trat einmal auf. Hierbei handelte es sich jedoch um einen Befund mit 4 vernarbten von lediglich 4 angeschnittenen Glomeruli.

Für weitere Analysen wurden jedoch nur Biopsien mit einer Mindestanzahl von 10 angeschnittenen Glomeruli verwendet ($n = 209$). Hier lag das Ausmaß an GS durchschnittlich bei $8,17 \pm 12,79\%$ (Median = 4%; R = 0 – 90%). Das Minimum von 0% GS trat in 100 Fällen auf („unauffällig“; 100/209 [47,85%]). Somit waren 109 Biopsien auffällig für GS, da sich mindestens ein vernarbter Glomerulus fand (109/209 [52,15%]). In absoluten Zahlen waren es durchschnittlich $1,44 \pm 2,29$ vernarbte Glomeruli (Median = 1; R = 0 – 15).

Biopsien mit <10 angeschnittenen Glomeruli ($n = 87$) unterschieden sich in Bezug auf das Ausmaß an GS in Prozent nicht statistisch signifikant von der Gruppe mit ≥ 10 Glomeruli ($p = 0,8796$). In dieser Gruppe (<10 Glomeruli) waren es im Durchschnitt $10,23 \pm 16,47\%$ GS (Median = 0%; R = 0 – 100%).

Die Verteilung der GS in Prozent ist zur Übersicht in Abbildung 10 veranschaulicht. Die GS-auffällige Gruppe wurde zusätzlich in die Schweregrade leicht (>0 – 10 % GS) und mäßig/schwer (>10 – 100 % GS) unterteilt. Der Durchschnitt der leichten Gruppe ($n = 54$) lag bei $7,07 \pm 2,07\%$ (Median = 7,28%; R = 3,33 – 10 %) GS, in der mäßig/schwer-Gruppe ($n = 55$) waren es $24,12 \pm 15,56\%$ (Median = 18,18%; R = 10,53 – 90 %).

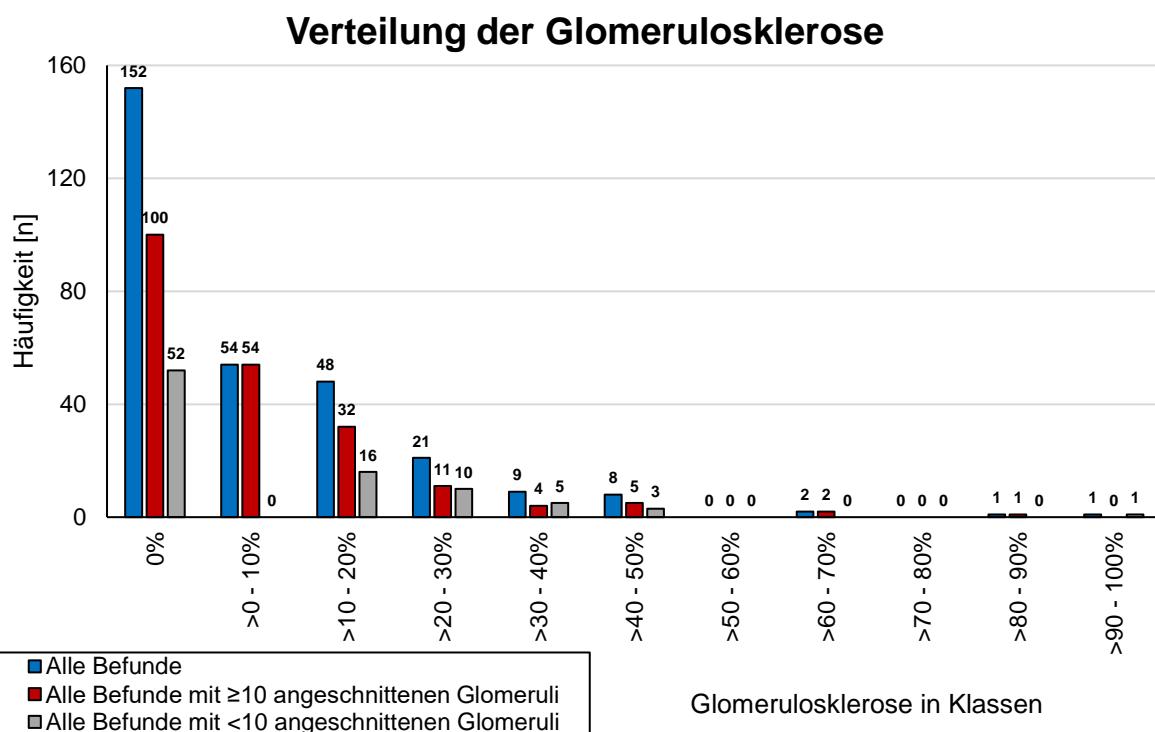


Abbildung 10: Übersicht der GS in Prozent in Klassen, unterteilt nach Anzahl der erfassten Glomeruli

AS: In 268 Befunden wurden Angaben zur AS gemacht. Hier von wurden die Arterien in 22,39% der Fälle als morphologisch unauffällig für AS beschrieben (60/268). In 208 Nullbiopsien wurde somit AS festgestellt („auffällig“; 77,61%). Der Schweregrad der AS war zu 43,28% leicht (116/268), zu 29,85% mäßig (80/268) und zu 4,1% schwer (11/268). In einem Fall wurde der Schweregrad der AS nicht beschrieben, sondern lediglich erwähnt, dass die Pathologie vorhanden war (0,37%).

AH: In 258 Befunden wurden Angaben zu AH gemacht. Die Arteriolen wurden in 44,19% der Fälle als unauffällig beschrieben (114/258), AH wurde somit bei insgesamt 55,81% festgestellt („auffällig“; 144/258). In 35 Fällen wurde lediglich beschrieben, dass AH festgestellt wurde (13,57%), der Schweregrad jedoch nicht. In 29,07% der Fälle wurde die AH als leicht (75/258), in 10,47% als mäßig (27/258) und in 2,71% als schwer beschrieben (7/258).

IFTA: Der Zustand des Interstitiums samt Tubuli wurde in 298 Befunden beschrieben. Hier von waren 200 Befunde auffällig (67,11%) und 98 unauffällig (32,89%) für IFTA. In 173 Fällen wurde die IFTA als leicht (58,05%) und in 5 als mäßig (1,68%) beschrieben. Schweren Formen der IFTA wurden nicht beschrieben. Es gab 7 Fälle (2,35%) in denen die Pathologie, der Schweregrad jedoch nicht, beschrieben wurde. Des Weiteren gab es 15 Befunde in denen die IFTA als fokal/fokal akzentuiert beschrieben wurde (5,03%).

MME: Die Morphologie der Glomeruli samt mesangialer Matrix wurde in 278 Befunden genauer beschrieben. Eine MME lag in 31 Fällen vor („auffällig“; 11,15%), in 247 Fällen war das Mesangium somit unauffällig (88,85%).

Tabelle 3: Übersicht der Verteilung der Pathologien

Pathologiebefunde (Anzahl)	Schweregrad, Anzahl (%)						
	a	ua	leicht	mäßig	schwer	v	fokal
GS (209)	109 (52,15)	100 (47,85)	54* (25,84)	55** (26,32)			
AS (268)	208 (77,61)	60 (22,39)	116 (43,28)	80 (29,85)	11 (4,1)	1 (0,37)	
AH (258)	144 (55,81)	114 (44,19)	75 (29,07)	27 (10,47)	7 (2,71)	35 (13,57)	
IFTA (298)	200 (67,11)	98 (32,89)	173 (58,05)	5 (1,68)	0 (0)	7 (2,35)	15 (5,03)
MME (278)	31 (11,15)	247 (88,85)					

Anmerkung. a = auffällig; ua = unauffällig/regelrecht; v = Pathologie vorhanden, der Schwerograd wurde jedoch nicht genau definiert; *>0-10% GS; **entspricht der Gruppe mäßig/schwer (>10-100% GS)

3.2 Korrelation der Pathologien mit Empfänger- und Spendercharakteristika

Wir haben die in Nullbiopsien beobachteten Pathologien unterteilt in „auffällig“ und „unauffällig“ auf Zusammenhänge mit ausgewählten Empfänger- (Alter, Dialysezeitraum vor der Transplantation, vorbestehende arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus) und Spendercharakteristika (Alter, Spendertyp, Todesursache, ECD-Spender, letztes Serum-Kreatinin vor der Transplantation, vorbestehende arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus) untersucht.

3.2.1 Glomerulosklerose

Aus dem Gesamtkollektiv von 309 Fällen lagen bei 209 auswertbare Nullbiopsiebefunde bezüglich GS (mit mindestens 10 Glomeruli) vor:

Empfänger: Das Durchschnittsalter von Empfängern GS-auffälliger Nieren (109/209) lag bei $53,21 \pm 13,46$ Jahren (Median = 55 Jahre; R = 19 – 77 Jahre). Bei Empfängern von Nieren mit unauffälligem GS-Befund (100/209) waren es im Durchschnitt $49,20 \pm 13,7$ Jahre (Median = 52 Jahre; R = 17 – 76 Jahre). Die beiden Gruppen haben sich statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,0377$).

Empfänger von Nieren mit einem auffälligen GS-Befund waren vor der Transplantation im Durchschnitt $60,48 \pm 50,07$ Monate an der Dialyse (Median = 57 Monate; R = 0 – 356 Monate). Bei Empfängern von GS-unauffälligen war der durchschnittliche Dialysezeitraum $67,21 \pm 50,49$ Monate lang (Median = 64 Monate; R = 0 – 245 Monate). Der Unterschied der beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,3011$).

Empfänger mit einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie haben in 51,74% der Fälle eine Niere mit einem auffälligen GS-Befund erhalten (104/201). Von 8 Empfängern ohne vorbestehenden Hypertonus haben 5 eine GS-auffällige Niere erhalten (62,5%). Die beiden Gruppen haben sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,7233$).

Empfänger mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus haben in 66,67% der Fälle eine GS-auffällige Niere erhalten (22/33). Bei Empfängern ohne Diabetes haben 49,43% eine GS-auffällige Niere erhalten (87/176) ($p = 0,0689$).

Spender: Spender mit einem auffälligen GS-Befund in der Nullbiopsie (109/209) waren im Durchschnitt $57,67 \pm 13,19$ Jahre alt (Median = 57 Jahre; R = 25 – 85 Jahre). Das Durchschnittsalter von Spendern mit unauffälligem GS-Befund (100/209) war mit $46,81 \pm 15,14$ Jahren statistisch signifikant geringer (Median = 48,5 Jahre; R = 6 – 74 Jahre) ($p < 0,0001$).

Bei postmortalen Nierenspenden waren 52,8% der GS-Befunde auffällig (85/161). Nieren von Lebendspendern hatten in 50% der Fälle einen auffälligen GS-Befund (24/48). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,7337$).

Postmortale Spender mit der Todesursache Apoplex hatten in 59,22% der Fälle einen auffälligen GS-Befund (61/103), mit einem Trauma bei 41,38% (12/29) und bei Hypoxie hatten 44% (11/25) einen auffälligen GS-Befund. Die Verteilung auffälliger GS-Befunde nach Todesursache zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,1370$).

Bei 70,42% der ECD-Spender war der GS-Befund auffällig (50/71). Nicht-ECD-Spender (SCD-Spender oder Lebendspenden) hatten in nur 42,75% der Fälle einen auffälligen GS-Befund (59/138). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

Das letzte Serum-Kreatinin vor Organentnahme lag bei Spendern GS-auffälliger Nieren im Durchschnitt bei $0,99 \pm 0,54$ mg/dl (Median = 0,9 mg/dl; R = 0,3 – 4,08 mg/dl). Bei Spendern GS-unauffälliger Nieren waren es durchschnittlich $1,06 \pm 0,82$ mg/dl (Median = 0,86 mg/dl; R = 0,3 – 5,47 mg/dl). Die beiden Gruppen haben sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,5971$).

66,67% der Spender mit vorbestehendem arteriellen Hypertonus hatten einen auffälligen GS-Befund (48/72). Bei Spendern ohne Hypertonus waren nur 44,53% der GS-Befunde auffällig (61/137). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0023$). Von 20 Spendern mit vorbestehendem Diabetes mellitus hatten 15 einen auffälligen GS-Befund (75%). Bei den Spendern ohne Diabetes waren nur 49,74% der GS-Befunde auffällig (94/189). Die beiden Gruppen haben sich statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,0315$).

3.2.2 Arteriosklerose

In 268 Fällen wurden Angaben zur AS gemacht:

Empfänger: Das Durchschnittsalter von Empfängern einer Niere mit auffälligem AS-Befund (208/268) lag bei $52,75 \pm 13,37$ Jahren (Median = 54 Jahre; R = 19 – 82 Jahre). Empfänger von AS-unauffälligen Nieren (60/268) waren im Durchschnitt $50,95 \pm 13,58$ Jahre alt (Median = 54 Jahre; R = 18 – 73 Jahre). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag nicht vor ($p = 0,4155$).

Der Dialysezeitraum vor der Transplantation lag bei Empfängern von AS-auffälligen Nieren durchschnittlich bei $62,22 \pm 48,58$ Monaten (Median = 57,5 Monate; R = 0 – 356 Monate). Bei Empfängern von für AS unauffälliger Nieren waren es im Durchschnitt $59,45 \pm 52,62$ Monate (Median = 39 Monate; R = 0 – 245 Monate). Die beiden Gruppen haben sich nicht signifikant unterschieden ($p = 0,5239$).

Von 258 Empfängern mit vorbeschriebener arterieller Hypertonie haben 77,52% eine Niere mit auffälligem AS-Befund erhalten (200/258). Bei Empfängern ohne Hypertonus waren es 80% mit auffälligem Befund (8/10) ($p = 1$).

70,45% der Empfänger mit vorbeschriebenem Diabetes mellitus haben eine Niere mit auffälligem AS-Befund erhalten (31/44). Empfänger ohne Diabetes haben in 79,02% der Fälle eine für AS auffällige Niere erhalten (177/224) ($p = 0,2128$).

Spender: Das Alter der Spender mit einem auffälligen AS-Befund (208/268) lag im Durchschnitt bei $55,65 \pm 13,49$ Jahren (Median = 56 Jahre; R = 17 – 85 Jahre). Spender mit einem für AS unauffälligen Befund (60/268) waren signifikant jünger mit einem Durchschnittsalter von $45,75 \pm 17,49$ Jahren (Median = 48,5 Jahre; R = 6 – 80 Jahre) ($p < .0001$).

Bei postmortalen Spenden fand sich in 79,13% der Fälle ein für AS auffälliger Befund (163/206). Bei Lebendspenden waren 72,58% auffällig für AS (45/62). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag nicht vor ($p = 0,2784$).

Postmortale Spender mit der Todesursache Apoplex hatten in 88,15% der Fälle einen auffälligen AS-Befund (119/135), mit einem Trauma bei 56,76% (21/37) und bei Hypoxie hatten 64,29% (18/28) einen auffälligen AS-Befund. Die Verteilung auffälligen AS-Befunde nach Todesursache zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied und insbesondere Spender mit einem Apoplex hatten häufig auffällige AS-Befunde ($p < .0001$).

ECD-Spender hatten in 90,72% der Fälle einen für AS auffälligen Befund (88/97). Bei Nicht-ECD-Spendern (SCD-Spender oder Lebendspenden) waren es mit nur 70,18% auffälliger AS-Befunde (120/171) signifikant weniger ($p = 0,0001$).

Das letzte Serum-Kreatinin vor Organentnahme lag bei Spendern mit auffälligem AS-Befund im Durchschnitt bei $1,09 \pm 0,75$ mg/dl (Median = 0,9 mg/dl; R = 0,3 – 5,56 mg/dl), bei Spendern mit unauffälligem AS-Befund bei $1,02 \pm 0,63$ mg/dl (60/268; Median = 0,8 mg/dl; R = 0,3 – 2,99 mg/dl). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag nicht vor ($p = 0,1627$).

Spender mit vorbeschriebener arterieller Hypertonie hatten in 89,69% der Fälle einen für AS auffälligen Befund (87/97), Spender ohne Hypertonus nur in 70,76% (121/171). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0004$).

89,29% der Spender mit vorbeschriebenem Diabetes mellitus hatten einen für AS auffälligen Befund (25/28), bei Spendern ohne Diabetes waren es 76,25% (183/240). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,1174$).

3.2.3 Arterioläre Hyalinose

Angaben zu AH wurden bei 258 Befunden gemacht:

Empfänger: Das Durchschnittsalter von Empfängern von Nieren mit auffälligem AH-Befund lag bei $53,96 \pm 13,03$ Jahren (Median = 55 Jahre; R = 17 – 82 Jahre). Empfänger AH-unauffälliger Nieren waren im Durchschnitt $50,68 \pm 13,91$ Jahre alt (Median = 53 Jahre; R = 18 – 78 Jahre). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,0627$).

Der Dialysezeitraum vor Transplantation war bei Empfängern AH-auffälliger Nieren durchschnittlich $61,84 \pm 43,23$ Monate lang (Median = 58,5 Monate; R = 0 – 245 Monate). Bei Empfängern AH-unauffälliger Nieren waren es durchschnittlich $56,21 \pm 47,43$ Monate (Median = 39 Monate; R = 0 – 195 Monate). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,1761$).

56,57% der Empfänger mit vorbestehender arterieller Hypertonie haben eine Niere mit auffälligem AH-Befund erhalten (142/251). Bei Empfängern ohne Hypertonus haben 28,57% für AH auffällige Nieren erhalten (2/7). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,2464$).

Empfänger mit vorbestehendem Diabetes mellitus erhielten in 50% der Fälle eine für AH auffällige Niere (23/46). Bei Empfängern ohne Diabetes waren es 57,08% (121/212). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,3811$).

Spender: Bei Spendern mit auffälligem AH-Befund (144/258) lag das Durchschnittsalter bei $56,12 \pm 13,59$ Jahren (Median = 58 Jahre; R = 18 – 85 Jahre). Spender mit unauffälligem AH-Befund (114/258) waren im Durchschnitt nur $51,32 \pm 17,02$ Jahre alt (Median = 52 Jahre; R = 6 – 83 Jahre). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0125$).

Bei postmortalen Nierenspenden waren 61,31% auffällig für AH (122/199). Bei Lebendnierenspenden waren nur 37,29% auffällig für AH (22/59). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0011$).

Bei postmortalen Spendern mit der Todesursache Apoplex waren 68,89% der Fälle AH-auffällig (93/135), mit einem Trauma zu 46,88% (15/32) und bei Hypoxie hatten 37,04% (10/27) einen auffälligen AH-Befund. Die Unterschiede in der Verteilung der AH-Befunde nach Todesursache war statistisch signifikant ($p = 0,0017$) und insbesondere Nieren von Spendern mit einem Apoplex hatten häufig einen auffälligen AS-Befund.

Von 97 ECD-Spendern hatten 67 einen für AH auffälligen Befund (69,07%). Bei Nicht-ECD-Spendern (SCD-Spender oder Lebendspenden) waren nur 47,83% der AH-Befunde auffällig (77/161). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0009$). Das letzte Serum-Kreatinin vor Organentnahme lag bei Spendern mit auffälligem AH-Befund im Durchschnitt bei $1,09 \pm 0,73$ mg/dl (Median = 0,9 mg/dl; R = 0,3 – 5,39 mg/dl). Bei Spendern mit unauffälligem AH-Befund waren es durchschnittlich $1,04 \pm 0,62$ mg/dl (Median = 0,82 mg/dl; R = 0,35 – 3,1 mg/dl). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,205$).

Spender mit vorbekannter arterieller Hypertonie hatten in 72,73% der Fälle einen auffälligen AH-Befund (64/88). Bei Spendern ohne Hypertonus waren nur 47,06% der Befunde auffällig für AH (80/170). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < .0001$).

Bei Spendern mit vorbestehendem Diabetes mellitus waren 22 von 26 AH-Befunden auffällig (84,62%). Spender ohne Diabetes hatten in nur 52,59% der Fälle einen auffälligen AH-Befund (122/232). Die beiden Gruppen haben sich signifikant unterschieden ($p = 0,0018$).

3.2.4 Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie

In 298 Fällen wurden Angaben zur IFTA gemacht:

Empfänger: Empfänger von Nieren mit auffälligem IFTA-Befund (200/298) waren im Durchschnitt $54,63 \pm 13,11$ Jahre alt (Median = 57 Jahre; R = 17 – 82 Jahre). Das Durchschnittsalter von Empfängern für IFTA unauffälliger Nieren (98/298) war mit $49,02 \pm 13,06$ Jahren signifikant geringer (Median = 51 Jahre; R = 18 – 76 Jahre) ($p = 0,0004$).

Der durchschnittliche Dialysezeitraum von Empfängern IFTA-auffälliger Nieren lag bei $59,56 \pm 48,62$ Monaten (Median = 53 Monate; R = 0 – 356 Monate). Bei Empfängern IFTA-unauffälliger Nieren waren es durchschnittlich $61,09 \pm 49,99$ Monate (Median = 55,5 Monate; R = 0 – 198 Monate). Die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($p = 0,9561$).

Empfänger mit vorbestehender arterieller Hypertonie erhielten in 66,9% der Fälle eine Niere mit auffälligem IFTA-Befund (192/287). Bei Empfängern ohne Hypertonus waren es 72,73% die eine IFTA auffällige Niere erhielten (8/11). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 1$).

Empfänger mit vorbestehendem Diabetes mellitus erhielten in 71,15% der Fälle eine für IFTA auffällige Niere (37/52). Bei Empfängern ohne Diabetes waren es bei 66,26% IFTA-auffällige Nieren (163/246). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen vor ($p = 0,4949$).

Spender: Der Altersdurchschnitt von Spendern mit einem auffälligen IFTA-Befund (200/298) lag bei $58,65 \pm 12,72$ Jahren (Median = 58 Jahre; R = 26 – 85 Jahre). Spender mit unauffälligem IFTA-Befund (98/298) waren im Durchschnitt nur $46,05 \pm 15,59$ Jahre alt (Median = 48,5 Jahre; R = 6 – 82 Jahre). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < .0001$).

69,87% der postmortalen Nierenspenden hatten einen auffälligen IFTA-Befund (160/229). Bei Lebendnierenspenden waren 57,97% auffällig für IFTA (40/69). Statistisch signifikant war dieser Unterschied jedoch nicht ($p = 0,0652$).

Postmortale Spender mit der Todesursache Apoplex hatten in 78,43% der Fälle einen auffälligen IFTA-Befund (120/153), mit einem Trauma bei 48,65% (18/37) und bei Hypoxie hatten 54,55% (18/33) einen auffälligen IFTA-Befund. Die Verteilung der auffälligen IFTA-Befunde nach Todesursache unterschied sich statistisch signifikant ($p = 0,0002$). Auch hier waren (wie schon bei AS und AH) insbesondere die IFTA-Befunde von Spendern mit Apoplex auffällig.

ECD-Spender hatten in 82,76% der Fälle einen auffälligen IFTA-Befund (96/116). Bei Nicht-ECD-Spendern (SCD-Spender oder Lebendspenden) war der Befund bei nur 57,14% auffällig (104/182). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < .0001$).

Spender mit einem für IFTA auffälligen Befund hatten im Durchschnitt ein letztes Serum-Kreatinin vor Organentnahme von $1,08 \pm 0,69$ mg/dl (Median = 0,9 mg/dl; R = 0,3 – 5,39 mg/dl). Bei Spendern mit unauffälligem IFTA-Befund lag der Mittelwert bei $1,06 \pm 0,78$ mg/dl (Median = 0,8 mg/dl; R = 0,35 – 5,56 mg/dl). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,1202$).

Spender mit vorbeschriebenem arteriellen Hypertonus hatten in 81,31% der Fälle einen auffälligen IFTA-Befund in der Nullbiopsie (87/107). Bei Spendern ohne Hypertonus war der IFTA-Befund bei nur 59,16% auffällig (113/191). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < .0001$).

Bei 93,1% der Spender mit vorbestehendem Diabetes mellitus war der IFTA-Befund auffällig (27/29). Bei Spendern ohne Diabetes waren nur 64,31% auffällig (173/269). Der Unterschied dieser beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0017$).

3.2.5 Mesangiale Matrixexpansion

Angaben zu MME wurden in 278 Fällen gemacht:

Empfänger: Empfänger von Nieren mit einem für MME auffälligen Befund (31/278) waren im Durchschnitt $53,42 \pm 13,26$ Jahre alt (Median = 54 Jahre; R = 26 – 77 Jahre). Bei Empfängern MME-unauffälliger Nieren (247/278) lag der Altersdurchschnitt bei $52,18 \pm 13,57$ Jahren (Median = 54 Jahre; R = 17 – 82 Jahre). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,7079$).

Der Dialysezeitraum vor der Transplantation war bei Empfängern MME-auffälliger Nieren durchschnittlich $55,68 \pm 35,99$ Monate lang (Median = 57 Monate; R = 0 – 152 Monate). Empfänger von Nieren mit unauffälligem MME-Befund waren vor der Transplantation durchschnittlich $59,42 \pm 47,28$ Monate an der Dialyse (Median = 53 Monate; R = 0 – 245 Monate). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag nicht vor ($p = 0,9603$).

Von 10 Empfängern ohne vorbestehenden arteriellen Hypertonus hat keiner eine Niere mit auffälligem MME-Befund erhalten (0%). Bei Empfängern mit vorbestehendem

Hypertonus haben 11,57% eine Niere mit auffälligem MME-Befund erhalten (31/268). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,6089$).

Empfänger mit vorbestehendem Diabetes mellitus haben in 9,8% der Fälle eine Niere mit auffälligem MME-Befund erhalten (5/51). Bei Empfängern ohne Diabetes waren es 11,45% mit auffälligem MME-Befund (26/227). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,7352$).

Spender: Das Durchschnittsalter von Spendern mit auffälligem MME-Befund (31/278) lag bei $59,68 \pm 13,01$ Jahren (Median = 62 Jahre; R = 26 – 80 Jahre). Spender mit unauffälligem MME-Befund (247/278) waren im Durchschnitt nur $53,35 \pm 15,36$ Jahre alt (Median = 54 Jahre; R = 6 – 85 Jahre). Der Unterschied beider Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0161$).

Bei Nieren von postmortalen Spendern waren 12,74% der MME-Befunde auffällig (27/212). Bei Lebendnierenspenden waren 6,06% der MME-Befund auffällig (4/66). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag nicht vor ($p = 0,1324$).

Postmortale Spender mit Apoplex als Todesursache hatten bei 14,48% der Fälle einen auffälligen MME-Befund (21/145), mit einem Trauma zu 8,57% (3/35) und bei Hypoxie hatten 11,11% (3/27) einen auffälligen MME-Befund. Die Verteilung auffälliger MME-Befunde nach Todesursache zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,7679$).

ECD-Spender hatten in 17,76% der Fälle einen auffälligen MME-Befund (19/107). Bei Nicht-ECD-Spendern (SCD-Spender oder Lebendspenden) waren nur 7,02% der Befunde auffällig für MME (12/171). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,0056$).

Der Mittelwert des letzten Serum-Kreatinins vor Organentnahme lag bei Spendern mit auffälligem MME-Befund bei $1,33 \pm 0,9$ mg/dl (Median = 0,9 mg/dl; R = 0,32 – 3,9 mg/dl). Bei Spendern mit unauffälligem MME-Befund waren es im Durchschnitt $1,04 \pm 0,7$ mg/dl (Median = 0,87 mg/dl; R = 0,3 – 5,56 mg/dl). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p = 0,1575$).

Spender mit vorbestehendem arteriellen Hypertonus hatten in 17% der Fälle einen auffälligen MME-Befund (17/100). Bei Spendern ohne Hypertonus waren es nur 7,87% mit einem auffälligen MME-Befund (14/178). Die beiden Gruppen haben sich statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,0202$).

Spender mit vorbestehendem Diabetes mellitus hatten in 44,44% der Fälle einen auffälligen MME-Befund (12/27). Bei Spendern ohne Diabetes waren es hingegen nur 7,57% mit auffälligem Befund (19/251). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < .0001$).

3.3 Korrelation der Pathologien mit Verlaufsparametern

Bei der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen Pathologie und Verlaufsparameter wurde immer zunächst der Unterschied zwischen den Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ und dann der Unterschied der weiter unterteilten Schweregrade analysiert.

3.3.1 Glomerulosklerose

Patientenüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR der Empfänger GS-auffälliger Nieren ($n = 109$) lagen bei 84,92/58,02/47,16 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 4797 Tage (95%-KI [3396; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Empfänger GS-unauffälliger Nieren ($n = 100$) hatten 5-/10-/15-Jahres-ÜLR von

88,16/74,97/63,21 %. Die mediane Überlebenszeit kann in diesem Fall nicht angegeben werden, die mittlere Überlebenszeit lag bei 4077 Tagen ($SE = 155,97$). Im Vergleich dazu lag die mittlere Überlebenszeit bei Empfängern GS-auffälliger Nieren bei 3604 Tagen ($SE = 173,33$). Die Überlebenszeiten der beiden Gruppen haben sich im Logrank-Test statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,0465$) und sind in Abbildung 11 (links) graphisch dargestellt. Nach Unterteilung in die Schweregrade „leicht“ ($>0 - 10\% GS$) und „mäßig/schwer“ ($>10 - 100\% GS$) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr ($p = 0,0783$) (Abbildung 11 [rechts]). Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR für „leicht“ ($n = 54$) lagen bei 85,74/63,32/51,65 % und für „mäßig/schwer“ ($n = 55$) bei 84,28/51,65/44,27 %. Die mittlere Überlebenszeit lag bei „leicht“ bei 3763 Tagen ($SE = 238,41$) und für „mäßig/schwer“ bei 3175 Tagen ($SE = 215,04$). Die mediane Überlebenszeit konnte nur für „mäßig/schwer“ angegeben werden und betrug 4233 Tagen (95%-KI [2982; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums).

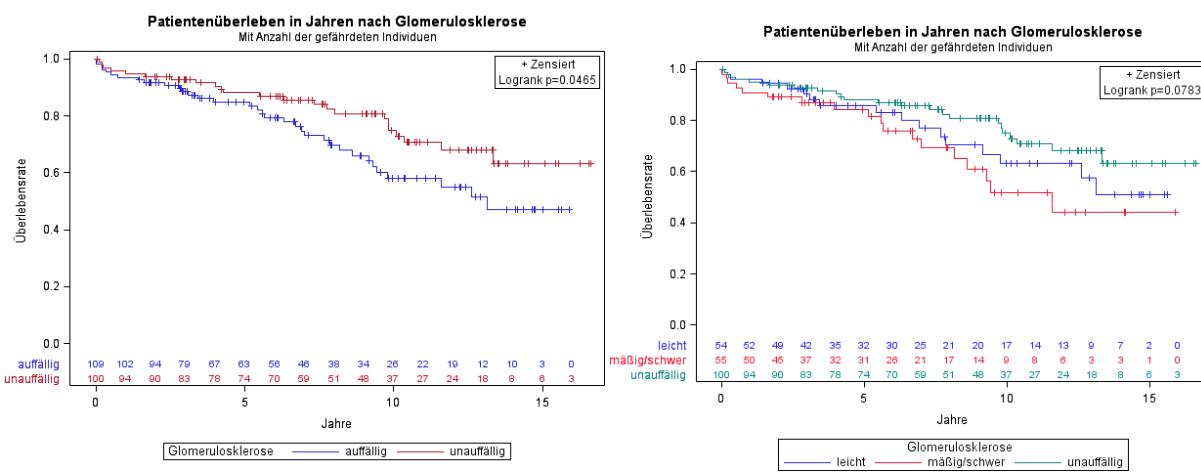


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für das Patientenüberleben in Jahren nach Glomerulosklerose. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genau definierte Schweregrade (rechts).

Die Cox-Regressionsanalyse konnte keinen statistisch signifikanten Einfluss von GS in Prozent auf das Patientenüberleben beobachten ($p = 0,1134$). Die HR lag bei 1,014 (95%-KI [0,997; 1,032]).

Die Kaplan-Meier-Analysen der Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ wurden zusätzlich noch mit allen verfügbaren GS-Befunden durchgeführt, also auch solchen, in denen weniger als 10 Glomeruli angeschnitten waren ($n = 296$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war in dieser Analyse nicht mehr signifikant (Logrank $p = 0,2702$; Kaplan-Meier-Kurven nicht abgebildet). Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR lagen nun für „auffällig“ ($n = 144$) bei 87,83/61,94/49,13 % und für „unauffällig“ ($n = 152$) bei 84,82/71,58/62,86 %. Die mediane Überlebenszeit konnte nur für „auffällig“ ermittelt werden und lag bei 4797 Tagen (95%-KI [3570; X]). Die mittlere Überlebenszeit der Gruppe „auffällig“ lag bei 3733 Tagen ($SE = 148$) und der Gruppe „unauffällig“ bei 3940 Tagen.

Transplantatüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten von Empfängern GS-auffälliger Nieren lagen bei 74,29/47,65/30,16 %. Die mediane Transplantatüberlebenszeit waren 3396 Tage (95%-KI [2447; 4611]). Für Empfänger GS-unauffälliger Nieren waren die Transplantatüberlebensraten 83,07/63,42/34,36 % und die mediane Transplantatüberlebenszeit 4789 Tage (95%-KI [3687; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Das Transplantatüberleben zwischen den beiden Gruppen hat sich statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,0325$).

(Abbildung 12 [links]). Auch nach Unterteilung in die GS-Schweregrade zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0006$) (Abbildung 12 [rechts]). Bei Betrachtung der Kurven fällt auf, dass insbesondere die Gruppe „mäßig/schwer“ geringere ÜLR aufweist. Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten von „leicht“ lagen bei 84,75/63,37/38,54 % und von „mäßig/schwer“ waren es 63,8/31,54/23,65 %. Die mediane Überlebenszeit von „leicht“ lag bei 4611 Tagen (95%-KI [2799; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums) und für „mäßig/schwer“ lediglich bei 2227 Tagen (95%-KI [1810; 3446]).

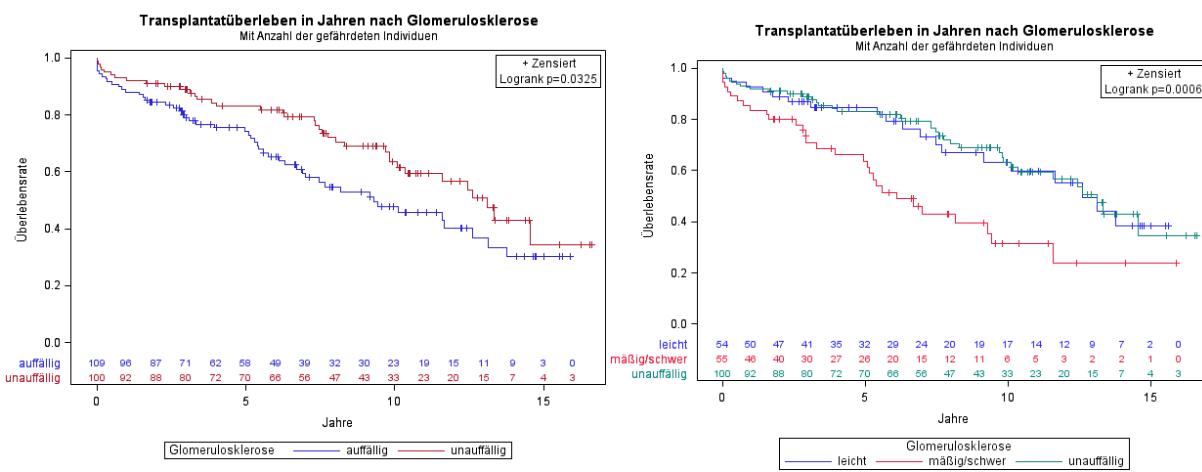


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach Glomerulosklerose. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genau definierte Schweredegre (rechts).

In der Cox-Regressionsanalyse des Transplantatüberlebens nach GS in Prozent wurde ein statistisch signifikanter Einfluss beobachtet ($p = 0,005$). Mit Anstieg der GS in Prozent stieg auch das Risiko eines Transplantatverlusts bei einer HR von 1,019 (95%-KI [1,006; 1,032]).

Die zusätzlich durchgeführten Analysen für „auffällig“ und „unauffällig“ mit allen verfügbaren Befunden (auch mit <10 angeschnittenen Glomeruli inkludiert), zeigte gerade so keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Transplantatüberleben mehr (Logrank $p = 0,0567$; Kaplan-Meier-Kurven nicht abgebildet). Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten GS-auffälliger Nierenempfänger lagen bei 71,93/47,98/30,16 % und bei Unauffälligen bei 78,24/59,85/38,83 %. Die mediane Transplantatüberlebenszeit bei „auffällig“ betrug 3396 Tage (95%-KI [2513; 4611]) und bei „unauffällig“ 4789 Tage (95%-KI [3589; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums).

Death-censored Graft Survival: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten, zensiert für Empfänger, die mit funktionierendem Transplantat verstorben sind, lag für Empfänger GS-auffälliger Nieren bei 84,24/74,49/60,12 %. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit betrug in dieser Gruppe 3978 Tage ($SE = 193,45$). Für Empfänger GS-unauffälliger Nieren lagen die ÜLR bei 89,08/81,13/54,2 %. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit waren 4513 Tage ($SE = 176,66$ Tage). Die medianen Transplantatüberlebenszeiten konnten für beide Gruppen nicht angegeben werden. Die beiden Gruppen haben sich im DCGS nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,2499$) (Abbildung 13 [links]). Nach Unterteilung der auffälligen Befunde in Schweredegre fanden sich für „leicht“ 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten in DCGS-Analyse von 94,22/87,12/66,23 % und für „mäßig/schwer“ von 73,96/61,93/61,93 %. Die medianen Transplantatüberlebenszeiten waren nicht bestimmbar. Die mittlere

Transplantatüberlebenszeit in der DCGS-Analyse lag für „leicht“ bei 4455 Tagen (SE = 214,88) und für „mäßig/schwer“ bei 1802 Tagen (SE = 106,86). Der Unterschied im DCGS nach Schweregrad war statistisch signifikant ($p = 0,0114$) (Abbildung 13 [rechts]).

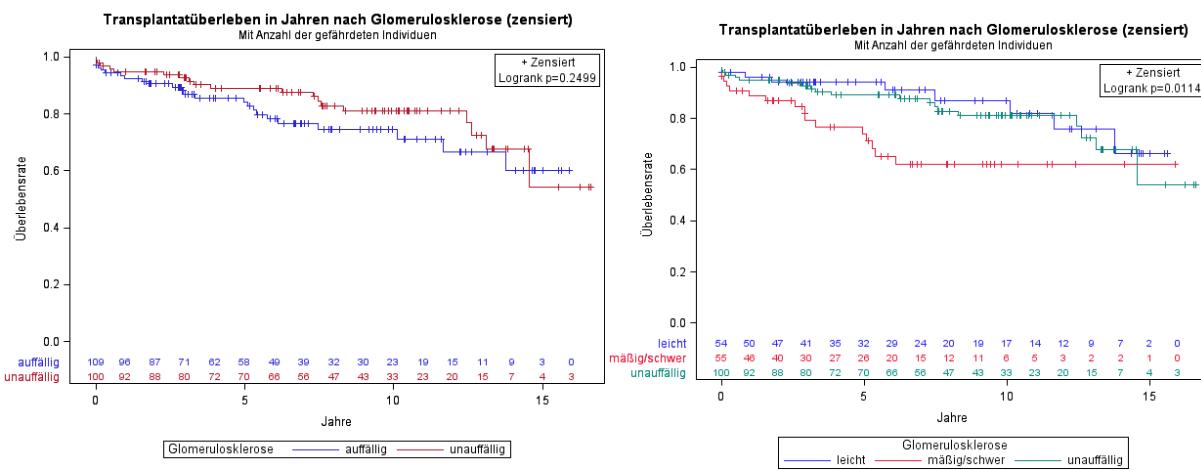


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach Glomerulose (zensierte Überlebensraten), unterteilt in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

Die Cox-Regressionsanalyse für das Transplantatüberleben nach GS in Prozent zeigte, auch nach Zensur von mit funktionierendem Organ verstorbenen Empfänger, einen statistisch signifikanten Einfluss ($p = 0,0307$). Die HR betrug 1,02 (95%-KI [1,002; 1,038]).

Die DCGS-Analysen zwischen „auffällig“ und „unauffällig“ wurden zusätzlich mit allen verfügbaren Befunden durchgeführt (<10 Glomeruli angeschnitten inkludiert). Auch hier fand sich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Logrank $p = 0,112$; Kaplan-Meier-Kurven nicht abgebildet). Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten (DCGS) der Gruppe „auffällig“ lag nun bei 79,14/71,68/59,36 % und für „unauffällig“ bei 87,36/78,89/59,83 %. Die medianen Überlebenszeiten waren nicht bestimmbar. Die mittlere Überlebenszeit lag für „auffällig“ bei 3848 Tagen (SE = 175,02) und für „unauffällig“ bei 4426 Tagen (SE = 156,21).

DGF: Bei 17,43% der Empfänger GS-auffälliger Nieren trat DGF auf (19/109). Empfänger GS-unauffälliger Nieren hatten in 21% der Fälle DGF (21/100) ($p = 0,5124$). Auch zwischen DGF und dem Ausmaß an GS in Prozent fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang: Empfänger mit DGF (40/209) hatten im Durchschnitt $7,08 \pm 10,33$ % GS (Median = 0%; R = 0 – 50 %). Bei Empfängern ohne DGF (169/209) lag der GS-Durchschnitt bei $8,43 \pm 13,32$ % (Median = 4,17%; R = 0 – 90 %) ($p = 0,6978$). Auch nach Unterteilung der auffälligen Befunde in Schweregrade fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,7907$). In der Gruppe „leicht“ hatten 16,67 % DGF (9/54), in der Gruppe „mäßig/schwer“ hatten 18,18 % DGF (10/55).

UE: Empfänger von Nieren mit auffälligem GS-Befund hatten in 4,59% der Fälle ein UE innerhalb der ersten zwei Wochen nach Transplantation (5/109). Bei Empfängern GS-unauffälliger kam es bei 2% vor (2/100) ($p = 0,4483$). Empfänger mit Auftreten eines UE innerhalb der ersten zwei Wochen (7/209) hatten durchschnittlich $9,99 \pm 10,13$ % GS (Median = 10%; R = 0 – 30 %), Empfänger ohne UE (202/209) lagen durchschnittlich bei $8,11 \pm 12,89$ % (Median = 3,78%; R = 0 – 90 %) ($p = 0,2871$).

In der Gruppe mit leichtem GS-Befund hatten 3,7% ein UE (2/54), bei der Gruppe „mäßig/schwer“ waren es 5,45% (3/55) ($p = 0,5126$).

IGF: 77,98% der Empfänger GS-auffälliger Nieren hatten IGF (85/109), bei Empfängern GS-unauffälliger Nieren waren es 77% (77/100) ($p = 0,8652$). Empfänger mit IGF (162/209) hatten durchschnittlich $8,37 \pm 13,46\%$ GS (Median = 4%; R = 0 – 90 %), Empfänger ohne IGF (47/209) durchschnittlich $7,51 \pm 10,24\%$ (Median = 3,85%; R = 0 – 50 %) ($p = 0,9260$). Nach Unterteilung der auffälligen Befunde in Schweregrade hatte die Gruppe „leicht“ zu 79,63% IGF (43/54) und in der Gruppe „mäßig/schwer“ 76,36% (42/55) ($p = 0,9068$).

3.3.2 Arteriosklerose

Patientenüberleben: Das 5-/10-/15-Jahres-Überleben lag in der Gruppe der Empfänger AS-auffälliger Nieren ($n = 208$) bei 87,72/67,97/56,14 %, bei Empfängern AS-unauffälliger Nieren ($n = 60$) bei 84,72/72,1/72,1 %. Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Gruppe „auffällig“ 3907 Tage (SE = 116,05), in der Gruppe „unauffällig“ 2878 Tage (SE = 139,53). Mediane Überlebenszeiten waren nicht bestimmbar. Die Überlebenszeiten der beiden Gruppen haben sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,5860$) (Abbildung 14 [links]). Nach Aufteilung der Gruppe „auffällig“ in die verschiedenen Schweregrade lagen die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR in der Gruppe „leicht“ ($n = 116$) bei 91,63/67,21/50,62 %, bei „mäßig“ ($n = 80$) waren es 83,9/71,92/66,79 % und bei „schwer“ ($n = 11$) 72,73/60,61/60,61 %. Ein einzelner Patient mit auffälligem AS-Befund ohne genauere Angaben zum Schweregrad wurde von der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Dieser Patient war 3396 Tage nach der Transplantation mit funktionierendem Transplantat verstorben. Die mittleren Überlebenszeiten betrugen in der Gruppe „leicht“ 3971 Tage (SE = 143,55), bei „mäßig“ 3523 (SE = 170,46) und bei „schwer“ 1579 Tage (SE = 279,94). Die Unterschiede waren im Logrank-Test nicht statistisch signifikant ($p = 0,8452$) (Abbildung 14 [rechts]).

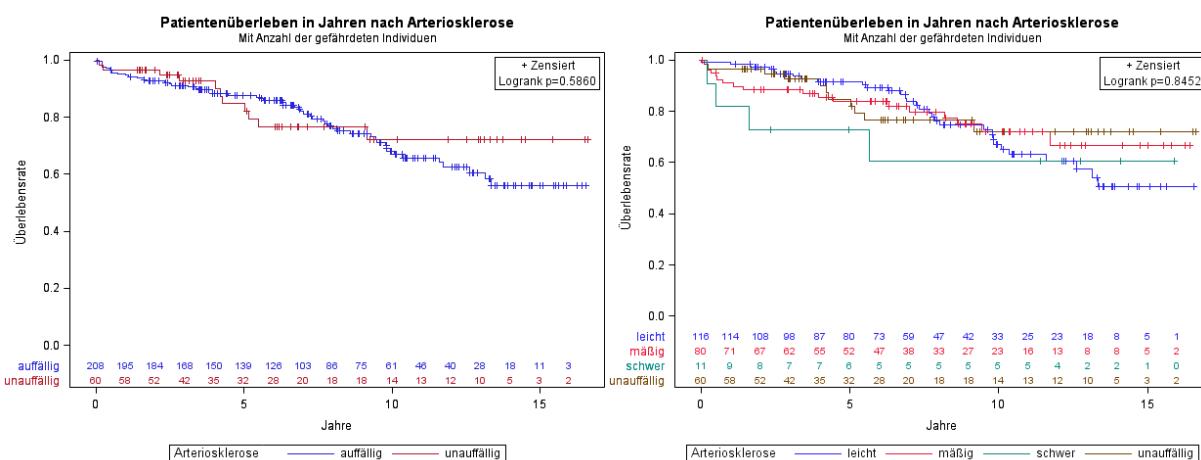


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für das Patientenüberleben in Jahren nach Arteriosklerose. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

Transplantatüberleben: Die 5-/10-/15-Transplantatüberlebenszeiten von Empfängern AS-auffälliger Nieren lagen bei 76,15/54,74/37,65 %. Für Empfänger AS-unauffälliger Nieren waren es 78,08/57,57/33,58 %. Die mediane Überlebenszeit für die Gruppe „auffällig“ waren 4260 Tage (95%-KI [3396; 4870]), bei „unauffällig“ waren es 5319 Tage (95%-KI [2234; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Das Transplantatüberleben hat sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,6503$) (Abbildung 15 [links]). Nach weiterer Aufteilung der auffälligen AS-Befunde, lag die 5-/10-/15-Transplantatüberlebenszeit bei Empfängern von Nieren mit leichtem AS-

Befund bei 82,51/54,7/32,83 %, bei mäßigem Befund bei 72,7/60,62/48,11 % und bei schwerem Befund bei 36,36/27,27/27,27 %. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei „leicht“ bei 4234 Tagen (95%-KI [2827; 4870]), bei „mäßig“ bei 4280 Tagen (95%-KI [3346; X]) und bei „schwer“ bei 1413 Tagen (95%-KI [175; X]). Das obere Limit des 95%-KI lag bei „mäßig“ und „schwer“ außerhalb des Beobachtungszeitraums und konnte somit nicht angegeben werden. Die Unterschiede der Transplantatüberlebenszeiten waren auch hier nicht statistisch signifikant ($p = 0,1879$) (Abbildung 15 [rechts]).

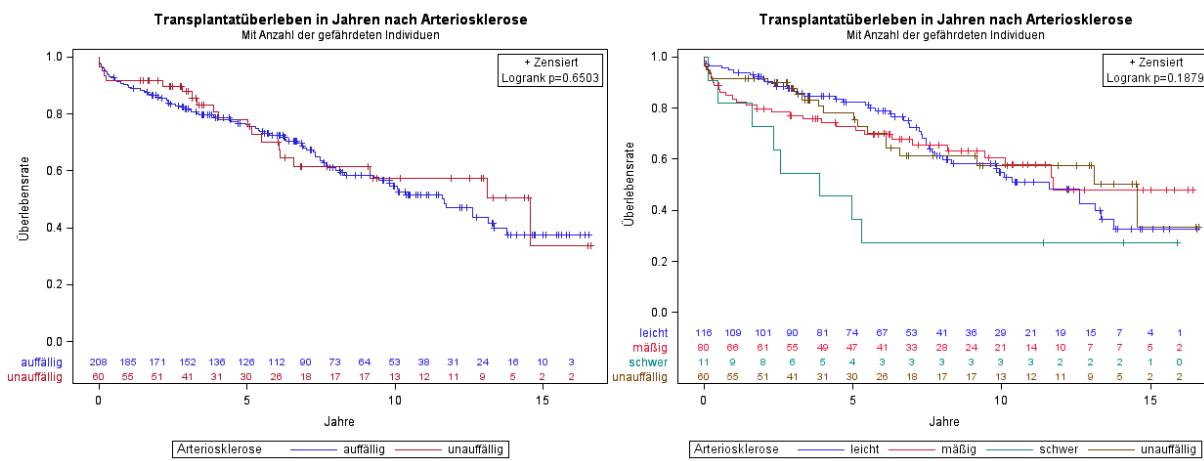


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach Arteriosklerose. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

Death-censored Graft Survival: Das 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberleben zensiert für Empfänger, die mit einem funktionierendem Transplantat verstorben sind lag in der Gruppe AS-auffälliger Nierenempfänger bei 83,55/75,21/65,16 % und bei AS-unauffälligen bei 87,28/76,47/44,61 %. Die mediane Überlebenszeit war in diesem Vergleich lediglich für die unauffällige Gruppe bestimmbar und betrug 5319 Tage (95%-KI [4789; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Die mittlere Überlebenszeit der Transplantate (zensiert) betrug in der AS-auffälligen Gruppe 4048 Tage ($SE = 131,14$) und in der unauffälligen Gruppe 4363 Tage ($SE = 283,15$). Die Überlebenszeit der Transplantate (zensiert für den Tod mit funktionierendem Organ) der beiden Gruppen haben sich nicht statistisch signifikant voneinander unterschieden ($p = 0,8099$) (Abbildung 16 [links]). Nach Aufteilung der Gruppe auffällig in genauer definierte Schweregrade hingegen ergab der Logrank-Test einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0059$) (Abbildung 16 [rechts]). Hier ergaben die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten, zensiert für mit funktionierendem Transplantat verstorbene Empfänger, in der Gruppe mit leichter AS-Ausprägung 87,66/76,19/64,29 %, bei „mäßig“ 83,88/80,31/70,12 % und bei „schwer“ 40,91/30,68/30,68 %. Die mediane Transplantatüberlebenszeit kann nur in der Gruppe „schwer“ angegeben werden: 1810 Tage (95%-KI [175; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Die mittlere Transplantatüberlebenszeit lag in der Gruppe „leicht“ bei 4207 Tagen ($SE = 163,88$), bei „mäßig“ bei 3533 Tagen ($SE = 176,68$) und bei „schwer“ bei 1323 Tagen ($SE = 230,15$). Betrachtet man die Kurvenverläufe in Abbildung 16 (rechts), scheint sich insbesondere die Gruppe „schwer“ von den anderen Schweregraden zu unterscheiden.

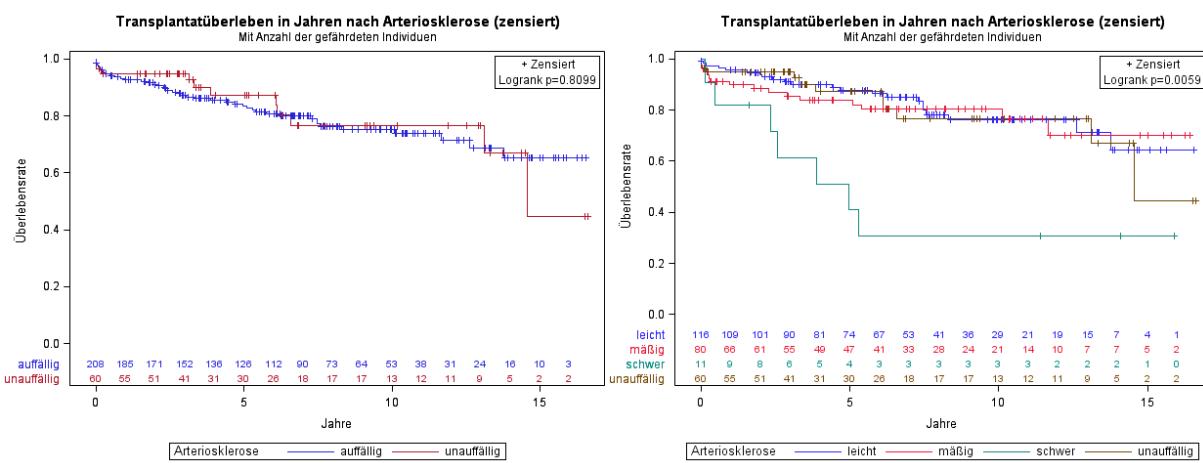


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach Arteriosklerose, zensiert für mit funktionierendem Transplantat verstorbene Empfänger. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

DGF: Von 208 Empfängern einer Niere mit auffälligem AS-Befund trat bei 38 DGF auf (18,27%). Bei den 60 Empfängern AS-unauffälliger Nieren trat bei 16,67% DGF auf (10/60) ($p = 0,7755$). Die auffälligen Befunde weiter unterteilt, kam es bei 16,38% der leichten AS-Befunde (19/116), bei 18,75% der mäßigen Befunde (15/80) und mit 36,36% mit dem größten Anteil bei schweren Befunden (4/11) zu DGF. Ein Patient, dessen AS-Schweregrad nicht weiter definiert war hatte keine DGF (0%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,5186$).

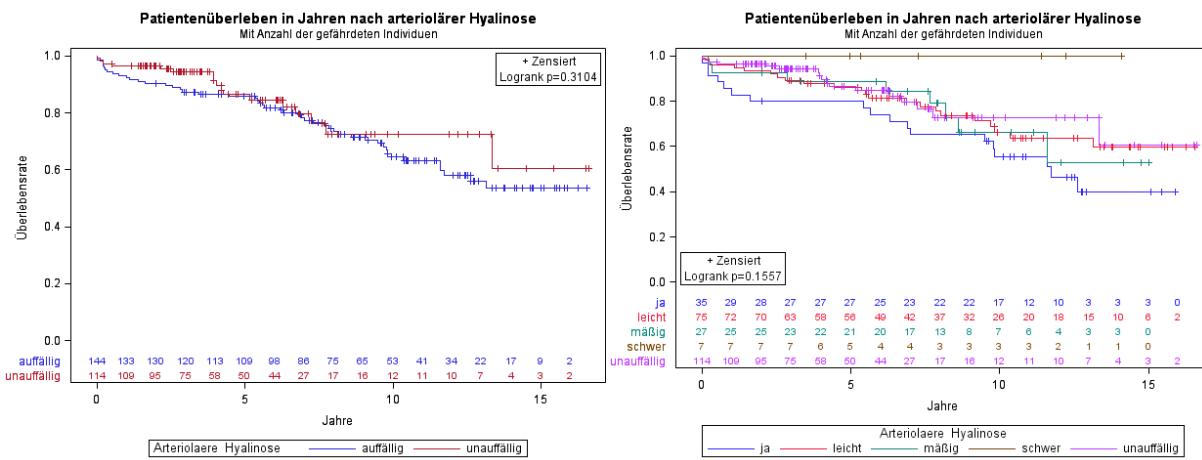
UE: Zu einem UE innerhalb der ersten zwei Wochen kam es bei 5 Empfängern einer Niere mit auffälligem AS-Befund (5/208; 2,4%) und bei 2 Empfängern einer AS-unauffälligen Niere (2/60; 3,33%) ($p = 0,6553$). UE traten bei 2 von 116 leichten (1,72%) und bei 3 von 80 mäßigen AS-Befunden (3,75%) auf. Bei anderen AS-Schweregraden wurde kein UE innerhalb der ersten zwei Wochen beobachtet und es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ($p = 0,7232$).

IGF: 79,33% der Empfänger AS-auffälliger Nieren (165/208) und 80% der Empfänger unauffälliger Nieren (48/60) hatten eine IGF ($p = 0,9095$). Von Empfängern von Nieren mit leichtem AS-Befund hatten 81,9% (95/116), mit mäßigem Befund 77,5% (62/80) und mit schwerem Befund nur 63,64% (7/11) eine IGF. Ein Empfänger ohne genaue Angabe des AS-Schweregrads hatte IGF (100%). Der Unterschied der Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,5914$).

3.3.3 Arterioläre Hyalinose

Patientenüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR lagen in der Empfängergruppe AH-auffälliger Nieren ($n = 144$) bei 85,91/64,56/53,46 %, bei Empfängern AH-unauffälliger Nieren ($n = 114$) waren es 86,42/72,61/60,51 %. Die medianen Überlebenszeiten waren nicht bestimmbar. Die mittlere Überlebenszeit lag in der Gruppe „auffällig“ bei 3727 Tagen ($SE = 137,85$) und in der Gruppe „unauffällig“ bei 4020 Tagen ($SE = 197,41$). Ein statistisch signifikanter Unterschied des Patientenüberlebens der beiden Gruppen wurde nicht festgestellt ($p = 0,3104$) (Abbildung 17 [links]). Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR der weiter unterteilten Schweregrade lagen bei „leicht“ ($n = 75$) bei 86,27/66,4/59,59 %, bei „mäßig“ ($n = 27$) bei 88,73/66,32/X % und bei „schwer“ ($n = 7$) bei 100/100/X %. Von den 7 Empfängern von Nieren mit schwerem AH-Befund ist keiner während der Beobachtungszeit verstorben und der Beobachtungszeitraum von 15 Jahren wurde von keinem Patienten erreicht, sodass hierfür keine ÜLR angegeben wird. Auch bei der Gruppe mit mäßigem AH-Befund hat kein Empfänger die Beobachtungszeit von 15 Jahren erreicht, nach 14 Jahren lag die ÜLR bei 53,05%. Die 35

Empfänger von Nieren, bei denen AH als vorhanden beschrieben, aber der Schweregrad nicht angegeben wurde (Gruppe „ja“ in Abbildung 17 [rechts]), hatten 5-/10-/15-Jahres-ÜLR von 80/55,67/39,77 %. Die mittleren Überlebenszeiten lagen bei „leicht“ bei 3820 Tagen (SE = 189,06), bei „mäßig“ waren es 3492 Tage (SE = 271,32) und bei der Gruppe mit AH als vorhanden beschrieben 3255 Tage (SE = 300,37). In letzterer Gruppe konnte hinzukommend noch die mediane Überlebenszeit bestimmt werden, diese lag bei 4280 Tagen (95%-KI [2526; X]). Für die Gruppe „schwer“ konnten diese Zeiten nicht bestimmt werden. Zwischen den Gruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens ($p = 0,1557$) (Abbildung 17 [rechts]).



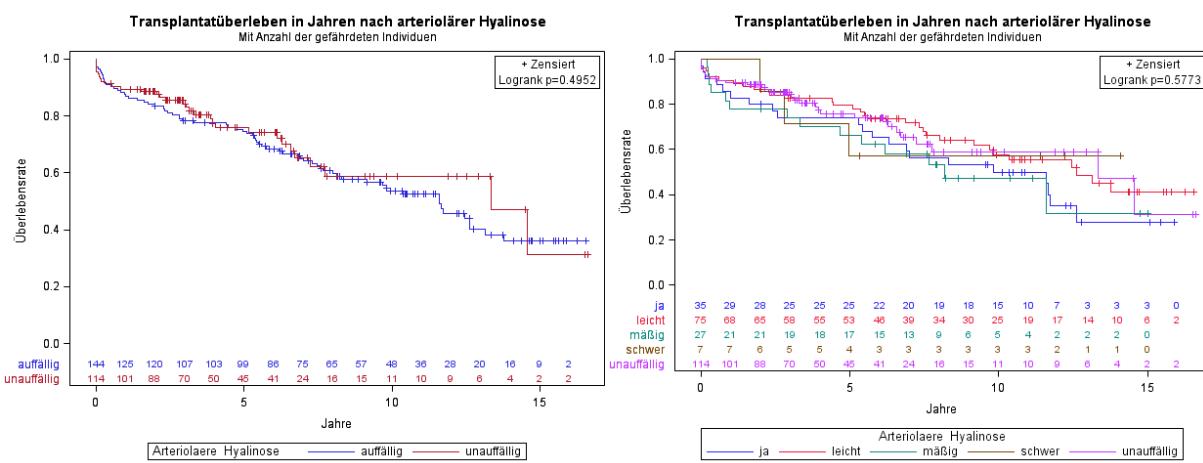


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach arteriolärer Hyalinose. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

Death-censored Graft Survival: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten zensiert für Empfänger, die mit funktionierendem Transplantat verstorben sind, lagen in der AH-auffälligen Gruppe bei 84,03/77,03/64,22 %, bei den AH-unauffälligen waren es 82,17/77,28/51,52 %. Die mittleren Transplantatüberlebenszeiten (DCGS) lagen bei „auffällig“ bei 4104 Tagen ($SE = 150,82$) und bei „unauffällig“ bei 4333 Tagen ($SE = 211,64$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag nicht vor ($p = 0,8473$) (Abbildung 19 [links]). Nach Unterteilung der auffälligen Befunde in ihre genauer definierten Schweregrade fanden sich in der Gruppe „leicht“ (nach Zensur für Tod mit funktionierendem Organ) 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 90,03/83,56/66,73 %, für „mäßig“ 71,64/67,42/X %, für „schwer“ 57,14/57,14/X % und für die Gruppe „ja“ (AH vorhanden, Schweregrad nicht genau definiert) 87,15/75,81/67,39 %. Die Beobachtung der Gruppen „mäßig“ und „schwer“ erreichte keine 15 Jahre, nach 14 Jahren lagen die Raten bei 67,42% (mäßig) und 57,14% (schwer). Die mittlere Überlebenszeit lag für „leicht“ bei 4370 Tagen ($SE = 187,12$), für „mäßig“ waren es 1607 Tage ($SE = 137,72$), für „schwer“ 1542 Tage ($SE = 199,6$) und in der Gruppe „ja“ 3567 Tage ($SE = 257,93$). Die Gruppen haben sich in Bezug auf DCGS nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,4414$) (Abbildung 19 [rechts]).

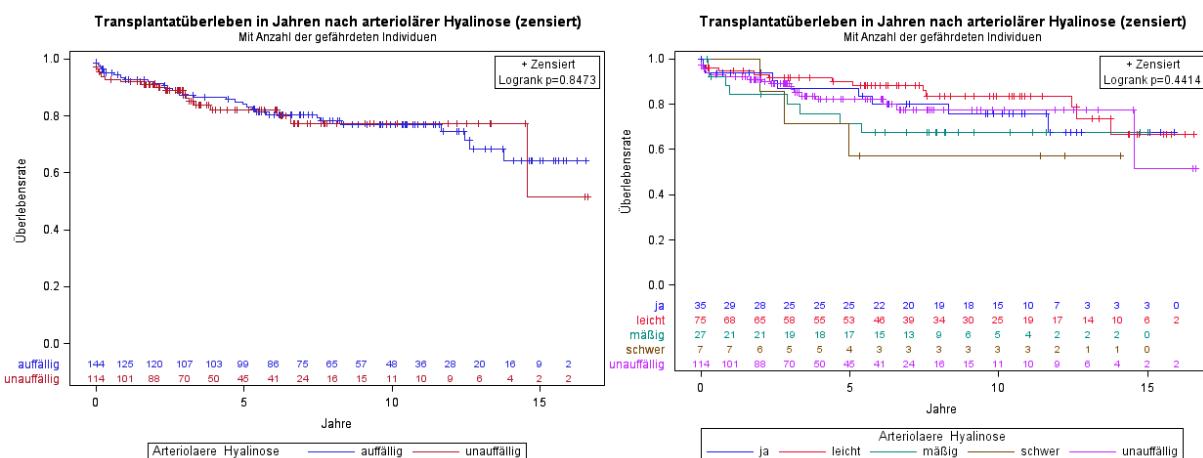


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach arteriolärer Hyalinose, zensiert für mit funktionierendem Transplantat verstorbene Empfänger. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

DGF: 20,14% der Empfänger von Nieren mit auffälligem AH-Befund hatten DGF (29/144). Bei AH-unauffälligen Nieren waren es 14,91% mit DGF (17/114)

($p = 0,2761$). Die Empfänger von Nieren mit leichtem AH-Befund hatten in 17,33% der Fälle DGF (13/75), bei mäßigem Befund 33,33% (9/27) und bei beschriebenem Vorhandensein von AH 20% (7/35). Von 7 Empfängern mit schwerem AH-Befund hatte keiner DGF ($p = 0,1505$).

UE: 2,78% der Empfänger AH-auffälliger Nieren (4/144) und 4,39% bei AH-unauffälligen Nieren (5/114) hatten ein UE innerhalb der ersten zwei Wochen ($p = 0,5141$). 3 von 75 Empfängern von Nieren mit leichtem AH-Befund (4%) und einer von 35 mit nicht weiter definiertem Ausmaß der AH hatten ein UE (2,86%) ($p = 0,9331$).

IGF: Bei Empfängern AH-auffälliger Nieren hatten 77,08% IGF (111/144) und bei AH-unauffälligen Nieren 80,7% (92/114) ($p = 0,4810$). 78,67% hatten bei leichtem AH-Befund IGF (59/75), 66,67% bei mäßigem (18/27) und 100% bei schwerem Befund (7/7). 27 der 35 Empfänger von Nieren mit lediglich als vorhanden beschriebenem AH-Ausmaß hatten IGF (77,14%) ($p = 0,337$).

3.3.4 Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie

Patientenüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR von Empfängern IFTA-auffälliger Nieren ($n = 200$) lagen bei 85,79/65,17/52,6 %, bei Empfängern IFTA-unauffälliger Nieren ($n = 98$) waren es 89,09/73,75/69,65 %. Mediane Überlebenszeiten konnten nicht bestimmt werden. Die mittlere Überlebenszeit lag in der auffälligen Gruppe bei 3782 Tagen ($SE = 124,42$), bei Empfängern IFTA-unauffälliger Nieren bei 3645 Tagen ($SE = 146,72$). Ein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens der beiden Gruppen lag nicht vor ($p = 0,1054$) (Abbildung 20 [links]). Nach Aufteilung der auffälligen IFTA-Befunde in die genauer definierten Schweregrade fanden sich für die Gruppe „leicht“ ($n = 173$) 5-/10-/15-Jahres-ÜLR von 86,47/64,75/51,91 %, bei „fokal“ ($n = 15$) waren es 86,67/72,22/57,78 % und bei der Gruppe „ja“ (IFTA vorhanden, aber Schweregrad nicht genau definiert) ($n = 7$) 57,14/38,1/X %. Hier wurde keine Beobachtungszeit von 15 Jahren erreicht, die 14-Jahres-ÜLR lag bei 38,1%. In der Gruppe „mäßig“ ($n = 5$) ist kein Empfänger während der Beobachtungszeit verstorben.

Die mittleren Überlebenszeiten waren für „leicht“ 3744 Tage ($SE = 130,01$), für „fokal“ 3938 Tage ($SE = 476,49$) und für „ja“ 1998 Tage ($SE = 704,72$). Die mediane Überlebenszeit konnte nur für die Gruppe „ja“ bestimmt werden und betrug 3396 Tage (95%-KI [106; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Ein statistisch signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,1252$) (Abbildung 20 [rechts]).

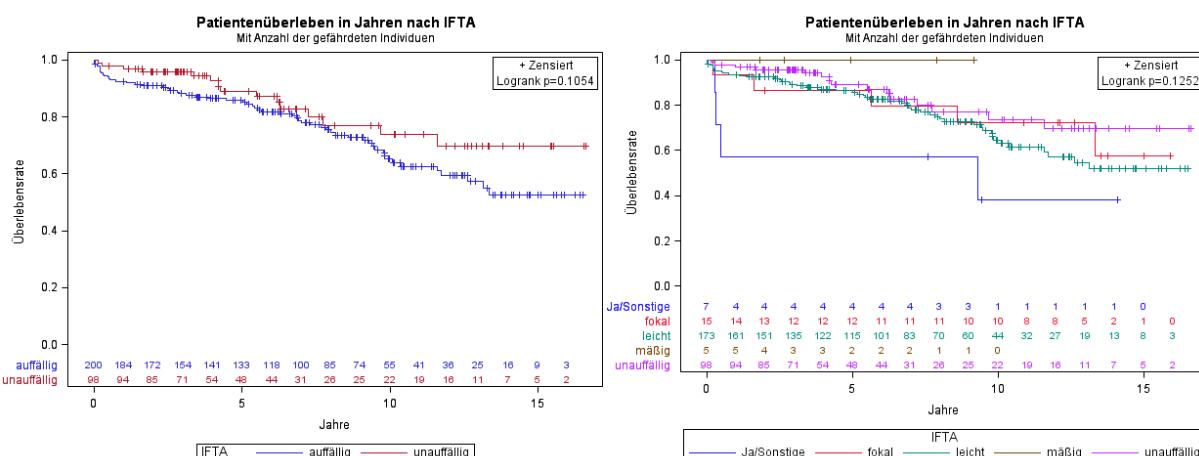


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für das Patientenüberleben in Jahren nach IFTA. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

Transplantatüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten lagen bei Empfängern IFTA-auffälliger Nieren bei 72,93/50,54/32,39 %, bei IFTA-unauffälligen Nieren waren es 81,37/63,47/40,48 %. Die mediane Überlebenszeit lag bei „auffällig“ bei 3687 Tagen (95%-KI [2799; 4547]) und bei „unauffällig“ bei 5319 Tagen (95%-KI [3537; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums). Das Transplantatüberleben der beiden Gruppen zeigte im Logrank-Test einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0354$) (Abbildung 21 [links]). Nach Aufteilung der auffälligen Befunde in genauer definierte Schweregrade fanden sich für Empfänger mit leichtem IFTA-Befund 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 74,79/50,65/30,73 %, in der Gruppe „fokal“ waren es 65,45/50,91/38,18 %, bei „mäßig“ 50/X/X % und bei „ja“ waren es 57,14/38,1/X %. In den Gruppen „mäßig“ und „ja“ wurde zu den mit einem „X“ versehenen ÜLR kein Transplantat mehr beobachtet. Die letzten (zu vollen Jahren) beobachteten Transplantatüberlebensraten waren für „mäßig“ 50% nach 9 Jahren und 38,1% für „ja“ nach 14 Jahren. Die medianen Transplantatüberlebenszeiten waren in der Gruppe „leicht“ 3687 Tage (95%-KI [2799; 4547]), bei „fokal“ 4870 Tage (95%-KI [587; X]) und bei „ja“ 3396 Tage (95%-KI [106; X]). Für „mäßig“ konnte diese nicht angegeben werden, die mittlere Transplantatüberlebenszeit lag bei 1601 Tagen ($SE = 255,67$). Ein statistisch signifikanter Unterschied des Transplantatüberlebens wurde nicht beobachtet ($p = 0,3195$) (Abbildung 21 [rechts]).

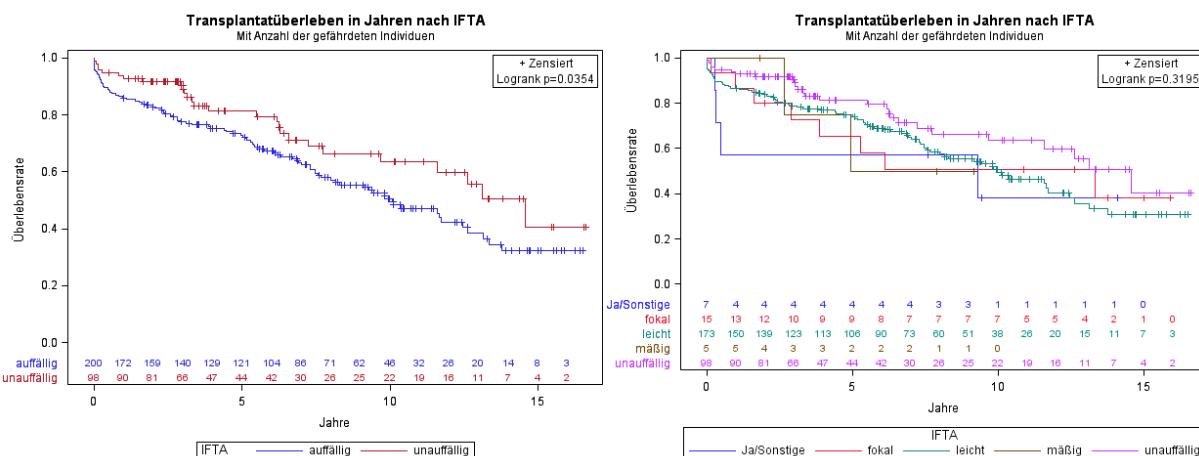
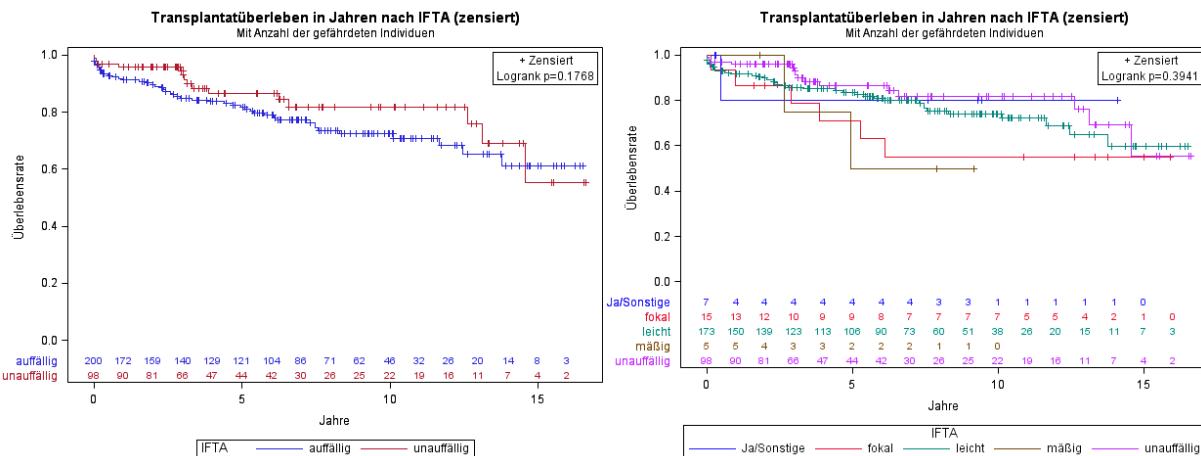


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach IFTA. Unterteilung in auffällig und unauffällig (links) und genauer definierte Schweregrade (rechts).

Death-censored Graft Survival: Empfänger IFTA-auffälliger Nieren hatten 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten, zensiert für Tod mit funktionierendem Organ, von 81,71/72,46/61,23 %, bei IFTA-unauffälligen Nierenempfängern waren es 86,58/81,88/55,29 %. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit lag hier für „auffällig“ bei 3925 Tagen ($SE = 139,9$) und für „unauffällig“ bei 4501 Tagen ($SE = 206,16$). Die beiden Gruppen haben sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,1768$) (Abbildung 22 [links]). In den Gruppen genauer definierter Schweregrade fanden sich für die Gruppe „leicht“ 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten (nach DCGS) von 83,58/74,16/59,8 %, für „fokal“ 70,91/55,15/55,15 %, für „mäßig“ 50/X/X % und für „ja“ 80/80/X %. Letzte (zu vollen Jahren) beobachtbare ÜLR (nach DCGS) für „mäßig“ waren 50% nach 9 Jahren und 80% für „ja“ nach 14 Jahren. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit (DCGS) der Gruppe „leicht“ lag bei 3981 Tagen ($SE = 149,06$), bei „fokal“ waren es 1782 Tage ($SE = 208,28$), bei „mäßig“ 1601 Tage ($SE = 255,67$) und bei „ja“ 175 Tage (SE nicht bestimmbar, lediglich ein Ereignis in DCGS-Analyse). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht beobachtet werden ($p = 0,3941$) (Abbildung 22 [rechts]).



DGF: 20% der Empfänger IFTA-auffälliger Nieren hatten DGF (40/200) und bei Empfängern IFTA-unauffälliger Nieren waren es 13,27% (13/98) ($p = 0,1532$). Weiter unterteilt hatten 18,5% der Empfänger von Nieren mit leichtem IFTA-Befund DGF (32/173), 40% bei mäßigem Befund (2/5) und 33,33% bei fokal akzentuiertem IFTA-Befund (5/15). Von 7 Empfängern, bei denen lediglich das Vorliegen von IFTA beschrieben wurde, hatte einer DGF (14,29%). Der Unterschied der Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,1706$).

UE: 4,5% der Empfänger IFTA-auffälliger Nieren hatten ein UE innerhalb der ersten zwei Wochen (9/200), bei IFTA-unauffälligen Nieren waren es nur 1,02% (1/98) ($p = 0,1740$). Alle 9 Fälle mit UE von auffälligen Nieren hatten einen leichten IFTA-Befund. Der Unterschied zwischen allen Schweregraden war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,4232$).

3.3.5 Mesangiale Matrixexpansion

Patientenüberleben: Die 5-/10-/15-Jahres-ÜLR von Empfängern MME-auffälliger Nieren ($n = 31$) lagen bei 89,95/79,76/56,97 %, bei unauffälligem MME-Befund ($n = 247$) waren es 86,01/66,74/59,13 %. Die mittlere Überlebenszeit (medianen waren nicht bestimmbar) lagen in der Gruppe „auffällig“ bei 3604 Tagen ($SE = 252,38$), für „unauffällig“ waren es 3827 Tage ($SE = 109,03$). Das Patientenüberleben der beiden Gruppen hat sich nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,8263$) (Abbildung 23).

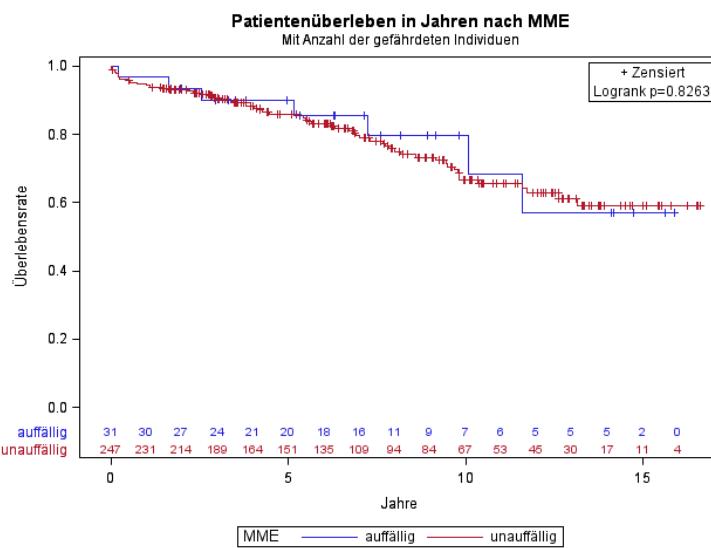


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für das Patientenüberleben in Jahren nach MME.

Transplantatüberleben: Empfänger MME-auffälliger Nieren hatten 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten von 75,82/62,78/41,85 %, bei MME-unauffälligen Nieren waren es 74,68/53,98/35,26 %. Die mediane Transplantatüberlebenszeit lag für „auffällig“ bei 4233 Tagen (95%-KI [1963; X]; Oberes KI-Limit außerhalb der Beobachtung) und für „unauffällig“ bei 4260 Tagen (95%-KI [3346; 4797]). Ein statistisch signifikanter Unterschied des Transplantatüberlebens der beiden Gruppen wurde nicht beobachtet ($p = 0,7872$) (Abbildung 24).

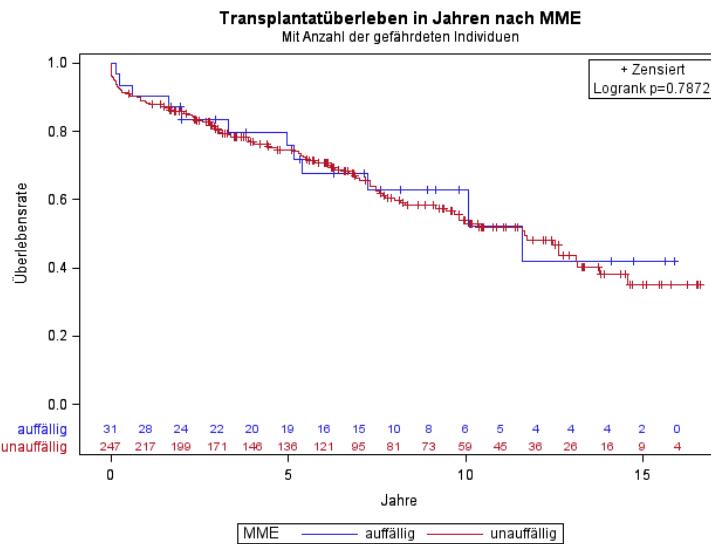


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach MME.

Death-censored Graft Survival: Die 5-/10-/15-Jahres-Transplantatüberlebensraten zensiert für Empfänger verstorben mit funktionierendem Organ lag in der Gruppe MME-auffälliger Nieren bei 78,63/74/74 %, bei MME-unauffälligen Nieren waren es 82,95/75,16/56,71 %. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit (nach DCGS) lag in der Gruppe auffällig bei 1704 Tagen ($SE = 115,09$) und in der Gruppe „unauffällig“ bei 4205 Tagen ($SE = 133,9$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nicht festgestellt ($p = 0,9515$) (Abbildung 25).

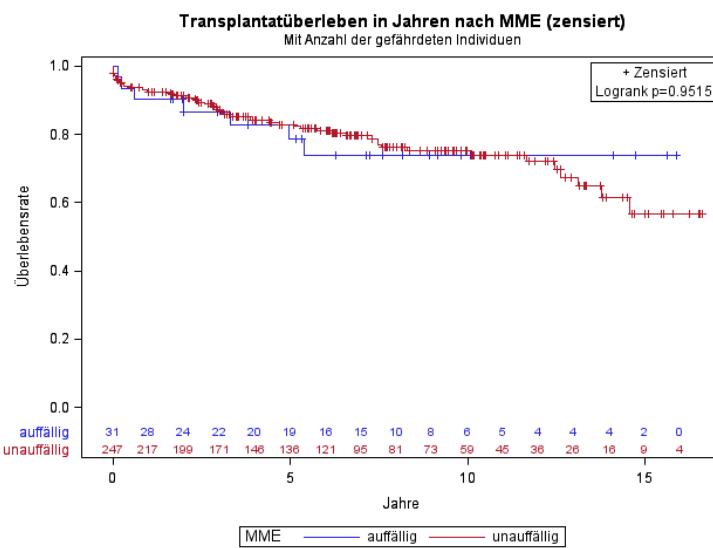


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben in Jahren nach MME, zensiert für Empfänger verstorben mit funktionierendem Organ.

DGF: Empfänger von Nieren mit einem auffälligen MME-Befund hatten in 32,26% der Fälle eine DGF (10/31). Bei Empfängern ohne MME hatten nur 15,38% DGF (38/247). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0191$).

UE: Alle 10 Fälle mit einem UE innerhalb der ersten zwei Wochen waren bei Empfängern von MME-unauffälliger Nieren. Somit hatten 4,05% der Empfänger MME-unauffälliger Nieren (10/247) und 0% der Empfänger MME-auffälliger Nieren (0/31) ein UE ($p = 0,6089$).

IGF: Nur 67,74% der Empfänger MME-auffälliger Nieren (21/31) hatten IGF, während 80,57% der Empfänger MME-unauffälliger Nieren IGF hatten (199/247). Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,0976$).

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob aus Ergebnissen der histologischen Auswertung von Nullbiopsien Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf eines Transplantatempfängers gezogen werden können. Hierfür wurden Daten von Spendern und Empfängern aus 309 Einzelnierentransplantationen, durchgeführt zwischen April 2003 und Mai 2018, retrospektiv gesammelt und die Empfänger bis Ende Dezember 2019 nachbeobachtet. Aus den pathologischen Befunden wurden Angaben zu den Pathologien Glomerulosklerose (GS), Arteriosklerose (AS), arterioläre Hyalinose (AH), interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IFTA) und mesangialer Matrixexpansion (MME) ausgewertet. Die Ergebnisse der Biopsiebefunde wurden zunächst mit Spender- und Empfängercharakteristika und anschließend mit Verlaufsparametern der Empfänger in Relation gesetzt. Als Parameter der frühen Transplantatfunktion wurden das Auftreten von DGF, einem unerwünschten Ereignis innerhalb der ersten beiden Wochen und IGF verwendet. Parameter des Transplantationserfolgs im Verlauf waren Patientenüberleben und Transplantatüberleben (mit und ohne Zensur von Empfängern verstorben mit funktionierendem Organ).

Insbesondere die Spenderparameter zeigten im Vergleich der Gruppen mit auffälligen gegenüber unauffälligen Pathologiebefunden statistisch signifikante Unterschiede: Bei allen untersuchten Pathologien war die Spendergruppe mit auffälligem Befund durchschnittlich älter. Außerdem hatten Spender häufiger auffällige Befunde, wenn sie eine vorbestehende arterielle Hypertonie hatten oder ECD-Spender waren. Spender mit vorbestehendem Diabetes mellitus hatten bei allen Pathologien, außer AS, statistisch signifikant häufiger auffällige Befunde. Das Vorkommen von Pathologien je nach Todesursache postmortaler Spender zeigte bei AS, AH und IFTA statistisch signifikante Unterschiede. Hier hatten insbesondere Spender mit einem Apoplex als Todesursache häufig auffällige Befunde. Ein Zusammenhang zum Spenderotyp wurde nur bei AH beobachtet, hier waren postmortale Nierenspenden gegenüber Lebendspenden häufiger auffällig für AH.

Bei den Empfängerparametern zeigten lediglich das Durchschnittsalter und das Vorliegen von IFTA oder GS einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Empfänger hierfür auffälliger Nieren waren ebenfalls signifikant älter.

Bei der Analyse der Verlaufsparameter wurden zusätzlich zum Vergleich auffälliger und unauffälliger Pathologiebefunde noch genauer definierte Schweregrade auffälliger Befunde untersucht. Das Patientenüberleben von Empfängern mit auffälligem GS-Befund zeigte über den gesamten Beobachtungszeitraum niedrigere ÜLR verglichen mit Empfängern GS-unauffälliger Nieren und unterschied sich statistisch signifikant (Logrank $p = 0,0465$). Beim Transplantatüberleben zeigten sowohl GS- als auch IFTA-auffällige Nieren durchgehend niedrigere ÜLR gegenüber unauffälligen Nieren und unterschieden sich somit statistisch signifikant (Logrank $p = 0,0325$ [GS] und $p = 0,0354$ [IFTA]). Bei GS zeigte das Transplantatüberleben auch nach Unterteilung in die Schweregrade weiterhin einen signifikanten Unterschied ($p = 0,0006$) und während sich die ÜLR von den Gruppen „unauffällig“ und „leicht“ ähnelten, waren sie bei „mäßig/schwer“ deutlich niedriger. Das Transplantatüberleben, censiert für Empfänger verstorben mit funktionierendem Organ, zeigte beim Vergleich der AS-Befunde und GS-Befunde jeweils nach Aufteilung in die genauer definierten Schweregrade statistisch signifikante Unterschiede (Logrank $p = 0,0059$ [AS] und $p = 0,0114$ [GS]). Hier waren

insbesondere die Transplantatüberlebensraten bei Empfängern von Nieren mit schwerem AS-Befund bzw. mäßig/schwerem GS-Befund meist niedriger. Die Cox-Regressionsanalyse fand einen statistisch signifikanten Einfluss von GS in Prozent auf das Transplantatüberleben, mit und ohne Zensur mit funktionierendem Organ verstorbener Empfänger. Die HR ausgehend von GS in Prozent betrug 1,019 beim Transplantatüberleben ($p = 0,005$) und 1,02 beim DCGS ($p = 0,0307$).

Bei Parametern der frühen Transplantatfunktion zeigten Empfänger von Nieren mit unauffälligem IFTA-Befund signifikant häufiger eine sofortige Aufnahme der Transplantatfunktion (IGF) (85,71% vs. 75,5%; $p = 0,0425$) und Empfänger MME-auffälliger Nieren signifikant häufiger DGF (32,26% vs. 15,38%; $p = 0,0191$).

4.2 Diskussion der Methoden

Das Patientenkollektiv der Spender und Empfänger stammt aus 309 monozentrisch durchgeführten Einzelnierentransplantationen mit vorliegendem Nullbiopsiebefund. Doppelnierentransplantationen und kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantationen wurden ausgeschlossen. Da die Durchführung einer Nullbiopsie am Transplantationszentrum Mannheim standardmäßig durchgeführt wird, ist hier nicht von der Selektion eines bestimmten Kollektivs auszugehen. Prätransplantationsbiopsien gehören nicht zum festen Bestandteil des Allokationsverfahrens von Eurotransplant. Dies unterscheidet unser Kollektiv von einer Vielzahl bisheriger Studien, insbesondere der US-amerikanischen. In den USA gelten Ergebnisse von Prätransplantationsbiopsien als einer der Hauptablehnungsgründe von Nierentransplantaten, was zu einem Selektionsbias durch Ausschluss von Nieren mit besonders auffälligem Biopsiebefund führt.^{41, 42} Ein potenzieller Bias ist jedoch auch bei unserem Kollektiv nicht zu umgehen, da es sich ausschließlich um im Vorfeld als transplantabel eingestufte Nieren handelt, wenn auch in der Regel nicht auf Basis histologischer Befunde.

Es wurden postmortale und Lebendnieren spenden untersucht. Der Anteil an Lebendspenden in unserem Kollektiv (70/309; [22,65%]) ist hierbei in etwa vergleichbar mit dem Lebendspendenanteil in ganz Deutschland 2021 (475/1.992; [23,8%]).¹

Die Biopsien der Nieren wurden im Operationssaal während der sogenannten *Back-table*-Präparation durchgeführt, somit unmittelbar vor Beginn der Implantationsoperation am Empfänger. Die klare Benennung des Zeitpunkts der Durchführung ist unverzichtbar, da es ansonsten (insbesondere im Englischsprachigen) aufgrund nicht standardisierter Definitionen der Biopsiebezeichnungen (vorgestellt in Kapitel 1.4) zu Ungereimtheiten kommen kann. So nutzen beispielsweise Naesens et al. in ihrem Review, analog zu dieser Dissertation, den Begriff „*preimplantation biopsy*“ für unmittelbar vor Beginn der Implantationsoperation durchgeführte Biopsien, die Nullbiopsien.⁴² Hopfer et al. hingegen definieren mit „*preimplantation biopsy*“ unmittelbar nach der Organentnahme noch im Spenderkrankenhaus durchgeführte Biopsien, welche in dieser Dissertation als Entnahmabiopsie bezeichnet werden.⁴⁴

Als Biopsietechnik wurden standardmäßig Nierenstanzbiopsien verwendet. Die Vor- und Nachteile der drei zur Verfügung stehenden Biopsietechniken Nierenstanz-, Keil- und Hautstanzbiopsien wurden bereits in Kapitel 1.4 dargestellt. Welche der drei Techniken zu bevorzugen ist, ist bis heute strittig und nicht abschließend geklärt. Die Vergleichbarkeit innerhalb eines untersuchten Patientenkollektivs profitiert jedoch sicherlich davon, wenn einheitlich eine Technik verwendet wird. Unterschiede, wie der potenziell höhere GS-Anteil in Keilbiopsien aufgrund oberflächlicherer Entnahme verglichen mit Nierenstanzbiopsien, kommen somit nicht zum Tragen.⁴⁵ Die in einigen Studien^{47, 65, 71, 80} getätigte Aussage, von Nierenstanzbiopsien ginge ein höheres

Verletzungspotenzial aus, bezieht sich meist auf ein Review von Hopfer et al.⁴⁴ Hier ist jedoch lediglich von einer diesbezüglichen Angst behandelnder Ärzte in Transplantationszentren die Rede, eine Studie die diese Problematik belegt wurde nicht vorgestellt. Duman et al. hingegen fanden in ihrer Untersuchung eine, wenn auch leicht erhöhte, aber geringe Rate meist milder und selbstlimitierender Komplikationen ausgehend von Nierenstanzbiopsien. Sie sehen die Nierenstanzbiopsie daher als sichere diagnostische Methode an.⁸¹

Die an unserem Zentrum verwendete chemische Fixationsmethode als FFPE-Gewebe ist in Anbetracht unserer Verwendungszwecke vorteilhaft gegenüber Gefrierschnitten. Bei Entnahmefiopsien werden aufgrund des Zeitdrucks im Rahmen von Allokationsentscheidungen meist Gefrierschnitte verwendet, da diese schneller verfügbar sind.⁴² In unserem Fall ist die Allokation der Niere nicht von Befunden der Prätransplantationsbiopsie abhängig. Daher können bei uns anstatt von Gefrierschnitten die zwar aufwändigeren, aber in der Darstellung von Pathologien gemeinhin als deutlich überlegen angesehenen FFPE-Gewebeproben standardmäßig verwendet werden.⁴⁷

Bei der Befundung der Nullbiopsien ist unsere Studie in einigen Punkten zu kritisieren. Einerseits ist es vorteilhaft, dass man nicht auf diensthabende Pathologen angewiesen war, sondern die Befundung stets durch fachlich qualifiziertes Personal durchgeführt werden konnte. In einer Studie von Azancot et al. zeigten von Nephropathologen erarbeitete Befunde eine signifikante Assoziation zu Verlaufsparametern der Transplantatempfänger. Ein Zusammenhang, der von hierfür nicht spezialisierten diensthabenden Pathologen nicht reproduziert werden konnte.⁴⁸

Andererseits wechselten bei uns die untersuchenden Pathologen im Laufe der verhältnismäßig langen Studiendauer. Ein Einfluss auf die Bewertung der Pathologien ausgehend von Interoberserver-Variabilität kann somit nicht ausgeschlossen werden. Dass dies auch zwischen qualifizierten Transplantationspathologen auftritt, zeigten Furness et al.⁸²

Vor dem Hintergrund des retrospektiven Studiendesigns ist zu bemängeln, dass im Vorfeld keine Vorgabe eines einheitlichen semiquantitativen Bewertungssystems und somit der Schweregrade gegeben werden konnte. Davon ausgehend lässt sich rückwirkend nicht mehr eruieren, ob sich im Einzelfall bei der Pathologiebewertung bspw. am System der Banff-Klassifikation oder ggf. abweichenden Systemen orientiert wurde.

Eine weitere Schwäche der Studie ist die Befundung im Freitextformat. Hierdurch kam es in einigen Fällen dazu, dass zu einem Kompartiment (bspw. den Gefäßen) keine Angaben gemacht wurden. Dies kann entweder daran liegen, dass das Kompartiment nicht beurteilbar war, dass keine Pathologie gesehen wurde oder die Beschreibung schlicht vergessen wurde. In die Analyse der zugehörigen Pathologie konnte ein derartiger Befund somit nicht einfließen. Hier wäre zukünftig die Verwendung eines standardisierten Befundbogens, bspw. dem auf der Internetpräsenz der DSO⁶⁹, zu empfehlen.

Die fehlende Standardisierbarkeit der Befundung ist somit als eine der Hauptschwächen des retrospektiven Studienformats unserer Studie zu betrachten. Als Stärke des retrospektiven Studiendesigns hingegen ist der lange Beobachtungszeitraum von bis zu 16 Jahren zu zählen. Dies ist neben der bereits frühen Einführung von Nullbiopsien am Universitätsklinikum Mannheim auch der guten Nachverfolgung unserer Transplantatempfänger zu verdanken.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Empfängercharakteristika

Die Nierenempfänger standen zum Zeitpunkt der Nullbiopsieentnahme noch in keiner Form in Kontakt zu dem Spenderorgan. Ein Zusammenhang zwischen Empfängercharakteristika und Ausprägung von Pathologien in der Nullbiopsie sollte somit allenfalls indirekt, durch *Matching* von Spender und Empfänger im Rahmen der Organallokation, entstehen können. Ein Abgleich von Spender- und Empfängercharakteristika findet jedoch, abgesehen von HLA- und Blutgruppenmerkmalen, im Allokationsverfahren nach dem Punktesystem ETKAS nicht statt. Im „Alt für Alt“-Programm hingegen werden alterskorrelierte Nierenallokationen von Spendern und Empfängern mit einem Mindestalter von 65 Jahren durchgeführt.¹⁴ Hier könnten somit ggf. vorliegende Korrelationen zwischen Spendercharakteristika und Pathologie des Spenderorgans, zu Korrelationen zwischen Empfänger und Organ führen. In unserer Studie wurde bei der Auswahl der Patienten nicht zwischen den jeweiligen Allokationsverfahren unterschieden. Auch bei Lebendspenden könnte durch den Versuch ein möglichst passendes Organ zu finden ein *Matching* von Empfänger und Spender stattfinden.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den von uns ausgewählten Empfängercharakteristika und den jeweiligen Ausprägungsformen „auffällig“ und „unauffällig“ der Pathologien konnte in den meisten Fällen nicht beobachtet werden. Lediglich bei den Pathologien IFTA und GS zeigte die Gruppe mit auffälligem Befund ein statistisch signifikant höheres Durchschnittsalter. Für IFTA waren es $54,63 \pm 13,11$ Jahre bei auffälligem versus $49,02 \pm 13,06$ Jahre bei unauffälligem Befund ($p = 0,0004$). Bei GS waren es $53,21 \pm 13,46$ Jahre vs. $49,20 \pm 13,7$ Jahre ($p = 0,0377$). Auch bei allen anderen Pathologien zeigte die Gruppe mit auffälligem Pathologiebefund jeweils ein höheres Durchschnittsalter, verglichen mit Empfängern unauffälliger Nieren. Hier waren die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant. Da ein höheres Alter des Empfängers einen negativen Einfluss auf den Verlauf nach der Transplantation hat, ist dieser Zusammenhang bei der Einschätzung der Korrelationen zwischen Verlaufparametern und Pathologien zu beachten.⁸³

Beim Vergleich weiterer Empfängermerkmale (Dialysezeitraum vor der Transplantation, vorbestehender Diabetes mellitus/arterieller Hypertonus) fand sich bei keiner Pathologie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“. Ein Einfluss auf das Transplantationsergebnis ausgehend von diesen Merkmalen ist somit unwahrscheinlich.

4.3.2 Spendercharakteristika

Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben, steht das Auftreten chronischer Gewebeschäden von Nieren meist in Zusammenhang mit vorbestehenden Vorerkrankungen bzw. Alterungsprozessen. Die Vermutung liegt somit nahe, dass entsprechende Spendercharakteristika auch zu Auffälligkeiten in den Nullbiopsien führen. Unsere Ergebnisse der Korrelation von Pathologie und ausgewählten Spendercharakteristika stützen diese Vermutung: Bei allen von uns untersuchten Pathologien war das Alter der Spendergruppe mit auffälligem Pathologiebefund statistisch signifikant höher (Mittelwert und Median). Es gibt jedoch bei jeder Pathologie jeweils auch jüngere Spender (<30 Jahre) mit auffälligem Befund und ältere Spender (>70 Jahre) mit unauffälligem Befund. Ein direkter Rückschluss auf das Alter des Spenders lässt sich somit nicht ziehen, ein Zusammenhang zwischen Alter des Spenders und dem Auftreten von Pathologien wurde dennoch beobachtet.

Auch das Vorliegen von Vorerkrankungen zeigte einen Zusammenhang: Bei allen Pathologien hatten Spender mit arteriellem Hypertonus in der Anamnese im Vergleich statistisch signifikant häufiger auffällige Befunde. AS war die einzige Pathologie, bei der Spender mit vorbestehendem Diabetes mellitus keinen statistisch signifikanten Unterschied durch gehäuftes Auftreten auffälliger Befunde zeigten. Dennoch waren AS-Befunde bei Spendern mit Diabetes häufiger auffällig als bei Nicht-Diabetikern (89,29% vs. 76,25%; p = 0,1174).

Da sowohl Alter als auch Vorliegen einer Hypertonie Teil der ECD-Definition sind (Definition siehe Kapitel 1.1) ist es nicht verwunderlich, dass auch ECD-Spenden und auffällige Pathologiebefunde korrelieren. ECD-Spenden hatten bei jeder Pathologie statistisch signifikant häufiger auffällige Befunde im Vergleich zu Nicht-ECD-Spenden (SCD-Spender oder Lebendspenden).

Ein höheres Alter⁸⁴, ECD-Spenden⁸⁵, vorbestehende arterielle Hypertonie³¹ und Diabetes mellitus⁸⁶ sind alles Charakteristika des Spenders, bei denen ein negativer Einfluss auf Aspekte des Transplantationserfolgs beim Empfänger in Studien beobachtet wurde. Dass diese Charakteristika in den meisten Fällen eine Assoziation mit den auffälligen Pathologiegruppen zeigten, muss somit bei der Interpretation der Verlaufsdaten der Empfänger auffälliger Nieren Beachtung finden.

Während das Alter eines Organspenders in jedem Fall bekannt sein sollte, stellt sich die Erfassung von Vorerkrankungen ggf. schwieriger dar. Auch wenn die Krankengeschichte eines potenziellen Organspenders bekannt ist, können Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus dennoch im Vorfeld unentdeckt vorgelegen haben. Die Dunkelziffer unentdeckten Bluthochdrucks soll in Deutschland bei fast 30 % der Betroffenen liegen^{87, 88} und nach Schätzungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft gibt es in Deutschland mehr als 2 Millionen unerkannte Diabetiker.⁸⁹ Ein auffälliger Pathologiebefund könnte bei ansonsten blander Anamnese eines jungen Patienten ein Hinweis dafür sein, dass eine solche Vorerkrankung unentdeckt vorgelegen hat. Definitiv abzuleiten ist dies allerdings nicht, da neben Alter und Vorerkrankungen in dieser Studie nicht erfasste Faktoren, wie Genetik oder Umweltfaktoren, zu Gewebebeschäden führen könnten.

Beim Vergleich der Gruppen postmortaler Spender mit Lebendspendern fand sich lediglich bei AH ein statistisch signifikanter Unterschied: Nieren von postmortalen Spendern zeigten häufiger auffällige AH-Befunde als die von Lebendspendern (61,31% vs. 37,29%; p = 0,0011). Dies könnte daraus resultieren, dass es sich bei Lebendspendern um Personen handelt, bei denen eine gründliche Gesundheitsprüfung keine bzw. gut eingestellte Vorerkrankungen ergeben hat.²⁶ Bei den anderen Pathologien zeigten die Nieren postmortaler Spender im Verhältnis ebenfalls häufiger auffällige Befunde, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede. Transplantate aus Lebendnieren-spenden zeigen in Studien im Vergleich ein längeres Transplantatüberleben³⁰, dies ist bei der Interpretation des Outcomes AH-auffälliger Nieren zu beachten.

Die Verteilung der auffälligen Pathologiebefunde je nach Todesursache eines postmortalen Spenders zeigte jeweils bei den Pathologien AS, AH und IFTA einen statistisch signifikanten Unterschied. Bei Betrachtung der Verteilungen fällt auf, dass insbesondere Nieren von Spendern, die einen Apoplex (hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall) erlitten haben, häufiger auffällige Pathologiebefunde aufwiesen. Dies erscheint schlüssig, da die Risikofaktoren für das Auftreten eines Apoplex (z.B. Bluthochdruck) denen ähneln, die zu chronischen Gewebebeschäden an Nieren führen.⁹⁰ Ein

Schlaganfall beim Organspender ist Teil der ECD-Definition, was erkennen lässt, dass es sich um ein Charakteristikum handelt, welches mit einem schlechteren Transplantationserfolg assoziiert ist.

Bei keiner der in dieser Studie untersuchten Pathologien fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten auffälliger Befunde und dem letzten Serum-Kreatinin-Wert des Spenders vor der Transplantation. Ein Einfluss auf den Transplantationserfolg der Gruppen ist hierdurch somit nicht zu erwarten.

Zusammenfassend lässt sich zum Zusammenhang des Auftretens auffälliger Befunde und den Spendercharakteristika sagen, dass größtenteils, die theoretisch getroffenen Annahmen an unserem Kollektiv beobachtet werden konnten. Ein höheres Alter und Vorerkrankungen des Spenders führen zu gehäuftem Auftreten chronischer Gewebebeschäden in den Nullbiopsien. Der daraus resultierende Unterschied der Spendergruppen „auffällig“ und „unauffällig“ muss bei der Interpretation der Transplantationsergebnisse im Einzelnen beachtet werden.

4.3.3 Verlaufsparameter

Anhand der in der vorliegenden Studie verwendeten Verlaufsparameter können sowohl Aussagen über den frühen als auch den Langzeit-Transplantationserfolg getroffen werden. Als Marker des Langzeitverlaufs wurden Ereigniszeitanalysen für Patientenüberleben und Transplantatüberleben (mit und ohne Zensur für mit funktionierendem Organ verstorbene Empfänger) nach dem Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Die frühe Transplantatfunktion wurde anhand der Parameter DGF, UE innerhalb der ersten zwei Wochen und IGF untersucht.

Zur detaillierten Beurteilung wurden in den Analysen der Verlaufsparameter, neben den Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“, auch Unterschiede zwischen den weiter unterteilten Schweregraden erfasst.

GS wurde einmal unterteilt in „auffällig“ ($GS > 0\%$) und „unauffällig“ ($GS = 0\%$) analysiert und die „auffälligen“ zusätzlich unterteilt in „leicht“ ($>0\% - 10\% GS$) und „mäßig/schwer“ ($>10\% GS$). Außerdem wurden noch Analysen mit GS in Prozent als kontinuierliche Variable durchgeführt.

Das Patientenüberleben der Empfänger GS-auffälliger Nieren unterschied sich signifikant von den Empfängern GS-unauffälliger Nieren (Logrank: $p = 0,0465$). Die ÜLR der auffälligen Gruppe lagen während des gesamten Untersuchungszeitraums unter denen der Unauffälligen (Abbildung 11 [links]). Das Transplantatüberleben der beiden Gruppen zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied (Logrank: $p = 0,0325$) und auch hier lagen die ÜLR der Empfänger GS-auffälliger Nieren im Vergleich durchgehend niedriger (Abbildung 12 [links]). Das DCGS der beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (Logrank: $p = 0,2499$). Dass das Patienten- und Transplantatüberleben hier in Abhängigkeit von GS signifikante Unterschiede zeigt, die DCGS-Analyse nach GS aber nicht, ist bemerkenswert, da dies nicht mit der theoretischen Annahme kongruent ist, dass GS insbesondere einen Einfluss auf die Transplantatfunktion und weniger auf einen möglichen Tod unabhängig von Transplantatverlust hat. Dies könnte daraus resultieren, dass die Empfänger GS-auffälliger Nieren unter anderem statistisch signifikant älter waren als die Empfänger unauffälliger Nieren ($p = 0,0377$). Die Empfänger GS-auffälliger Nieren könnten somit ggf. bereits eher eines natürlichen Todes bzw. aufgrund anderer Komorbiditäten (jedoch mit funktionierendem Organ) verstorben sein. Dies hätte sowohl auf Patienten- als auch

Transplantatüberleben einen Einfluss, nicht aber auf das Transplantatüberleben in der DCGS-Analyse.

Bei der Cox-Regressionsanalyse nach GS in Prozent und den Ereigniszeitanalysen für weiter unterteilte GS-Schweregrade zeigte das Transplantatüberleben, mit und ohne Zensur mit funktionierendem Organ verstorbener Empfänger, statistisch signifikante Beobachtungen, nicht aber das Patientenüberleben. Die Cox-Analyse konnte zeigen, dass mit steigendem prozentualen Anteil vernarbter Glomeruli auch das Risiko eines Transplantatverlusts anstieg. Die HR der Transplantatüberlebens-Analyse betrug 1,019 (95%-KI [1,006; 1,032]; p = 0,005) und die der DCGS-Analyse 1,02 (95%-KI [1,002; 1,038]; p = 0,0307). Eine HR von 1,019 bedeutet beispielsweise hier, dass wenn der GS-Anteil um einen Prozentpunkt höher ist, das Risiko eines Transplantatverlustes um 1,9% steigt.

Infolge der in dieser Studie gewählten Schwergrade von 0 – 10 % GS als „leicht“ und >10% GS als „mäßig/schwer“ entstanden zwei GS-auffällige Gruppen ähnlicher Größe (n = 54 und 55). Es konnten mit dem bei 10% gewählten Schwellenwert statistisch signifikante Unterschiede für das Transplantatüberleben (unzensiert [p = 0,0006] und DCGS [p = 0,0114]) der Gruppen beobachtet werden. Ab welchem Schwellenwert der GS-Anteil einen relevanten Einfluss auf den Transplantationserfolg haben könnte ist ein vielfach diskutiertes Thema, bleibt aber letztlich unklar. Neben den hier genutzten 10% werden in Studien häufig auch andere Werte zwischen 10 und 20% als Schwellenwert verwendet.^{34, 43, 68, 91} Lopes et al. fanden im Vergleich der Schwellenwerte 5%, 10%, 15% oder 20%, die genaueste Vorhersage der Transplantatfunktion 3 Monate nach Transplantation mit 10% als Schwellenwert.⁵⁵ Da GS mit steigendem Alter zunimmt wäre eine individuelle Schwelle ebenfalls denkbar.⁹² An dieser Stelle sei nochmal betont, dass der GS-Anteil auch von der verwendeten Biopsietechnik bzw. der damit einhergehenden Biopsietiefe abhängen kann: Oberflächlichere Keilbiopsien beispielsweise, tendieren dazu den GS-Anteil im Vergleich zu Nierenstanzbiopsien zu überschätzen, da Sklerosierung prädominant in den subkapsulären Regionen auftritt.⁴⁵ In der vorliegenden Studie fällt bei genauer Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven des Transplantatüberlebens der Gruppen (Abbildung 12 und 13 [rechts]) auf, dass während die Kurvenverläufe von „unauffällig“ und „leicht“ sehr ähnlich sind, insbesondere die Gruppe „mäßig/schwer“ (also >10% GS) meist niedrigere ÜLR aufweist. Lediglich nach ca. 15 Jahren, kurz vor Schluss des Beobachtungszeitraums fiel in der DCGS-Analyse die ÜLR von „unauffällig“ unter die von „mäßig/schwer“. Zu diesem Zeitpunkt war die Anzahl der Patienten unter Risiko in allen drei Gruppen jedoch bereits sehr gering, wodurch die Schwankung der Kurven nur noch von wenigen Patienten beeinflusst wird und die Aussagekraft der Kaplan-Meier-Schätzung nur noch gering ist.

Keiner der Parameter der frühen Transplantatfunktion (DGF, IGF, UE innerhalb der ersten beiden Wochen nach Transplantation) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ausgehend von GS, weder beim Vergleich „unauffällig“ versus „auffällig“ noch nach Schwerograd oder GS in Prozent.

Die bisher behandelten Ergebnisse waren die Ergebnisse der Analysen nach GS durchgeführt nach Ausschluss von Biopsien mit <10 angeschnittenen Glomeruli. Die Ereigniszeitanalysen mit allen verfügbaren Biopsien, also auch solchen mit weniger angeschnittenen Glomeruli, konnten die signifikanten Unterschiede für Patienten- und Transplantatüberleben zwischen den Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ nicht reproduzieren. Dies stützt die Annahme, dass eine geringere Anzahl angeschnittener Glomeruli zur validen Einschätzung der GS nicht ausreichend ist und es somit eher durch nicht repräsentative Selektion innerhalb einer Probe zu einem *Sample Error Bias*

kommen kann. Ob der notwendige *Cut-off* jedoch wie von uns in Anlehnung an Lopes et al. gewählt bei 10 Glomeruli⁵⁵ oder sogar höher, wie in anderen Studien genannt, bei 20⁶⁸ oder 25⁹³ Glomeruli liegt, bleibt unklar.

GS wird als Untersuchungsvariable in einem Großteil der zu Prätransplantationsbiopsien durchgeführten Studien verwendet und stellt die zentrale Pathologie der (mutmaßlich) ersten veröffentlichten Studie zu Nullbiopsien von Gaber et al. aus dem Jahre 1995 dar. Hier wurde gehäuftes Auftreten von DGF und ein verminderter Transplantatüberleben bei einem GS-Anteil von >20% beobachtet.⁴³ Ausgehend von dieser einzelnen Studie sei es gehäuft zu der Empfehlung gekommen Prätransplantationsbiopsien durchzuführen und Nieren mit einer GS-Anteil >20% zu verwerfen.⁹⁴ Dass ausgehend von einer einzelnen auffälligen Pathologie jedoch nicht das Verwerfen eines Transplantats gerechtfertigt werden sollte, wurde bereits in einigen Studien angemerkt.^{53, 95, 96} Außerdem sind die Ergebnisse von Studien, welche das Transplantationsergebnis in Abhängigkeit von GS untersucht haben uneinheitlich.

Zu dieser Erkenntnis kamen auch Wang et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 47 einbezogenen Studien.⁶⁵ In den Studien wurden verschiedene Biopsieformen (Entnahme-, Reperfusions-, und Nullbiopsien), Biopsietechniken (Nierenstanz- und Keilbiopsien) und Fixierungsmethoden verwendet. 18 dieser Studien untersuchten Assoziationen zwischen GS und Outcome-Parametern. Von 14 den Einfluss auf Transplantatverlust untersuchenden Studien fanden sieben eine Assoziation ausgehend von GS und sieben andere wiederum nicht. In sieben der vorgestellten Studien wurde die Assoziation zwischen DGF und GS untersucht: Lediglich die bereits erwähnte Studie von Gaber et al.⁴³ konnte einen Zusammenhang beobachten, sechs weitere fanden, so wie die vorliegende Studie, keinen Einfluss von GS auf DGF. Die Transplantatfunktion in Abhängigkeit von GS wurde in acht der Studien untersucht und auch hier zeigen sich heterogene Ergebnisse: Vier Studien beobachteten verschlechterte Transplantatfunktion bei steigendem GS-Anteil und vier weiteren Studien nicht.

Von den in der Übersichtsarbeit vorgestellten Studien bezüglich GS verwendete nur eine so wie wir Nullbiopsien, welche ausschließlich als Nierenstanzbiopsien und unter Verwendung von FFPE-Gewebe durchgeführt wurden. Diese Studie von Koppelstaetter et al. aus Innsbruck analysierte an 54 Transplantatempfängern den Einfluss von GS auf die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) ein Jahr nach der Transplantation.⁹⁷ Ein statistisch signifikanter Einfluss wurde nicht beobachtet. Der gewählte Outcome-Parameter lässt sich nur schlecht mit denen in der vorliegenden Studie, für einen längeren Zeitraum ausgelegten Analysen, vergleichen und auch beim Patientenkollektiv gab es Unterschiede. Es handelte sich ausschließlich um postmortale Nierenspenden und es wurde keine zur Inklusion in die Studie notwendige Mindestmenge angeschnittener Glomeruli angegeben. Sowohl der Mittelwert von GS in Prozent (1,49% vs. 8,17%) als auch das Durchschnittsalter unserer Spender (46,33 Jahre vs. 52,47 Jahre) waren höher (verglichen mit unserer Gruppe mit mindestens 10 angeschnittenen Glomeruli; n = 209).

Ein Vorteil von GS zur Einschätzung der Qualität eines Spenderorgans ist, dass die Beurteilung im Vergleich zu anderen Pathologien verhältnismäßig einfach ist und daher ggf. auch von nicht auf Nephropathologie spezialisierten Pathologen durchgeführt werden kann.⁵⁷ Da bei der Auswertung aber eben nicht nur GS relevant ist, empfiehlt sich um die Interobserver-Variabilität möglichst gering zu halten die regelhafte Durchführung durch erfahrene Nephropathologen.⁴⁸

AS ist eine häufig in Studien zu Null- bzw. Prätransplantationsbiopsien verwendete Pathologie. Da AS in Form einer intimalen Fibroelastose zur Einengung des Gefäßlumens führt, besteht neben der bei uns verwendeten semiquantitativen Einordnung in unterschiedliche Schweregrade die Möglichkeit das Ausmaß von AS als Messung anzugeben, beispielsweise als Wand-Lumen-Quotient oder Intima-Media-Quotient.⁴⁴ Dies sei objektiver, da so die möglicherweise stärker vom Untersucher abhängige subjektive Einordnung in Gruppen entfällt. Lopes et al. konnten allerdings keinen Vorteil morphometrischer Methoden gegenüber semiquantitativen Verfahren, in diesem Fall nach Banff-Kriterien, erkennen.⁵⁵ Sie haben den *Donor Chronic Damage Score* entwickelt, welcher basierend auf GS, fibröser Intimaverbreiterung (\triangleq AS) und interstitieller Fibrose prädiktiv für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 3 Monate nach Transplantation und das DCGS sein soll. Außerdem fanden sie ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von DGF ausgehend von fibröser Intimaverbreiterung und Glomerulosklerose.

In unserem Kollektiv gab es mit 208 auffälligen AS-Befunden deutlich mehr auffällige als unauffällige Befunde (n = 60). Ein statistisch signifikanter Unterschied in den jeweiligen Ereigniszeitanalysen der beiden Gruppen wurde nicht festgestellt (Logrank: p = 0,5860 [Patientenüberleben]; p = 0,6503 [Transplantatüberleben]; p = 0,8099 [DCGS]). Der ähnliche Verlauf und das Kreuzen der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildungen 14 - 16 [jeweils links]) veranschaulicht den fehlenden Unterschied der Überlebensraten. Nach Unterteilung in AS-Schweregrade hingegen zeigte die DCGS-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,0059). Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 16 [rechts]) fällt auf, dass insbesondere die Gruppe mit dem schwersten Schweregrad unter den anderen Kurven liegt, welche jeweils eher ähnlich verlaufen und sich mehrmals kreuzen. Die Gruppengröße des Schweregrads „schwer“ war mit nur 11 Empfängern verhältnismäßig klein. Die mittleren Überlebenszeiten der Gruppen (nach DCGS) wurden in absteigender Reihenfolge von der Gruppe „unauffällig“ (4363 Tage) über „leicht“ (4207 Tage) zu „mäßig“ (3533 Tage) und schließlich „schwer“ (1323 Tage) kürzer. Bei der Interpretation der mittleren Überlebenszeiten nach dem Kaplan-Meier-Verfahren ist jedoch Vorsicht geboten, da sie stärker vom Zensierungsmuster abhängig sind als beispielsweise die mediane Überlebenszeit.⁹⁸ Diese konnte hier jedoch nicht für jede Gruppe angegeben werden. Patienten- und Transplantatüberleben der AS-Schweregrade zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (p = 0,8452; p = 0,1879).

Keine der Analysen von Parametern der frühen Transplantatfunktion in Abhängigkeit von AS fand einen statistisch signifikanten Unterschied. Das Auftreten von DGF war in der Gruppe auffälliger AS-Befunde unmerklich häufiger als in der Gruppe unauffälliger (18,27% vs. 16,67%) und während nach Unterteilung in AS-Schweregrade zwar bei der schwersten AS-Ausprägung mit 36,36% im Verhältnis am häufigsten DGF auftrat, war auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (p = 0,5186).

Der Beobachtungszeitraum des Studienkollektivs ist im Vergleich zu einem Großteil der Studien sehr lang. Spätere Beobachtungen stützen sich jedoch mit der Zeit auf immer weniger Patienten unter Risiko (engl., *patients-at-risk*), da Patienten wegen Zensur oder Auftreten eines Ereignisses wegfallen. Betrachtet man allerdings die Kurvenverläufe der Ereigniszeitanalysen von AS (auffällig vs. unauffällig; Abbildung 14 – 16 [links]), sieht man, dass sich diese bereits zu früheren Untersuchungszeiträumen (<5 Jahre post transplantationem) mehrmals kreuzen bzw. eng beieinander verlaufen. Dass bei einem kürzer gewählten Beobachtungszeitraum ein Unterschied

zwischen den Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ beobachtet worden wäre, scheint somit unwahrscheinlich.

Die bisherigen Studienergebnisse zu AS in Prätransplantationsbiopsien sind wie auch schon bei GS uneinheitlich: In einer multivariaten Analyse von Bosmans et al. war bei einem Kollektiv von 41 Empfängern postmortaler Nierenspenden fibröse Intimaverbreiterung (\triangleq AS) die Hauptdeterminante einer verschlechterten Transplantatfunktion 18 Monate post transplantationem, mehr noch als das Alter des Organspenders.⁹⁹ In einer dazugehörigen Folgestudie mit Follow-Up von bis zu 7 Jahren nach Transplantation konnte eine anhaltend verminderte Transplantatfunktion der Nieren mit Intimaverbreiterung beobachtet werden.¹⁰⁰ Cockfield et al. untersuchten den prognostischen Nutzen von Reperfusionsbiopsien an 541 Empfängern postmortaler Nierenspenden.⁴⁹ Auch hier ging fibröse Intimaverbreiterung in multivariater Analyse mit verminderter Transplantatfunktion einher, in diesem Fall 6 Monate post transplantationem. Eine Assoziation zu DGF und DCGS wurde hingegen nicht beobachtet. Die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie könnte eingeschränkt sein, da es sich um Reperfusionsbiopsien handelte, 89,1% der Biopsien Keilbiopsien waren und sowohl das mediane Spenderalter mit 36 Jahren (vs. 54 Jahre in unserer AS-Gruppe [n = 268]) als auch das Empfängeralter mit 45,8 Jahren (vs. 54 Jahre) erheblich niedriger war als bei uns. Sofue et al. fokussierten sich in ihrer Studie auf den Einfluss von AS bei Lebendnierenspenden. An einem Kollektiv von 75 Empfängern konnten sie keinen Einfluss auf Transplantatüberleben, Patientenüberleben oder das Auftreten von Komplikationen ausgehend von AS in den Lebendnierenspenden beobachten. Die Transplantatfunktion hingegen war bei Empfängern AS-auffälliger Nieren in multivariater Analyse ein Jahr nach der Transplantation verschlechtert (Relatives Risiko (RR) 5,14; verschlechtert wurde definiert als eine eGFR < 40 ml/min/1.73 m²).¹⁰¹

Es fällt auf, dass in den obengenannten Studien jeweils ein Einfluss von AS auf die Transplantatfunktion beobachtet wurde, bei Analyse der härteren Endpunkte Transplantat- und Patientenüberleben jedoch nicht. Diese Analysen zeigten bei uns ebenfalls, bis auf die DCGS-Analyse von AS nach Schweregrad-Unterteilung, keinen Zusammenhang mit AS.

Karpinski et al. untersuchten den Behandlungserfolg bei Empfängern mit Nieren von „Hochrisiko“-Spendingern (≥ 60 Jahre, Bluthochdruck und/oder Gefäßerkrankung).¹⁰² In diesem Kollektiv fanden sie bei der Gruppe mit schwerster Ausprägung vaskulärer Läsionen (AS und AH in dieser Studie zusammengefasst) eine Assoziation mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten ein Jahr nach der Transplantation und vermehrtem Auftreten von DGF. DGF war in dieser Studie als inadäquates Absinken des Serum-Kreatinin-Spiegels (<10%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Transplantation definiert. Diese Studie ist nicht die einzige in der AS und AH als ein Parameter zusammengefasst wurden und so haben Wang et al. in ihrer systematischen Übersichtsarbeit die Ergebnisse aus 14 Studien zu AS und AH gemeinsam dargestellt.⁶⁵ Von acht Studien, welche Transplantatüberleben als Outcome-Parameter nutzten, fanden fünf eine Assoziation zwischen vaskulärer Läsion in der Biopsie und dem Transplantatüberleben. Das Auftreten von DGF war in drei der Studien mit vaskulären Läsionen assoziiert. Für die Transplantatfunktion fanden sieben eine Assoziation zu vaskulären Läsionen und vier nicht.

Die vaskuläre Läsion AH wurde von uns ebenfalls analysiert. AH ist eine im Gegensatz zu AS nicht die Arterien, sondern Arteriolen betreffende Einlagerung von eosinophilem

hyalinem Material in der Gefäßwand. AH gilt als charakteristischste Läsion von Calcineurin-Inhibitor-Toxizität, einer häufigen Komplikation der post transplantationem notwendigen immunsuppressiven Therapie.¹⁰³ Eine Erhebung des AH-Status vor der Transplantation könnte somit bei der Interpretation später im Therapieverlauf durchgeführter Biopsien behilflich sein bei der Frage, ob das Vorliegen von AH ggf. de novo infolge der Therapie aufgetreten ist oder bereits vor der Transplantation vorhanden war.

Ein großer prognostischer Nutzen ausgehend von AH bezüglich des Transplantationserfolges lässt sich aus den Ergebnissen jedoch nicht ableiten: Die Ereigniszeitanalysen der Pathologie AH zeigten weder beim Vergleich der Gruppen auffällig und unauffällig (Logrank: $p = 0,3104$ [Patientenüberleben]; $p = 0,4952$ [Transplantatüberleben]; $p = 0,8473$ [DCGS]), noch bei den weiter nach Schweregrad unterteilten Gruppen statistisch signifikante Unterschiede (Logrank: $p = 0,1557$ [Patientenüberleben]; $p = 0,5773$ [Transplantatüberleben]; $p = 0,4414$ [DCGS]). Dies spiegelt sich auch im Verlauf der jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven wider (Abbildungen 17 - 19). Die ÜLR der „Auffälligen“ liegen zwar gehäuft unter denen der „Unauffälligen“, ein klarer Trend ist hier jedoch nicht zu erkennen. Der Vergleich der Gruppen in Bezug auf Parameter der frühen Transplantatfunktion ergab ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Empfänger AH-auffälliger Nieren hatten zwar häufiger eine DGF als Empfänger unauffälliger Nieren (20,14% vs. 14,91%), statistisch signifikant war dieser Unterschied aber nicht ($p = 0,2761$).

Somit zeigte keiner der in dieser Studie verwendeten Verlaufsparameter Unterschiede in Abhängigkeit von AH. Eine mögliche Ursache dafür, dass keine Unterschiede festgestellt werden konnten, könnte sein, dass in dem Studienkollektiv die unauffälligen AH-Befunde unterrepräsentiert waren: Mit 114 unauffälligen AH-Befunden (44,19%) gegenüber 144 auffälligen (55,81%) gab es sogar weniger unauffällige als auffällige Befunde. Dies unterscheidet die Patienten der vorliegenden Studie von manch anderen Studienkollektiven.^{33, 104, 105} In 51 Fällen wurde oder konnte nicht über den Zustand der Arteriolen berichtet werden. Möglicherweise lag hier in einigen Fällen ein unauffälliger Befund der Arteriolen vor und es wurde bei fehlender Pathologie verzichtet davon zu berichten, retrospektiv lässt sich hier jedoch nur mutmaßen.

Während einige Studien ebenfalls keinen Einfluss von AH auf den Transplantationserfolg^{33, 70, 97} beobachten konnten, wurde in anderen durchaus ein Effekt festgestellt: Die bereits bei AS vorgestellte Studie von Cockfield et al. zu Reperfusionsbiopsien fand für AH statistisch signifikante Zusammenhänge mit vermehrtem Auftreten von DGF und erhöhtem Risiko eines Transplantatverlusts.⁴⁹ Goumenos et al. zeigten eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von AH und der frühen Transplantatfunktion 3 Monate post transplantationem.¹⁰⁵ Wazna et al. inkludierten in einer prospektiven Studie ausschließlich Transplantatempfänger mit Nullbiopsiebefunden, deren Transplantatfunktion 3 Monate nach der Transplantation zufriedenstellend war (Serum-Kreatinin zwischen 1 und 2 mg/dl).¹⁰⁶ Die Transplantatfunktion 24 Monate post transplantationem war bei Vorliegen von AH signifikant verschlechtert. Trotz ausreichender früher Transplantatfunktion blieb eine Beeinflussung der späteren Funktion somit nicht aus. Sowohl das Durchschnittsalter der Empfänger (43,9 vs. 52,87 Jahre) als auch der Spender (43,3 vs. 54,29 Jahre) war in unserem AH-Untersuchungskollektiv ($n = 258$) höher, was die Vergleichbarkeit ggf. einschränkt. In einer Studie von Matignon et al. lag der Fokus auf dem Auftreten von DGF bei 172 Empfängern postmortaler Nierenspenden, an denen Keilbiopsien durchgeführt wurden.¹⁰⁴ Sie fanden in univariater Analyse AH und arterielle Intimalfibrose (\triangleq AS) mit DGF assoziiert. In multivariater

Analyse hingegen korrelierte von den histologischen Parametern nur noch AH signifikant mit DGF. Unpassend zu diesen Studienerkenntnissen ist, dass während der Anteil AH-auffälliger Befunde bei uns höher war als bei Matignon et al. (55,81% vs. 32,56%), war das Auftreten von DGF in unserem gesamten AH-Untersuchungskollektiv seltener (17,91% vs. 32%). Pokorna et al. untersuchten den Transplantationserfolg von 290 Empfängern in Abhängigkeit von Arteriolosklerosebefunden (\triangleq AH) aus Reperfusionsbiopsien.¹⁰⁷ Nach Unterteilung in drei Arteriolosklerose-Schweregrade fanden sie bei der Gruppe mit schwerem Arteriolosklerosebefund eine signifikant geringere Transplantatfunktion und eine geringere Transplantat-ÜLR nach 4 Jahren. Aus der Beschreibung der Methodik der Studie geht jedoch nicht eindeutig hervor, ob in dieser Studie Arteriolosklerose synonym zu AH verwendet wurde (siehe Kapitel 2.3.3) oder hier der Begriff allgemein für vaskuläre Läsionen galt.

Ob man nun AH und AS einzeln oder als einen gemeinsamen Parameter, bspw. „vaskuläre Läsion“, auswerten sollte, lässt sich aus der vorliegenden Studie nicht schließen. Bis auf die DCGS-Analyse von AS unterteilt nach Schweregrad zeigte sich bei keinem der Verlaufsparameter ein statistisch signifikanter Unterschied je nach Vorhandensein von AS oder AH und das obwohl in unserer Studie Nierenstanzbiopsien verwendet wurden. Diese gelten gegenüber anderen Biopsietechniken in der Erfassung vaskulärer Pathologien als überlegen.⁴⁴

Die Pathologie IFTA setzt sich aus zwei das Interstitium betreffenden, lichtmikroskopisch erkennbaren Schädigungen zusammen, der interstitiellen Fibrose (IF) und der tubulären Atrophie (TA). In der Banff-Klassifikation für Prätransplantationsbiopsien werden die beiden Parameter separat bewertet.⁶¹ Snoeijns et al. fanden jedoch eine verbesserte Interobserver-Übereinstimmung bei kombinierter Verwendung.¹⁰⁸

Bei IFTA zeigte der Vergleich des Transplantatüberlebens zwischen den Gruppen „auffällig“ und „unauffällig“ einen statistisch signifikanten Unterschied (Logrank: $p = 0,0354$). Die Transplantatüberlebensraten der Gruppe auffälliger IFTA-Befunde lagen hier über den gesamten Untersuchungszeitraum unter denen der unauffälligen Gruppe (Abbildung 21 [links]). Dies zeigt sich auch an der kürzeren medianen Transplantatüberlebenszeit der Empfänger IFTA-auffälliger Nieren mit 3687 Tagen (95%-KI [2799; 4547]) gegenüber 5319 Tagen (95%-KI [3537; X]; Oberes KI-Limit außerhalb des Beobachtungszeitraums) in der unauffälligen Gruppe.

Auch beim Patientenüberleben und dem DCGS lagen die ÜLR der auffälligen Gruppe die meiste Zeit unterhalb der Unauffälligen (bei DCGS nach 14 Jahren nicht mehr), hier fand sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (Logrank: $p = 0,1054$ [Patientenüberleben]; $p = 0,1768$ [DCGS]). Die Ereigniszeitanalysen nach Aufteilung in die detaillierten IFTA-Schweregrade ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Logrank: $p = 0,1252$ [Patientenüberleben]; $p = 0,3195$ [Transplantatüberleben]; $p = 0,3941$ [DCGS]).

Empfänger von Nieren mit unauffälligem IFTA-Befund zeigten im Verhältnis statistisch signifikant häufiger eine sofortige Aufnahme der Transplantatfunktion (IGF) als Empfänger IFTA-auffälliger Nieren (85,71% vs. 75,5%; $p = 0,0425$). Empfänger IFTA-auffälliger Nieren zeigten auch häufiger DGF bzw. ein UE innerhalb der ersten beiden Wochen nach der Transplantation, statistisch signifikant waren die Unterschiede hier jedoch nicht. Auch nach Unterteilung in Schweregrade fanden sich keine signifikanten Unterschiede der frühen Transplantatfunktion.

Das Vorliegen von IFTA gilt als ein valider Indikator für eine verschlechterte Nierenfunktion, auch abseits der Transplantationsmedizin.^{44, 76} Dennoch konnten einige der Studien zu Spendernierenbiopsien, welche Effekte auf den Transplantationserfolg ausgehend von GS oder vaskulären Pathologien beobachten konnten, keine Assoziation zwischen interstitiellen Veränderungen und dem Outcome der Empfänger finden.^{49, 93, 99, 104, 109}

In einer Studie von Arias et al. wurde das Outcome von 214 Empfängern von Nieren 129 postmortaler Spender in Abhängigkeit von Keilbiopsieergebnissen untersucht. Voraussetzung war das Vorliegen eines *Follow-Ups* von mindestens einem Jahr. IFTA wurde hier separat als IF und TA ausgewertet. Weitere Biopsieparameter waren GS, AS und AH. Bis auf AS waren alle Pathologien in multivariater Analyse mit erhöhtem Transplantatverlust assoziiert. Die Transplantatfunktion ein, zwei und drei Jahre nach Transplantation war nach Adjustierung für das Spenderalter lediglich für IF und AH signifikant assoziiert. Im Vergleich der Biopsieergebnisse mit unseren zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Keil- und Nierenstanzbiopsien: Während die Anzahl angeschnittener Glomeruli bei uns im Gesamtkollektiv bei durchschnittlich $14,32 \pm 8,58$ lag, waren es bei ihnen mit durchschnittlich $80,9 \pm 42$ sehr viel mehr. Abweichungen in Methodik und Patientencharakteristika, wie höheres Spenderalter (54,41 vs. 42,2) und Empfängeralter (52,77 vs. 47,7) in unserem Kollektiv, schränken die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ggf. zusätzlich ein.

In einer prospektiven Studie von De Vusser et al. wurden 548 Keilbiopsien nach Banff-Kriterien ausgewertet, IF und TA wurden somit separat beschrieben.³³ Ihre Analysen zeigten eine signifikante Assoziation der Pathologien IF, TA und GS mit dem DCGS. Die mittlere Beobachtungszeit der Studie war mit 6,7 Jahren im Verhältnis sehr lang und mit der vorliegenden Studie vergleichbar (6,87 Jahre). Erneut waren die Spender in unserem Gesamtkollektiv durchschnittlich älter (54,41 vs. 43,16 Jahre). Bei De Vusser et al. waren es hauptsächlich postmortale Spenden (99,2%) und ein großer Anteil waren Spender nach Herztod (59,5%), welche in der vorliegenden Studie nicht vorkommen.

Randhawa et al. fanden in einer Untersuchung mit marginalen Spenderorganen in univariater Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion 6 Monate nach der Transplantation und dem Vorliegen interstitieller Fibrose.⁵¹ Nach Adjustierung für das Empfängeralter war der Effekt jedoch nicht mehr signifikant. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie, korrelierte in diesem Kollektiv ebenfalls das Vorliegen der interstitiellen Veränderungen mit einem höheren Empfängeralter. Dass die von uns beobachteten Zusammenhänge zwischen IFTA und Verlaufparametern nach Adjustierung für das Empfängeralter ebenfalls an Signifikanz verlieren könnten, ist nicht ausgeschlossen.

Die Pathologie MME wurde in Studien zu Spendernierenbiopsien sehr viel seltener untersucht als die anderen bisher vorgestellten Läsionen. Da es im Vergleich eine eher sporadisch auftretende Pathologie ist, besteht insbesondere bei kleinen Studienpopulationen die Gefahr, dass die Fallzahl für aussagekräftige Analysen zu gering ist. Im vorliegenden Studienkollektiv wurde in 278 Fällen die Morphologie der Glomeruli samt der mesangialen Matrix beschrieben. Hiervon lag in 31 Fällen eine auffällige Verbreiterung der Matrix vor (11,15%). In einer Studie von Kahu et al. als Beispiel, zeigte sich in 481 Keilbiopsien lediglich zwei-mal MME. Weiterführende statistische Analysen wurden von ihnen aufgrund zu geringer Fallzahl nicht durchgeführt.

MME zeigte bei den Verlaufsparametern lediglich für DGF statistisch signifikante Unterschiede: Keine der Ereigniszeitanalysen zu MME fand einen statistisch signifikanten Unterschied (Logrank: $p = 0,8263$ [Patientenüberleben]; $p = 0,7872$ [Transplantatüberleben]; $p = 0,9515$ [DCGS]). Dies indizieren auch die sehr ähnlich verlaufenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildungen 23 – 25).

Empfänger MME-auffälliger Nieren hatten im Verhältnis statistisch signifikant häufiger DGF (32,26% vs. 15,38%; $p = 0,0191$). Die anderen Parameter der frühen Transplantatfunktion zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Aussagekräftige Studien zu Spendernierenbiopsien mit MME als einzeln analysierte Pathologie, abseits von Kombinationen in einem Score, sind in der Literatur kaum zu finden.^{65, 66} Neben der bereits erwähnten Studie mit zu geringer Fallzahl von Kahu et al.¹¹⁰ hatten auch Snoeijs et al. MME in ihrer Biopsiebefundung beachtet, aber keine der 52 untersuchten Biopsien wies MME auf.⁵⁴ Sulikowski et al. geben zwar an, in ihrer Studie bei der Biopsiebefundung MME berücksichtigt zu haben, Analyseergebnisse hierzu werden jedoch nicht vorgestellt.¹¹¹

Von 130 Spendernierenbiopsien der Studie von Trailin et al. zeigten 10,9% auffällige MME-Befunde. Das Vorliegen von MME war bei ihnen nicht mit dem Transplantatüberleben assoziiert.¹¹² In der Studie von Kreepala et al. konnte, anders als in der vorliegenden Studie, keine Assoziation zwischen MME und dem Auftreten von DGF beobachtet werden.¹¹³ Die frühe Transplantatfunktion blieb ebenfalls von MME unbeeinflusst. Untersucht wurden 70 Reperfusionsbiopsien postmortaler Nierenspender und die Auswertung orientierte sich an Vorgaben der Banff-Klassifikation. Angaben zur Häufigkeit von MME in den Befunden wurden nicht gemacht und das Transplantatüberleben konnte nicht analysiert werden, da es in dem Kollektiv zu keinem Transplantatverlust kam. Die von Nankivell et al. beobachtete Häufigkeit von MME in Nullbiopsien war mit 6,7% geringer als in der vorliegenden Studie (11,15%).¹¹⁴ Von ihnen untersucht wurden die histologischen Veränderungen in regelmäßigen Protokollbiopsien bis zu 10 Jahre nach Transplantation. Das Ausmaß von MME nach Banff-Klassifikationskriterien stieg im Untersuchungskollektiv signifikant an. Eine Assoziation zwischen MME und Outcome-Parametern wurde nicht beobachtet.

Ortiz et al. haben ebenfalls die histologischen Veränderungen zwischen Spendernierenbiopsien und Protokollbiopsien, sechs Monate nach der Transplantation, untersucht und in Korrelation mit klinischen Parametern gesetzt.¹¹⁵ Sie fanden eine signifikante Zunahme der MME-Befunde in den Protokollbiopsien nach 6 Monaten und beobachteten eine Assoziation zwischen MME und erhöhten Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegeln. Der Einfluss von MME auf weitere Outcome-Parameter ist nicht dargestellt. In einer Studie von Lehtonen et al. wurde in 19,6% der untersuchten Reperfusionsbiopsien ($n = 128$) MME festgestellt, doch auch hier wurde MME nicht als einzelne Pathologie in Relation mit Verlaufsparametern gesetzt.¹¹⁶

Der Stellenwert von MME in Nullbiopsien bleibt somit unklar. Aufgrund der in der vorliegenden Studie beobachteten Assoziation zwischen MME und DGF sind wir der Meinung, dass MME bei zukünftigen Studien zu Prätransplantationsbiopsien nicht außer Acht gelassen werden sollte. Eine ausreichende Größe der Studienpopulation ist hierbei jedoch obligat.

Die bisher vorgestellten Studienergebnisse haben den Fokus auf Einflüsse einzelner Pathologien gelegt. Eine weitere Option ist die Verwendung von Scoring-Systemen. Da sich bisher keine der Pathologien als alleiniger Prädiktor durchsetzen konnte

wurden von mehreren Autoren Kombinationen verschiedener Pathologien vorgeschlagen, um den prognostischen Wert von Nullbiopsieergebnissen zu erhöhen.^{34, 54-56, 62} Da diese Scores meist an vordefinierte Auswertungskriterien gekoppelt sind (bspw. Banff-Klassifikationskriterien) ist die Anwendbarkeit auf Biopsiebefunde der vorliegenden Studie eingeschränkt.

Ein prominentes Beispiel eines histologischen Scores ist der *Maryland Aggregate Pathology Index* (MAPI)-Score zur Einschätzung des 5-Jahres-Transplantatüberlebens.³⁴ Munivenkatappa et al. fanden an 259 Keilbiopsien postmortaler Nierenspenden zunächst in univariater Analyse eine Assoziation zwischen erhöhtem Transplantatverlust und den Pathologien AH, GS $\geq 15\%$, arteriellem Wand-Lumen-Quotient $\geq 0,5$ und dem Vorliegen von Fibrose in Form von Vernarbung oder periglomerulärer Fibrose. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde der MAPI-Score entwickelt und dieser in multivariater Analyse mit weiteren klinischen Variablen an einer Validierungskohorte von 112 Empfängern bestätigt. Der genaue Zeitpunkt der Biopsieentnahme wurde nicht angegeben, es ist somit unklar, ob es sich um Entnahm- oder Nullbiopsien handelte. Ein großer Unterschied zwischen ihrer Kohorte und der der vorliegenden Studien ist die im Durchschnitt bei ihnen mehr als doppelt so lange kalte Ischämiezeit (33 vs. 12,88 Stunden). Der MAPI-Score wurde auch in Folgestudien validiert.¹¹⁷

Neben der Gewinnung prognostischer Informationen gibt es weitere Anwendungsmöglichkeiten von Scores, bspw. als Werkzeug bei Allokationsentscheidungen: Bereits 1999 stellten Remuzzi et al. einen histologischen Score vor, auf dessen Basis entschieden werden sollte, ob die Nieren ausgewählter Spender zur Einzelnierentransplantation, nur als Doppelnierentransplantation oder sogar gar nicht zur Transplantation geeignet sind.⁶² Bis auf MME fanden hier alle von uns untersuchten Pathologien Anwendung.

4.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend fügen sich die vorliegenden Studienergebnisse im Wesentlichen in bisher in der Literatur beobachtete Erkenntnisse über Prätransplantationsbiopsien ein. Wir sehen unsere Forschungsfrage, ob Nullbiopsien einen prädiktiven Wert für den Transplantationserfolg von Nierentransplantatempfängern haben, bestätigt. Ein einzelner histologischer Parameter, der auf alle Verlaufsparameter einen detektierbaren Einfluss zeigt, hat sich jedoch auch in unserer Untersuchung nicht herauskristallisiert. Bis auf AH, wurde bei jeder der untersuchten Pathologien ein Zusammenhang mit mindestens einem der Verlaufsparameter, sei es frühe Transplantatfunktion oder Transplantat-/Patientenüberleben, festgestellt. Mögliche Ursachen dafür, dass kein Effekt ausgehend von AH beobachtet werden konnte, sind, dass AH-unauffällige Befunde ggf. unterrepräsentiert waren oder die gewählten Studienendpunkte zu hart gewählt waren. Bei weichereren Endpunkten, wie der langfristigen Transplantatfunktion anstatt des Überlebens hätte man eventuell eher einen Effekt beobachten können.

Als ein Grund für die bisher sehr uneindeutige Studienlage zu Prätransplantationsbiopsien ist die heterogene Methodik der Studien zu nennen. Aspekte wie unterschiedliche Biopsietechniken, Zeitpunkt der Biopsieentnahme, Fixierungsmethoden, Qualifikation der Pathologen, Befundungskriterien und auch Selektion des Patientenkollektivs schränken die Vergleichbarkeit der Studien ein. Hier sollte man sich für zukünftige Studien auf Standardverfahren einigen.

Die in der vorliegenden Studie beobachteten Assoziationen zu Verlaufsparametern müssen vor dem Hintergrund des älteren und meist häufiger mit Diabetes/Hypertonus vorerkrankten Kollektivs der Spender mit auffälligen Pathologiebefunden betrachtet

werden. Hier könnte in weiterführenden Forschungsarbeiten der Einfluss von Störvariablen in multivariaten Analyseverfahren untersucht werden. Auch die Anwendbarkeit bestehender histologischer Scores oder die Erstellung eines eigenen Scores basierend auf unserem Untersuchungskollektiv könnte in nachfolgenden Arbeiten interessant sein.

Obwohl die Studienergebnisse auf einen prädiktiven Wert schließen lassen, sollte man den prognostischen Nutzen von Nullbiopsien auch nicht überschätzen. Der Annahme, dass keine einzelnen Läsionen zur Ablehnung eines Transplantats führen sollten, würden wir uns, insbesondere vor dem Hintergrund der heterogenen Studienlage, anschließen. Die Frage, ob eine Niere beim Vorliegen bestimmter Pathologien noch als transplantabel eingeschätzt werden kann, lässt sich auch mit unseren Erkenntnissen nicht beantworten. Insbesondere zu Zeiten des Organmangels muss man sich der Tragweite einer solchen Aussage bewusst sein und es reicht nicht aus den Outcome zwischen mehr oder weniger vorbelasteten Nieren zu vergleichen. Zur Einschätzung ob Nieren mit bestimmten histologischen Merkmalen noch als akzeptabel für eine Transplantation gelten, sollte der Vergleich viel eher zwischen Transplantierten und solchen ohne Transplantation, mit Verbleib an der Dialyse, gezogen werden. Ein Vergleich, bei dem neben Überleben auch andere Faktoren wie Lebensqualität durch Unabhängigkeit von der Dialyse eine Rolle spielen können. Dass ggf. auch die Doppelnerentransplantation eine valide Option bei der Verwendung marginaler Organe darstellen kann, wurde bereits an einem Patientenkollektiv unseres Transplantationszentrums durch Yazdani et al. gezeigt.¹¹⁸

Eine weiterer nützlicher Aspekt von Nullbiopsien ist, dass sie den Ausgangszustand der Spenderniere zum Zeitpunkt der Transplantation darstellen und somit einen Vergleich für im Verlauf durchgeführte Indikations- oder Protokollbiopsien ermöglichen. Dies könnte bei der Einschätzung hilfreich sein, ob chronische Gewebeschäden bereits vor der Transplantation vorgelegen haben oder erst unter der Therapie de novo aufgetreten sind.

Der Nutzen der Informationsgewinnung durch Nullbiopsien sollte stets gegenüber den Risiken abgewogen werden. Prätransplantationsbiopsien gelten zwar als sicher, dennoch sollte ein möglicherweise gehäuftes Auftreten von Komplikationen ausgehend von den Biopsien in Folgestudien weiterhin beobachtet werden. Außerdem sollte es durch die Durchführung von Biopsien bzw. das Abwarten von Biopsiebefunden nicht zu einer Verzögerung des Transplantationsablaufs kommen.

Wir sehen die künftige Rolle der Nullbiopsie vor allem als einen weiteren Faktor, neben vielen, zur Einschätzung der Prognose eines Transplantatempfängers. Während bisweilen bei der Erstellung von Prognosetools oft Wert auf Vereinfachung zur besseren Anwendbarkeit im klinischen Alltag gelegt werden musste, könnten in Zukunft computergestützte Hilfswerkzeuge selbst relevante Patientendaten fortlaufend sammeln und möglichst genaue Prognosen berechnen. Studienergebnisse wie unsere bilden für derartige Hilfsmittel die Grundlage.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Eine Nierentransplantation ist die Behandlungsmethode der Wahl für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Prätransplantationsbiopsie stellt möglicherweise ein Hilfsmittel zur Einschätzung der Prognose eines Transplantatempfängers dar, welches in Deutschland kaum genutzt wird. Am Universitätsklinikum Mannheim werden sogenannte Nullbiopsien der Spenderniere standardmäßig zum Zeitpunkt der Transplantation durchgeführt. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des Transplantationserfolges in Abhängigkeit von Befundergebnissen dieser Biopsien.

In der vorliegenden monozentrischen retrospektiven Studie wurden bei vorliegendem Nullbiopsiebefund die Patientendaten von Nierenspendern und Empfängern aus 309 Einzelnierentransplantation durchgeführt zwischen April 2003 und Mai 2018 analysiert. Das Ende des Beobachtungszeitraums war Dezember 2019. Die frühe Transplantatfunktion wurde anhand des Auftretens von verzögerter Transplantatfunktion (engl., *delayed graft function*, [DGF]), einem unerwünschten Ereignis innerhalb der ersten beiden Wochen und sofortiger Aufnahme der Transplantatfunktion (engl., *immediate graft function*, [IGF]) untersucht. Neben Patienten- und Transplantatüberleben wurde auch das Transplantatüberleben, zensiert für mit funktionierendem Organ verstorbenen Empfänger (engl., *death-censored graft survival*, [DCGS]), analysiert.

Die Nullbiopsien wurden im Rahmen der *Backtable*-Präparation unmittelbar vor Beginn der Implantationsoperation als Nierenstanzbiopsien durchgeführt. Als Fixierungsmethode wurden die Gewebeproben in Formalin fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Die Pathologiebefunde basierten auf lichtmikroskopischer Untersuchung mit verschiedenen Färbemethoden. Die von uns ausgewerteten Pathologien waren Glomerulosklerose (GS), Arteriosklerose (AS), arterioläre Hyalinose (AH), interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IFTA) und mesangiale Matrixexpansion (MME).

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Pathologien und ausgewählten Spender- und Empfängerdaten untersucht. Insbesondere zu den Spendercharakteristika fanden sich signifikante Korrelationen: Spender mit auffälligem Befund zeigten bei jeder der Pathologien ein höheres Durchschnittsalter, einen höheren Anteil an ECD-Spenden und häufiger Vorbelastung durch arterielle Hypertonie. Lediglich AS zeigte keine statistisch signifikante Häufung auffälliger Befunde bei vorbestehendem Diabetes mellitus des Spenders. Insbesondere Spender mit einem Apoplex als Todesursache wiesen häufiger auffällige AS-, AH- oder IFTA-Befunde auf. Beim Vergleich des Spendertyps wurden bei postmortalen Nierenspenden signifikant häufiger auffällige AH-Befunde beobachtet als bei Lebendspenden.

Bei den Empfängergruppen auffälliger GS- oder IFTA-Befunde lag jeweils ein signifikant höheres Durchschnittsalter vor.

Bis auf AH, wurde bei jeder der untersuchten Pathologien ein signifikanter Zusammenhang zu mindestens einem der Verlaufsparameter beobachtet. Neben der Einteilung in „auffällig“ und „unauffällig“, wurden in diesen Analysen noch weiter unterteilte Schweregrade einbezogen. Bei Verwendung der Kaplan-Meier-Methodik zeigten beim Vergleich „auffällig“ gegen „unauffällig“ die Überlebensverteilungen beim Patientenüberleben für GS und beim Transplantatüberleben für GS und IFTA statistisch signifikante Unterschiede. Die Überlebensraten (ÜLR) waren hier in den Gruppen „auffällig“ durchgehend niedriger. Nach Unterteilung in Schweregrade wurden beim Transplantatüberleben für GS und beim DCGS für GS und AS statistisch signifikante

Unterschiede beobachtet. Hier lagen insbesondere die ÜLR der Gruppen „mäßig/schwer“ bei GS bzw. „schwer“ bei AS niedriger als die ÜLR der weniger ausgeprägten Schweregrade. Der Einfluss von GS wurde zusätzlich als prozentualer GS-Anteil in einer Cox-Regressionsanalyse erfasst. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss von GS in Prozent auf das Transplantatüberleben ($HR = 1,019$) und das DCGS ($HR = 1,02$).

Parameter der frühen Transplantatfunktion zeigten einen signifikanten Zusammenhang zu den Pathologien IFTA und MME: Empfänger IFTA-unauffälliger Nieren hatten häufiger IGF und bei Empfängern MME-auffälliger Nieren trat gehäuft DGF auf.

Die Ergebnisse dieser Studie sind insbesondere unter Berücksichtigung des älteren und meist schwerer vorerkrankten Kollektivs der Spender mit auffälligem Pathologiebefund zu betrachten.

Abschließend sehen wir die Studienfrage, ob Ergebnisse aus Nullbiopsiebefunden aus Nierentransplantaten einen prognostischen Wert in Bezug auf den Transplantationserfolg haben können, bestätigt. Die Vergleichbarkeit zu bisher in der Literatur von Prätransplantationsbiopsien veröffentlichten Ergebnissen ist insbesondere durch die heterogene Methodik der Studien und durch die Demographie der Spender (und Empfänger) in der vorliegenden Untersuchung eingeschränkt. In weiterführenden Forschungsarbeiten wäre die Untersuchung des Einflusses von Störvariablen auf die Ergebnisse in multivariaten Analyseverfahren und die Prüfung der Anwendbarkeit von histologischen Scores mit dem Studienkollektiv denkbar.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2021, 2022. <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf>. Abgerufen 18.10.2022.
2. Simmons, RG, Abress, L: Quality-of-life issues for end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 15: 201-208, 1990. 10.1016/s0272-6386(12)80763-3
3. Purnell, TS, Auguste, P, Crews, DC, Lamprea-Montealegre, J, Olufade, T, Greer, R, Ephraim, P, Sheu, J, Kostecki, D, Powe, NR, Rabb, H, Jaar, B, Boulware, LE: Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 62: 953-973, 2013. 10.1053/j.ajkd.2013.03.022
4. Tonelli, M, Wiebe, N, Knoll, G, Bello, A, Browne, S, Jadhav, D, Klarenbach, S, Gill, J: Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*, 11: 2093-2109, 2011. 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
5. Schnuelle, P, Lorenz, D, Trede, M, Van Der Woude, FJ: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*, 9: 2135-2141, 1998. 10.1681/asn.V9112135
6. Transplantationszentrum Mannheim: Postmortale Nierentransplantation. <https://www.umm.de/tpz/nierentransplantation/postmortale-transplantation/>. Abgerufen 19.11.2023.
7. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen: Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse, 2020. <https://www.qba.de/beschluesse/4568/>. Abgerufen 13.01.2022.
8. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019, 2019. <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht>. Abgerufen 13.01.2022.
9. Eurotransplant International Foundation: Deceased donors used in Germany, median age, by year, by organ used, 2021, Eurotransplant Statistics Report Library. https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors&search_organ=&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=donor+age&search_text=&search_collection=. Abgerufen 18.01.2022.
10. Port, FK, Bragg-Gresham, JL, Metzger, RA, Dykstra, DM, Gillespie, BW, Young, EW, Delmonico, FL, Wynn, JJ, Merion, RM, Wolfe, RA, Held, PJ: Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*, 74: 1281-1286, 2002. 10.1097/00007890-200211150-00014
11. Merion, RM, Ashby, VB, Wolfe, RA, Distant, DA, Hulbert-Shearon, TE, Metzger, RA, Ojo, AO, Port, FK: Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*, 294: 2726-2733, 2005. 10.1001/jama.294.21.2726

12. Matevossian, E, Dorian, A, Aßfalg, V, Thorban, S: Erweiterte Spenderkriterien (ECD) bei allogener Nierentransplantation. *Dialyse aktuell*, 23: 353-358, 2019. 10.1055/a-0973-6138
13. Benck, U, Schnuelle, P, Krüger, B, Nowak, K, Riester, T, Mundt, H, Lutz, N, Jung, M, Birck, R, Krämer, BK, Schmitt, WH: Excellent graft and patient survival after renal transplantation from donors after brain death with acute kidney injury: a case-control study. *Int Urol Nephrol*, 47: 2039-2046, 2015. 10.1007/s11255-015-1127-5
14. Eurotransplant International Foundation: Kidney. <https://www.eurotransplant.org/organs/kidney/>. Abgerufen 25.02.2022.
15. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020, 2020. <https://www.dso.de/organspende/statistiken-berichte/organspende>. Abgerufen 28.10.2021.
16. Deutscher Bundestag: Organspenden: Mehrheit für die Entscheidungslösung, 2020. <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2020/kw03-de-transplantationsgesetz-674682>. Abgerufen 31.01.2022.
17. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Organspende wird reformiert Bundestag beschließt Entscheidungslösung, 2020. <https://www.organspende-info.de/aktuelles/nachrichten/organspende-wird-reformiert-bundestag-beschliesst-entscheidungsloesung.html>. Abgerufen 31.01.2022.
18. Eurotransplant International Foundation: Legislation. <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/legislation/>. Abgerufen 08.02.2022.
19. Eurotransplant International Foundation: Deceased donors used, per million population, by year, by donor country, 2021, Eurotransplant Statistics Report Library. https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=donors+deceased&search_organ=&search_region=&search_period=&search_characteristic=&search_text=1031&search_collection=. Abgerufen 27.01.2022.
20. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation, 2021. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old_files/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvNierenTx20210316.pdf. Abgerufen 16.10.2022.
21. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Aufgaben eines Koordinators für Organspende bei der DSO. https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/Hintergrundtexte%20PDFs/Hintergrund_Aufgaben%20Koordinator.pdf#search=hintergrund. Abgerufen 04.02.2022.
22. Bundesärztekammer: Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG, Fünfte Fortschreibung, 2022. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/RichtlinieIHA_FuenfteFortschreibung.pdf. Abgerufen 16.10.2022.

23. Eurotransplant International Foundation: Eurotransplant Manual Professionals: Chapter 4. Kidneys (ETKAS and ESP), 2021. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H4-Kidney-2021.2-April-2021.pdf>. Abgerufen 08.02.2022.
24. Bundesärztekammer: Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 a) und b) TPG betreffend die Anforderungen an die im Zusammenhang mit einer Organentnahme zum Schutz der Organempfänger erforderlichen Maßnahmen (RL BÄK Empfängerschutz), 2021. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliEmpfaengerschutz20211016u20230124.pdf. Abgerufen 08.02.2022.
25. Wunderlich, H, Steiner, T: Nierentransplantation. In: *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Herausgegeben von Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, W., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2014, S. 649-658.
26. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Vor einer Lebendorganspende müssen strenge Voraussetzungen erfüllt werden. <https://www.organspende-info.de/lebendorganspende/voraussetzungen.html>. Abgerufen 30.04.2022.
27. Bundesministerium der Justiz: Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG); Abschnitt 3: Entnahme von Organen und Geweben bei lebenden Spendern, 2007. <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/BJNR263100997.html>. Abgerufen 16.10.2022.
28. Schlosser, M, Foller, S, Grimm, M-O, Wolf, G: Kapitel 11 - Nierentransplantation. In: *Elsevier Essentials Nephrologie*. Herausgegeben von Wolf, G., Busch, M., Pfeil, A., Nalyan, A., Busch, M., Foller, S., Geiger, H., Grimm, M.-O., Gross, O., Hoxha, E., Hoyer, J., Müller, U. A., Pfeil, A., Schlosser, M., Stahl, R. A. K., Strutz, F., Wiech, T., Wolf, G., Munich, Urban & Fischer, 2020, S. 149-168.
29. Transplantationszentrum Mannheim: Lebendnierenspende. <https://www.umm.de/transplantationszentrum-mannheim/nierentransplantation/lebendnierenspende/>. Abgerufen 10.02.2022.
30. Meier-Kriesche, HU, Kaplan, B: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*, 74: 1377-1381, 2002. 10.1097/00007890-200211270-00005
31. Kasiske, BL, Israni, AK, Snyder, JJ, Skeans, MA, Peng, Y, Weinhandl, ED: A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis*, 56: 947-960, 2010. 10.1053/j.ajkd.2010.06.020
32. Kaboré, R, Haller, MC, Harambat, J, Heinze, G, Leffondré, K: Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*, 32: ii68-ii76, 2017. 10.1093/ndt/gfw405
33. De Vusser, K, Lerut, E, Kuypers, D, Vanrenterghem, Y, Jochmans, I, Monbaliu, D, Pirenne, J, Naesens, M: The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 24: 1913-1923, 2013. 10.1681/asn.2012111081
34. Munivenkatappa, RB, Schweitzer, EJ, Papadimitriou, JC, Drachenberg, CB, Thom, KA, Perencevich, EN, Haririan, A, Rasetto, F, Cooper, M, Campos, L, Barth, RN, Bartlett, ST, Philosophe, B: The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*, 8: 2316-2324, 2008. 10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x

35. Rao, PS, Schaubel, DE, Guidinger, MK, Andreoni, KA, Wolfe, RA, Merion, RM, Port, FK, Sung, RS: A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88: 231-236, 2009. 10.1097/TP.0b013e3181ac620b
36. Israni, AK, Salkowski, N, Gustafson, S, Snyder, JJ, Friedewald, JJ, Formica, RN, Wang, X, Shteyn, E, Cherikh, W, Stewart, D, Samana, CJ, Chung, A, Hart, A, Kasiske, BL: New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 25: 1842-1848, 2014. 10.1681/asn.2013070784
37. Louvar, DW, Li, N, Snyder, J, Peng, Y, Kasiske, BL, Israni, AK: "Nature versus nurture" study of deceased-donor pairs in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 20: 1351-1358, 2009. 10.1681/asn.2008070715
38. Senanayake, S, White, N, Graves, N, Healy, H, Baboolal, K, Kularatna, S: Machine learning in predicting graft failure following kidney transplantation: A systematic review of published predictive models. *Int J Med Inform*, 130: 103957, 2019. 10.1016/j.ijmedinf.2019.103957
39. Raynaud, M, Aubert, O, Divard, G, Reese, PP, Kamar, N, Yoo, D, Chin, CS, Bailly, É, Buchler, M, Ladrière, M, Le Quintrec, M, Delahousse, M, Juric, I, Basic-Jukic, N, Crespo, M, Silva, HT, Jr., Linhares, K, Ribeiro de Castro, MC, Soler Pujol, G, Empana, JP, Ulloa, C, Akalin, E, Böhmig, G, Huang, E, Stegall, MD, Bentall, AJ, Montgomery, RA, Jordan, SC, Oberbauer, R, Segev, DL, Friedewald, JJ, Jouven, X, Legendre, C, Lefaucheur, C, Loupy, A: Dynamic prediction of renal survival among deeply phenotyped kidney transplant recipients using artificial intelligence: an observational, international, multicohort study. *Lancet Digit Health*, 3: e795-e805, 2021. 10.1016/s2589-7500(21)00209-0
40. Mengel, M, Sis, B: An appeal for zero-time biopsies in renal transplantation. *Am J Transplant*, 8: 2181-2182, 2008. 10.1111/j.1600-6143.2008.02380.x
41. Mohan, S, Chiles, MC, Patzer, RE, Pastan, SO, Husain, SA, Carpenter, DJ, Dube, GK, Crew, RJ, Ratner, LE, Cohen, DJ: Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney Int*, 94: 187-198, 2018. 10.1016/j.kint.2018.02.016
42. Naesens, M: Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*, 100: 1425-1439, 2016. 10.1097/TP.0000000000001018
43. Gaber, LW, Moore, LW, Alloway, RR, Amiri, MH, Vera, SR, Gaber, AO: Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*, 60: 334-339, 1995. 10.1097/00007890-199508270-00006
44. Hopfer, H, Kemény, É: Assessment of donor biopsies. *Curr Opin Organ Transplant*, 18: 306-312, 2013. 10.1097/MOT.0b013e3283607a6e
45. Muruve, NA, Steinbecker, KM, Luger, AM: Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation*, 69: 2384-2388, 2000. 10.1097/00007890-200006150-00029
46. Bago-Horvath, Z, Kozakowski, N, Soleiman, A, Bodingbauer, M, Muhlbacher, F, Regele, H: The cutting (w)edge--comparative evaluation of renal baseline biopsies obtained by two different methods. *Nephrol Dial Transplant*, 27: 3241-3248, 2012. 10.1093/ndt/gfs066
47. Carrara, C, Ruggenenti, P, Remuzzi, G: Redefining the Role of Donor Biopsies in the Process of Kidney Graft Assessment. *Nephron*, 145: 728-731, 2021. 10.1159/000517730
48. Azancot, MA, Moreso, F, Salcedo, M, Cantarell, C, Perello, M, Torres, IB, Montero, A, Trilla, E, Sellares, J, Morote, J, Seron, D: The reproducibility and predictive

- value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int*, 85: 1161-1168, 2014. 10.1038/ki.2013.461
49. Cockfield, SM, Moore, RB, Todd, G, Solez, K, Gourishankar, S: The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*, 89: 559-566, 2010. 10.1097/TP.0b013e3181ca7e9b
50. Escofet, X, Osman, H, Griffiths, DF, Woydag, S, Adam Jurewicz, W: The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 75: 344-346, 2003. 10.1097/01.TP.0000044361.74625.E7
51. Randhawa, PS, Minervini, MI, Lombardero, M, Duquesnoy, R, Fung, J, Shapiro, R, Jordan, M, Vivas, C, Scantlebury, V, Demetris, A: Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation*, 69: 1352-1357, 2000. 10.1097/00007890-200004150-00024
52. Sung, RS, Christensen, LL, Leichtman, AB, Greenstein, SM, Distant, DA, Wynn, JJ, Stegall, MD, Delmonico, FL, Port, FK: Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*, 8: 783-792, 2008. 10.1111/j.1600-6143.2008.02157.x
53. Edwards, EB, Posner, MP, Maluf, DG, Kauffman, HM: Reasons for non-use of recovered kidneys: the effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. *Transplantation*, 77: 1411-1415, 2004. 10.1097/01.tp.0000123080.19145.59
54. Snoeijs, MG, Buurman, WA, Christiaans, MH, van Hooff, JP, Goldschmeding, R, van Suylen, RJ, Peutz-Kootstra, CJ, van Heurn, LW: Histological assessment of preimplantation biopsies may improve selection of kidneys from old donors after cardiac death. *Am J Transplant*, 8: 1844-1851, 2008. 10.1111/j.1600-6143.2008.02318.x
55. Lopes, JA, Moreso, F, Riera, L, Carrera, M, Ibernon, M, Fulladosa, X, Grinyó, JM, Serón, D: Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*, 67: 1595-1600, 2005. 10.1111/j.1523-1755.2005.00241.x
56. Isoniemi, H, Taskinen, E, Häyry, P: Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation*, 58: 1195-1198, 1994.
57. Anglicheau, D, Loupy, A, Lefaucheur, C, Pessonne, F, Letourneau, I, Cote, I, Gaha, K, Noel, LH, Patey, N, Droz, D, Martinez, F, Zuber, J, Glotz, D, Thervet, E, Legendre, C: A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*, 8: 2325-2334, 2008. 10.1111/j.1600-6143.2008.02394.x
58. Solez, K: History of the Banff classification of allograft pathology as it approaches its 20th year. *Curr Opin Organ Transplant*, 15: 49-51, 2010. 10.1097/MOT.0b013e328334fedb
59. Solez, K, Colvin, RB, Racusen, LC, Haas, M, Sis, B, Mengel, M, Halloran, PF, Baldwin, W, Banfi, G, Collins, AB, Cosio, F, David, DS, Drachenberg, C, Einecke, G, Fogo, AB, Gibson, IW, Glotz, D, Iskandar, SS, Kraus, E, Lerut, E, Mannon, RB, Mihatsch, M, Nankivell, BJ, Nickeleit, V, Papadimitriou, JC, Randhawa, P, Regele, H, Renaudin, K, Roberts, I, Seron, D, Smith, RN, Valente, M: Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*, 8: 753-760, 2008. 10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x

60. Regele, H, Mengel, M, Nickeleit, V: Kapitel 13 - Pathologie der transplantierten Niere. In: *Pathologie : Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. 3. Aufl. 2016 Aufl. Herausgegeben von Amann, K., Kain, R., Klöppel, G., Berlin, Heidelberg, Springer, 2016.
61. Liapis, H, Gaut, JP, Klein, C, Bagnasco, S, Kraus, E, Farris, AB, 3rd, Honsova, E, Perkowska-Ptasinska, A, David, D, Goldberg, J, Smith, M, Mengel, M, Haas, M, Seshan, S, Pegas, KL, Horwedel, T, Paliwa, Y, Gao, X, Landsittel, D, Randhawa, P: Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant*, 17: 140-150, 2017. 10.1111/ajt.13929
62. Remuzzi, G, Grinyo, J, Ruggenenti, P, Beatini, M, Cole, EH, Milford, EL, Brenner, BM: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol*, 10: 2591-2598, 1999.
63. Fernández-Lorente, L, Riera, L, Bestard, O, Carrera, M, Gomà, M, Porta, N, Torras, J, Melilli, E, Gil-Vernet, S, Grinyó, JM, Cruzado, JM: Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant*, 12: 2781-2788, 2012. 10.1111/j.1600-6143.2012.04153.x
64. Oberhuber, R, Weißenbacher, A, Schneeberger, S: Der Remuzzi-Score: Implikation für die Doppelniereentransplantation. *NephroScript*, 19: 12-13, 2016.
65. Wang, CJ, Wetmore, JB, Crary, GS, Kasiske, BL: The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant*, 15: 1903-1914, 2015. 10.1111/ajt.13213
66. El-Husseini, A, Sabry, A, Zahran, A, Shoker, A: Can donor implantation renal biopsy predict long-term renal allograft outcome? *Am J Nephrol*, 27: 144-151, 2007. 10.1159/000099944
67. Cecka, JM, Cohen, B, Rosendale, J, Smith, M: Could more effective use of kidneys recovered from older deceased donors result in more kidney transplants for older patients? *Transplantation*, 81: 966-970, 2006. 10.1097/01.tp.0000216284.81604.d4
68. Pisarski, P, Schleicher, C, Hauser, I, Becker, JU: German recommendations for pretransplantation donor kidney biopsies. *Langenbecks Arch Surg*, 401: 133-140, 2016. 10.1007/s00423-016-1384-5
69. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Pathologiebefund Nieren (Beurteilung der Transplantabilität), 2022. https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO_Pathologiebefund_Nieren.pdf. Abgerufen 16.07.2022.
70. Kratzenberg, N: *Histopathologische Analyse von Nullbiopsien aus Nierentransplantaten als Prädiktor für den klinischen Verlauf des Transplantats*, Med. Dissertation. Universität Hamburg, 2020.
71. Putzke, N: *Verlauf der Nierentransplantation in Abhängigkeit von der Nullbiopsie*, Med. Dissertation. Universität Leipzig, 2018.
72. Escher, M: Pschyrembel online, Stichwort: Glomerulosklerose, 2020. <https://www.pschyrembel.de/Glomerulosklerose>. Abgerufen 02.11.2021.
73. Höfler, G, Kreipe, HH, Moch, H: *Lehrbuch Pathologie*, München, Elsevier, 2019.
74. Pschyrembel Redaktion: Pschyrembel online, Stichwort: Atherosklerose, 2020. <https://www.pschyrembel.de/Atherosklerose>. Abgerufen 03.11.2021.
75. Pschyrembel Redaktion: Pschyrembel online, Stichwort: Arteriolosklerose, 2020. <https://www.pschyrembel.de/Arteriolosklerose>. Abgerufen 03.11.2021.
76. Bröcker, V, Kreipe, H, Haller, H: Tubulointerstitielle Fibrose. *Nephrologe*, 5: 284-292, 2010. 10.1007/s11560-010-0413-6

77. Popovic, Z: Nierenbiopsie – Glomeruläre Erkrankungen mit Beteiligung des Mesangiums. *Dialyse aktuell*, 7: 302-309, 2009.
78. Brookmeyer, R, Crowley, J: A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics*, 38: 29-41, 1982.
79. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894: i-xii, 1-253, 2000.
80. Carpenter, D, Husain, SA, Brennan, C, Batal, I, Hall, IE, Santoriello, D, Rosen, R, Crew, RJ, Campenot, E, Dube, GK, Radhakrishnan, J, Stokes, MB, Sandoval, PR, D'Agati, V, Cohen, DJ, Ratner, LE, Markowitz, G, Mohan, S: Procurement Biopsies in the Evaluation of Deceased Donor Kidneys. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13: 1876-1885, 2018. 10.2215/CJN.04150418
81. Duman, S, Ozbek, S, Sen, S, Tamsel, S, Toz, H, Asci, G, Ozkahya, M, Sezis, M, Ok, E, Hoscoskun, C: Is "zero-hour" biopsy of the transplanted kidney risky? *Transplant Proc*, 36: 137-138, 2004. 10.1016/j.transproceed.2003.11.060
82. Furness, PN, Taub, N, Convergence of European Renal Transplant Pathology Assessment Procedures, P: International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int*, 60: 1998-2012, 2001. 10.1046/j.1523-1755.2001.00030.x
83. Veroux, M, Grosso, G, Corona, D, Mistretta, A, Giaquinta, A, Giuffrida, G, Sinagra, N, Veroux, P: Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 27: 1663-1671, 2012. 10.1093/ndt/gfr524
84. Moers, C, Kornmann, NS, Leuvenink, HG, Ploeg, RJ: The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*, 88: 542-552, 2009. 10.1097/TP.0b013e3181b0fa8b
85. Rao, PS, Ojo, A: The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD-- fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4: 1827-1831, 2009. 10.2215/cjn.02270409
86. Singh, N, Washburn, K, Schenk, A, El-Hinnawi, A, Bumgardner, G, Logan, A, Rajab, A: The impact of donor and recipient diabetes on renal transplant outcomes. *Clin Transplant*, 34: e14115, 2020. 10.1111/ctr.14115
87. Deutsche Hochdruckliga: #entdeckergesucht – fast jeder Dritte weiß nichts von seiner Bluthochdruckerkrankung!, 2022. <https://www.hochdruckliga.de/pressemitteilung/entdeckergesucht-pm-20220407>. Abgerufen 13.08.2022.
88. NCD Risk Factor Collaboration: Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*, 398: 957-980, 2021. 10.1016/s0140-6736(21)01330-1
89. Deutsche Diabetes Gesellschaft: Fakten zu Diabetes - Ein Überblick (Stand März 2022), 2022. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/ddg_factsheet_stand_mae_rz_2022_f.pdf. Abgerufen 13.08.2022.
90. Lücke, C, Pape, F: Pschyrembel online, Stichwort: Schlaganfall, 2022. <https://www.pschyrembel.de/Schlaganfall/K0PSS/doc/>. Abgerufen 24.08.2022.
91. Cicciarelli, J, Cho, Y, Mateo, R, El-Shahawy, M, Iwaki, Y, Selby, R: Renal biopsy donor group: the influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes. *Transplant Proc*, 37: 712-713, 2005. 10.1016/j.transproceed.2004.12.108
92. Smith, SM, Hoy, WE, Cobb, L: Low incidence of glomerulosclerosis in normal kidneys. *Arch Pathol Lab Med*, 113: 1253-1255, 1989.

93. Wang, HJ, Kjellstrand, CM, Cockfield, SM, Solez, K: On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant*, 13: 165-172, 1998. 10.1093/ndt/13.1.165
94. Cooper, M, Formica, R, Friedewald, J, Hirose, R, O'Connor, K, Mohan, S, Schold, J, Axelrod, D, Pastan, S: Report of National Kidney Foundation Consensus Conference to Decrease Kidney Discards. *Clin Transplant*, 33: e13419, 2019. 10.1111/ctr.13419
95. Pokorna, E, Vitko, S, Chadimova, M, Schuck, O, Ekberg, H: Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation*, 69: 36-43, 2000. 10.1097/00007890-200001150-00008
96. Jochmans, I, Pirenne, J: Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant*, 16: 174-179, 2011. 10.1097/MOT.0b013e3283446b31
97. Koppelstaetter, C, Schratzberger, G, Perco, P, Hofer, J, Mark, W, Ollinger, R, Oberbauer, R, Schwarz, C, Mitterbauer, C, Kainz, A, Karkoszka, H, Wiecek, A, Mayer, B, Mayer, G: Markers of cellular senescence in zero hour biopsies predict outcome in renal transplantation. *Aging Cell*, 7: 491-497, 2008. 10.1111/j.1474-9726.2008.00398.x
98. Zwiener, I, Blettner, M, Hommel, G: Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztbl International*, 108: 163-169, 2011. 10.3238/arztebl.2011.0163
99. Bosmans, JL, Woestenburg, A, Ysebaert, DK, Chapelle, T, Helbert, MJ, Corthouts, R, Jürgens, A, Van Daele, A, Van Marck, EA, De Broe, ME, Verpoorten, GA: Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. *Transplantation*, 69: 2388-2394, 2000. 10.1097/00007890-200006150-00030
100. Woestenburg, AT, Verpoorten, GA, Ysebaert, DK, Van Marck, EA, Verbeelen, D, Bosmans, JL: Fibrous intimal thickening at implantation adversely affects long-term kidney allograft function. *Transplantation*, 87: 72-78, 2009. 10.1097/TP.0b013e31818bbe06
101. Sofue, T, Inui, M, Kiyomoto, H, Moritoki, M, Nishioka, S, Nishijima, Y, Moriwaki, K, Hara, T, Kushida, Y, Haba, R, Yoda, T, Hirao, T, Kakehi, Y, Nishiyama, A, Kohno, M: Pre-existing arteriosclerotic intimal thickening in living-donor kidneys reflects allograft function. *Am J Nephrol*, 36: 127-135, 2012. 10.1159/000340035
102. Karpinski, J, Lajoie, G, Catran, D, Fenton, S, Zaltzman, J, Cardella, C, Cole, E: Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation*, 67: 1162-1167, 1999.
103. Sis, B, Dadras, F, Khoshjou, F, Cockfield, S, Mihatsch, MJ, Solez, K: Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients. *Am J Transplant*, 6: 1444-1450, 2006. 10.1111/j.1600-6143.2006.01302.x
104. Matignon, M, Desvaux, D, Noel, LH, Roudot-Thoraval, F, Thervet, E, Audard, V, Dahan, K, Lang, P, Grimbart, P: Arteriolar hyalinization predicts delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Transplantation*, 86: 1002-1005, 2008. 10.1097/TP.0b013e31818776b2
105. Goumenos, DS, Kalliakmani, P, Tsamandas, AC, Maroulis, I, Savidaki, E, Fokaefs, E, Papachristou, E, Karavias, D, Vlachojannis, JG: The prognostic value of frozen section preimplantation graft biopsy in the outcome of renal transplantation. *Ren Fail*, 32: 434-439, 2010. 10.3109/08860221003658241

106. Wazna, E, Pazik, J, Perkowska-Ptasińska, A, Lewandowski, Z, Nazarewski, S, Chmura, A, Durlak, M: Arteriolar hyalinization in implantation kidney biopsies as a predictor of graft function. *Transplant Proc*, 41: 2975-2977, 2009. 10.1016/j.transproceed.2009.08.022
107. Pokorná, E, Vítko, S, Chadimová, M, Schück, O: Adverse effect of donor arteriolosclerosis on graft outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 15: 705-710, 2000. 10.1093/ndt/15.5.705
108. Snoeijns, MG, Boonstra, LA, Buurman, WA, Goldschmeding, R, van Suylen, RJ, van Heurn, LW, Peutz-Kootstra, CJ: Histological assessment of pre-transplant kidney biopsies is reproducible and representative. *Histopathology*, 56: 198-202, 2010. 10.1111/j.1365-2559.2009.03469.x
109. Taub, HC, Greenstein, SM, Lerner, SE, Schechner, R, Tellis, VA: Reassessment of the value of post-vascularization biopsy performed at renal transplantation: the effects of arteriosclerosis. *J Urol*, 151: 575-577, 1994. 10.1016/s0022-5347(17)35018-8
110. Kahu, J, Kyllonen, L, Raisanen-Sokolowski, A, Salmela, K: Donor risk score and baseline biopsy CADI value predict kidney graft outcome. *Clin Transplant*, 25: E276-283, 2011. 10.1111/j.1399-0012.2011.01401.x
111. Sulikowski, T, Tejchman, K, Ziętek, Z, Urasińska, E, Domański, L, Sieńko, J, Romanowski, M, Safranow, K, Zukowski, M, Ciechanowicz, A, Ciechanowski, K, Ostrowski, M: Histopathologic evaluation of pretransplantation biopsy as a factor influencing graft function after kidney transplantation in 3-year observation. *Transplant Proc*, 42: 3375-3381, 2010. 10.1016/j.transproceed.2010.08.060
112. Trailin, AV, Nykonenko, TN, Ostapenko, TI, Vildanov, SR, Nykonenko, OS: Significance of the Pathologic Findings in Implantation Biopsies for Kidney Allografts Survival. *Int J Organ Transplant Med*, 10: 15-29, 2019.
113. Kreepala, C, Famulski, KS, Chang, J, Halloran, PF: Comparing molecular assessment of implantation biopsies with histologic and demographic risk assessment. *Am J Transplant*, 13: 415-426, 2013. 10.1111/ajt.12043
114. Nankivell, BJ, Borrows, RJ, Fung, CL, O'Connell, PJ, Allen, RD, Chapman, JR: Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation*, 78: 461-468, 2004. 10.1097/01.tp.0000128612.75163.26
115. Ortiz, F, Paavonen, T, Törnroth, T, Koskinen, P, Finne, P, Salmela, K, Kyllönen, L, Grönhagen-Riska, C, Honkanen, E: Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol*, 16: 817-824, 2005. 10.1681/asn.2004060475
116. Lehtonen, SR, Taskinen, EI, Isoniemi, HM: Histopathological findings in renal allografts at time of transplantation and correlation with onset of graft function. *APMIS*, 107: 945-950, 1999. 10.1111/j.1699-0463.1999.tb01495.x
117. Philosophe, B, Malat, GE, Soundararajan, S, Barth, RN, Manitpisikul, W, Wilson, NS, Ranganna, K, Drachenberg, CB, Papadimitriou, JC, Neuman, BP, Munivenkatappa, RB: Validation of the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), a pre-implantation scoring system that predicts graft outcome. *Clin Transplant*, 28: 897-905, 2014. 10.1111/ctr.12400
118. Yazdani, B, Martinez, J, Krüger, B, Kälsch, AI, Jung, M, Chen, G, Leipe, J, Benck, U, Schnüller, P, Nuhn, P, Keese, M, Schwenke, K, Krämer, BK: Patient and Graft Survival After Dual Kidney Transplantation With Marginal Donors in Comparison to Matched Control Groups. *Transplant Proc*, 53: 2180-2187, 2021. 10.1016/j.transproceed.2021.07.016

7 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Heyer, Sören

Geburtsdatum: 20.02.1996

Geburtsort: Leverkusen

SCHULISCHER WERDEGANG

2006 – 2014 Stiftisches Gymnasium Düren

27.06.2014 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2014/15 Beginn des Studiums Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

05.09.2016 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

15.04.2021 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

16.06.2021 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

02.07.2021 Approbation als Arzt

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Krämer. Angefangen bei der Bereitstellung des Dissertationsthemas bis hin zur Fertigstellung hat er mich durchweg ausgezeichnet fachlich unterstützt.

Ich möchte mich bei sämtlichen Mitarbeitern der V. Medizinischen Klinik und des Pathologischen Instituts bedanken, welche mich bei inhaltlichen Fragen stets gut beraten haben. Ein großer Dank gilt auch Frau Büttner für Ihre geduldige Einführung in die Medizinische Statistik.

Meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden bin ich unendlich dankbar für ihre unermüdliche Unterstützung bei allen Herausforderungen, die die Verfassung dieser Arbeit mit sich brachte.

Ich widme diese Dissertation meinem Vater.