

Aus der Klinik für Innere Medizin, Nephrologie und internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Hoyer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Inzidenz, Outcome und Relevanz von Harnwegsinfekten und Harnleiterstenosen
bei nierentransplantierten Patienten**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

**Ann Kristin Blattmann aus Hadamar
Marburg, 2024**

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
25.03.2024

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. C. Haas

Korreferent: PD Dr. C. Groeben

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse	5
1.1.	Abkürzungsverzeichnis	5
1.2.	Abbildungsverzeichnis	7
1.3.	Tabellenverzeichnis.....	9
2.	Einleitung	10
2.1.	Ziel/Forschungsfrage.....	10
2.2.	Terminale Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren.....	10
2.3.	Geschichte der Nierentransplantation	11
2.4.	Eurotransplant und Transplantationszentrum Marburg	11
2.5.	Durchführung einer Nierentransplantation	13
2.6.	Immunsuppression nach Transplantation	14
2.7.	Komplikationen nach Nierentransplantation.....	15
2.7.1.	Rejektionen	15
2.7.2.	Harnleiterstenosen	18
2.7.3.	Harnwegsinfektionen	19
3.	Material und Methoden.....	20
3.1.	Patientenerhebung, Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2.	Datenerhebung	20
3.3.	Statistische Datenauswertung	22
4.	Ergebnisse	23
4.1.	Deskriptive Daten	23
4.1.1.	Geschlecht, Alter und Beobachtungsdauer	23
4.1.2.	Dialysezeit und Dialysemodus	24
4.1.3.	Diurese und Harnwegsinfekte vor Transplantation	25
4.1.4.	Transplantationsart.....	25
4.1.5.	Erkrankungen.....	26
4.1.6.	Ischämiezeiten	27
4.1.7.	HLA-Mismatch	29
4.1.8.	Immunsuppressive Induktionstherapie und Erhaltungstherapie	29
4.1.9.	Harnwegsinfekte nach Transplantation	30

4.2.	Transplantatverlust	32
4.2.1.	Alter und Geschlecht.....	32
4.2.2.	Dialysemodus und -dauer.....	32
4.2.3.	Diurese und rezidivierende Harnwegsinfekte vor Transplantation	33
4.2.4.	Transplantationsorgan und Transplantationsart	33
4.2.5.	Erkrankungen.....	34
4.2.6.	Ischämiezeiten und HLA-Mismatch.....	35
4.2.7.	Immunsuppressive Therapie	36
4.2.8.	Harnleiterschienung.....	36
4.2.9.	Harnwegsinfekte nach Nierentransplantation.....	37
4.3.	Harnleiterstenosen	39
4.3.1.	Alter und Geschlecht.....	39
4.3.2.	Mortalität und Transplantatverlust	39
4.3.3.	Dialysemodus und Dialysedauer	40
4.3.4.	Diurese und Harnwegsinfekte vor Transplantation	40
4.3.5.	Transplantat und Transplantationsart	41
4.3.6.	Grunderkrankungen und Komorbiditäten	41
4.3.7.	Ischämiezeiten und HLA-Mismatch.....	42
4.3.8.	Induktion- und Erhaltungstherapie	43
4.3.9.	Harnwegsinfekte nach Transplantation	44
4.3.10.	Rejektionen	46
4.4.	Rejektion	48
4.4.1	Alter und Geschlecht.....	48
4.4.2	Mortalität und Transplantatversagen	48
4.4.3	Dialysemodus und Dialysedauer	48
4.4.4	Diurese und rezidivierende Harnwegsinfektionen vor Transplantation.....	49
4.4.5	Transplantat- und Transplantationsart	49
4.4.6	Grunderkrankung und Komorbiditäten	49
4.4.7	Ischämiezeiten und HLA-Mismatch.....	50
4.4.8	Immunsuppressive Therapie	51
4.4.9	Harnleiterschienung.....	51
4.4.10	Harnwegsinfekte nach Transplantation	52
4.4.11	Komponenten der Rejektion und Therapie	53

5	Diskussion:	55
5.1	Transplantatverluste	55
5.2.	Harnleiterstenosen	58
5.3	Rejektionen.....	61
5.4	Limitationen.....	65
5.5	Ausblick	66
6	Zusammenfassung	67
6.1	Summary	68
7	Literaturverzeichnis	71
8	Anhang	82
8.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	82
8.2	Danksagung	83

1. Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnisse

1.1. Abkürzungsverzeichnis

ABMR	antibody-mediated rejection / Antikörper-vermittelte Abstoßung
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease / polyzystische Nierenerkrankung
AM-Programm	Acceptable Mismatch-Programm
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
DAMP	Damage associated molecular Patterns
DJ-Katheter	Doppel-J-Katheter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ES-Programm	Eurotransplant Senior-Programm
ET	Eurotransplant
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HWI	Harnwegsinfekt
min.	Minuten
MMF	Mycophenolatmofetil
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIZ	kalte Ischämiezeit
PRP	Pattern-Recognition-Rezeptoren
rez.	rezidivierend
TX	Transplantation
vgl.	vergleiche
WIZ	warme Ischämiezeit

1.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung (n=152)	23
Abbildung 2: Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (n=152)	24
Abbildung 3: Dialysemodus zum Zeitpunkt der Transplantation (n=152).....	24
Abbildung 4: Diurese vor Nierentransplantation (n=136)	25
Abbildung 5: Häufigkeiten der verschiedenen Transplantationsarten (n=152)	26
Abbildung 6: Renale Grunderkrankungen bei den transplantierten Patienten (n=152)	27
Abbildung 7: Verteilung der kalten Ischämiezeit (n=151).....	28
Abbildung 8: Verteilung der warmen Ischämiezeit (n=152).....	28
Abbildung 9: Immunologische Situation: Anzahl der HLA-Mismatches (n=152).....	29
Abbildung 10: Häufigkeit von Transplantatverlusten in Assoziation mit dem Dialysemodus (n=144; $p < 0,001$)	33
Abbildung 11: Häufigkeit von Transplantatverlusten in Abhängigkeit vom Trans- plantationsmodus (n=144; $p = 0,481$).....	34
Abbildung 12: Häufigkeit eines Transplantatversagens in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (n=144; $p = 0,826$)	35
Abbildung 13: Häufigkeit von Transplantatverlusten bei unterschiedlichem HLA- Mismatch (n=144; $p = 0,287$)	36
Abbildung 14: Darstellung des Zusammenhangs von Transplantatverlusten bei Patienten mit Harnleiterstenosen (n=150; $p = 0,063$)	40
Abbildung 15: Entwicklung von Harnleiterstenosen <i>post transplantationem</i> in Relation zur renalen Grunderkrankung (n = 150; $p = 0,268$).....	42
Abbildung 16: Anzahl der Harnleiterstenosen in Relation zur Anzahl der HLA- Mismatches (n = 150; $p = 0,369$).....	43
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Liegezeit des DJ-Katheters und der Entwicklung von Harnleiterstenosen (n = 147; $p < 0,001$)	44
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Anzahl an Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 2 Jahre <i>post transplantationem</i> und dem Auftreten von Harnleiterstenosen (n = 150; $p = 0,036$)	45

Abbildung 19: Anzahl von Rejektionen bei unterschiedlichen Grunderkrankungen (n = 152; p = 0,029)	50
Abbildung 20: Anzahl der Rejektionen bei unterschiedlichen HLA-Mismatchen (n = 152; p = 0,796)	51
Abbildung 21: Therapieerfolg bei unterschiedlichen Abstoßungsreaktionen (n = 62; p = 0,805)	54

1.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Banff-Klassifikation histologischer Veränderungen nach Nierentransplantation (in Anlehnung an Kunzendorf, 2015, S. 776)	16
Tabelle 2: Alter bei Transplantation und am Ende der Beobachtung	23
Tabelle 3: Durchschnittliche Anzahl an Harnwegsinfekten innerhalb der ersten zwei Jahre <i>post transplantationem</i>	30
Tabelle 4: Häufigkeit aller nachgewiesener Erreger im Rahmen von Harnwegsinfekten bei nierentransplantierten Patienten	31
Tabelle 5: Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate \pm Standardabweichung bei Patienten mit und ohne Transplantatverlust	37
Tabelle 6: Übersicht der Transplantatverluste bei unterschiedlichen Harnwegsinfekten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Nierentransplantation	38
Tabelle 7: Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate mit Standardabweichung bei Patienten mit und ohne Harnleiterstenose	45
Tabelle 8: Häufigkeit von Harnleiterstenosen bei verschiedenen Erregern im Urin	46
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Harnleiterstenosen und unterschiedlichen Rejektionsformen beim Erstereignis einer Abstoßung	47
Tabelle 10: Häufigkeit einer 2. Abstoßungsreaktion und Assoziation mit der Entwicklung von Harnleiterstenosen	47
Tabelle 11: Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate <i>post transplantationem</i> bei Patienten mit und ohne Harnleiterstenose (Mittelwert \pm Standardabweichung)	52
Tabelle 12: Anzahl an Rejektionen bei verschiedenen Erregern von Harnwegsinfekten nach Nierentransplantation	53
Tabelle 13: Überblick über die Anzahl verschiedener Rejektionsarten	54
Tabelle 14: Überblick über erfolgreiche und nicht erfolgreiche Therapie in Abhängigkeit vom Rejektionsereignis	54

2. Einleitung

2.1. Ziel/Forschungsfrage

Infektionen und anatomische Komplikationen wie Harnwegsinfekte (HWIs) und Ureterstenosen sind im klinischen Alltag relevante Probleme bei Patienten nach Nieren- (NTx) und kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation (NPTx). Unklar ist, inwiefern HWIs *per se* eine Abstoßung triggern und das renale Outcome nach Transplantation beeinflussen können und ob Ureterstenosen die Entwicklung von HWIs begünstigen bzw. *vice versa*. **Ziel dieser Studie** war es, Inzidenz, und Outcome von HWIs sowie Harnleiterstenosen und ihren Effekt auf Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantierten zu evaluieren.

2.2. Terminale Niereninsuffizienz und Nierenersatzverfahren

Unter terminaler Niereninsuffizienz versteht man das letzte Stadium einer chronischen Nierenerkrankung. Bei der chronischen Nierenerkrankung handelt es sich um eine chronische, häufig progrediente Einschränkung der Nierenfunktion mit gestörter Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen.¹ Eingeteilt wird diese in fünf Stadien anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminurie, welche von der Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) eingeführt wurden.² Die häufigsten Ursachen sind diabetische Nephropathie, hypertensive Nephropathie, Glomerulopathien, interstitielle Nephritiden und zystische Nierenerkrankungen.³ Sollte bei terminaler Nierenerkrankung therapeutisch ein Nierenersatzverfahren angestrebt werden, stehen verschiedene Optionen wie Hämodialyse, Peritonealdialyse oder auch eine Nierentransplantation zur Verfügung.⁴

Bei der Hämodialyse wird das Blut des Patienten über einen Dialysehunt entnommen und einem Dialysator zugeführt, wo das Blut u.a. via Diffusion, Ultrafiltration Konvektion und Osmose über eine semipermeable Membran von Stoffwechselprodukten bereinigt wird. Dabei fließen Blut und Dialysat, getrennt

¹ Gabriëls, 305 Chronische Niereninsuffizienz, Harrisons Innere Medizin (2020), 2627.

² Eckardt *et al.*, Dtsch Med Wochenschr 147 (2022), 1398.

³ Hoyer, Ätiologie und allgemeine Pathogenese, Nephrologie (2015), 385.

⁴ Gabriëls, Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit terminalem Nierenversagen, Harrisons Innere Medizin (2020), 2640.

durch eine semipermeable Membran, entgegengesetzt. Vom Dialysator fließt das Blut zurück zum Patienten.⁵

Bei der Peritonealdialyse wird dagegen ein Katheter in den Bauchraum gelegt, über den ein Dialysat verabreicht wird, welches für eine gewisse Zeit im Bauchraum verbleibt. Das Peritoneum fungiert bei diesem Dialyseverfahren als semipermeable Membran, wobei harnpflichtige Substanzen und Wasser aus den Kapillaren des Peritoneums in das Dialysat abgegeben werden. Nach Ablauf einer vorgegebenen Zeit wird die Dialyseflüssigkeit ausgetauscht. Die Peritonealdialyse kann sowohl vom Patienten selbst in häuslicher Umgebung durchgeführt werden als auch im professionellen stationären Setting stattfinden.⁶

2.3. Geschichte der Nierentransplantation

Die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation wurde 1954 in Boston von Murray und seinem Team an genetisch identischen Zwillingen durchgeführt.⁷ Die Nierentransplantation wurde mittels einer in Frankreich 1951 entwickelten Operationstechnik durchgeführt. Dabei wurde die Spenderniere in die Fossa iliaca transplantiert und mit den Vasae iliacae anastomosiert sowie der Ureter mit der Harnblase verbunden.⁸

2.4. Eurotransplant und Transplantationszentrum Marburg

In Deutschland werden Spenderorgane von der Organisation Eurotransplant vermittelt, welche 1967 von Prof. Jon J. van Rood gegründet wurde.⁹ Eurotransplant vermittelt die Spenderorgane dabei länderübergreifend, um so möglichst geeignete Empfänger für das Spenderorgan zu finden. Zu den Mitgliedern zählen Österreich, Belgien, Kroatien, Luxemburg, Ungarn, Niederlande, Slowenien und Deutschland. Insgesamt nehmen 79 Transplantationszentren aus den oben genannten Mitgliedstaaten teil.¹⁰ 2020 befanden sich in Deutschland insgesamt

⁵ *Gabriëls*, Hämodialyse, Harrisons Innere Medizin (2020), 2640.

⁶ *Mettang*, Peritonealdialyse, Nephrologie(2015), 713.

⁷ *Hatzinger et al.*, Urologe A 55 (2016), 1353.

⁸ *Matevossian et al.*, dialyse-akt 18 (2014), 188.

⁹ *Eurotransplant*, History and timeline - Eurotransplant, <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/history-and-timeline/>, (2020), zugegriffen am 28.12.2022.

¹⁰ *Eurotransplant*, Deutschland - Eurotransplant, <https://www.eurotransplant.org/region/deutschland/> (2022), zugegriffen am 28.12.2022.

7.338 Patienten auf der Warteliste für Nierentransplantationen, von denen 232 auf eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation warteten.¹¹

Die Allokation der Spenderorgane erfolgt durch Eurotransplant über unterschiedliche Programme. Neben dem regulär durch Eurotransplant (ET) vermittelten Organen (ETKAS-Programm) finden sich das Acceptable Mismatch Programm (AM-Programm) für immunologisch komplexe Patienten sowie das Eurotransplant Senior Programm (ES-Programm) für potenzielle ältere Organempfänger ≥ 65 Jahren.¹²

Das AM-Programm ist für Patienten gedacht, welche auf Grund ihrer Vorimmunsisierung und HLA-Typisierung lange auf ein Transplantat warten würden bzw. nach den Standardkriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit keines erhalten könnten. Dabei werden bewusst HLA-Mismatches und individuell spezifische immunogene Antigene hingenommen, was jedoch eine intensivierete Immunsuppression erfordert. Eingeschlossen werden Patienten mit mehr als 85% Panel-reaktiven Antikörpern (PRA) gegen Antigene der Klasse-I und Klasse-II. Die Transplantate dürfen dabei verschiedene Antigene exprimieren, welche jedoch von den anti-HLA-Antikörpern des Transplantatempfänger nicht erkannt werden.¹³

Im ES-Programm erhalten Patienten ab einem Alter von 65 Jahren Organe von Spendern mit einem Mindestalter von 65 Jahren. Die Verteilung erfolgt hierbei unabhängig des HLA-Matches; Vorteil ist für die betroffenen Patienten eine deutlich verkürzte Wartezeit auf ein Organ. Grundbedingung für die Teilnahme am ES-Programm ist jedoch vorab die Zustimmung des potentiellen Empfängers.¹⁴

Am 31.12.2020 befanden sich im Transplantationszentrum der Universitätsklinik Gießen und Marburg – Standort Marburg 130 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. In diesem Jahr wurden 42 Patienten neu auf die Warteliste aufgenommen; 34 Patienten gingen von der Warteliste ab, von denen 25

¹¹ Eurotransplant - Statistics, https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=2020&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (2022), zugegriffen am 28.12.2022.

¹² U. Kunzendorf, Organallokation, Nephrologie (2015), 766.

¹³ U. Kunzendorf, Organallokation, Nephrologie (2015), 766.

¹⁴ U. Kunzendorf, Organallokation, Nephrologie (2015), 766.

transplantiert wurden, während sieben Patienten aus sonstigen Gründen die Warteliste verließen und zwei Patienten verstarben.¹⁵

Eine weitere Option der Nierentransplantation stellt die Lebendspende dar, wobei eine dem Patienten nahestehende Person, wie bspw. Ehepartner, Eltern oder Verlobte, nach sorgfältiger gesundheitlicher Prüfung und Ausschluss jeglicher Kontraindikationen freiwillig eine Niere spendet. Die rechtlichen Grundlagen für eine Lebendspende sind im Transplantationsgesetz dargelegt. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist unter anderem eine deutlich reduzierte Ischämiezeit mit einem in der Regel besseren renalen Outcome.^{16 17}

2.5. Durchführung einer Nierentransplantation

Die Transplantation einer Niere erfolgt meistens offen chirurgisch in die Fossa iliaca. Der Zugang kann hier mittels Hockey-Schläger- oder Pararektalschnitt erfolgen.¹⁸ Bei der Auswahl der Transplantationsregion werden Kontraindikationen sowie der Gefäßstatus mit einbezogen. Die vasale Anastomose erfolgt in der Regel als Seit-zu-End-Anastomose der V. renalis mit der V. iliaca externa sowie als End-zu-Seit-Anastomose der A. renalis auf die A. iliaca externa oder A. iliaca communis.¹⁹ Bei postmortalen Nierenspenden wird in der Regel ein sogenannter Carrel-Patch belassen, der sicherstellt, dass eine genügend weite arterielle Anastomose angelegt werden kann.²⁰ Sobald die arterielle Versorgung mittels Anastomose sichergestellt ist, wird die renale Perfusion freigegeben, sodass sich die zunächst blasse Niere rosa verfärbt. Eine Implantation des Harnleiters erfolgt in den meisten Transplantationszentren in der Technik nach Lich-Grégoir. Dabei wird der Ureter von außen in die Harnblase implantiert, wobei darauf geachtet wird, dass der Harnleiter so weit gekürzt wird, dass ein Abknicken

¹⁵ DSO, *Transplantationszentrum Marburg, Eurotransplant, Tätigkeitsbericht 2020 des Transplantationszentrums Universitätsklinikum Gießen und Marburg - Standort Marburg*, <https://dso.de/BerichteTransplantationszentren/Niere%202020%20Marburg.pdf> (2020), zugegriffen am 28.12.2022.

¹⁶ U. Kunzendorf, Vorbereitung des Nierentransplantatspenders, *Nephrologie* (2015), 763.

¹⁷ Gabriëls, Spenderauswahl, *Harrisons Innere Medizin* (2020), 2648.

¹⁸ Klein/Pratschke/Öllinger, *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 11* (2017), 393.

¹⁹ Protzel/Führer/Hakenberg, *Grundlagen der Nierentransplantation, Urologie essentials* (2022) 473, 485.

²⁰ Klein/Pratschke/Öllinger, *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 11* (2017), 393, 402.

vermieden wird.²¹ Danach erfolgt die Einlage eines DJ-Katheters zur Sicherung der Harnableitung während des Wundheilungsprozesses und zur Prävention von Harnleiterstenosen.

2.6. Immunsuppression nach Transplantation

Zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion ist eine Immunsuppression notwendig. Zwecks Immunsuppression bei Nierentransplantation wird zumeist eine Tripple-Therapie ggf. mit Induktionstherapie empfohlen. Vor der operativen Implantation kann v.a. bei immunologisch komplexen Patienten eine Induktions-therapie, zum Beispiel mit dem anti-CD25-Antikörper Basiliximab verwendet werden. Die Triple-Therapie besteht meist aus einer Kombination mit einem Calcineurininhibitor (CNI) wie Tacrolimus oder Ciclosporin A, einem DNA-Synthesehemmer wie Mycophenolatmofetil (MMF) sowie Steroiden; Azathioprin wird heutzutage dagegen seltener eingesetzt.^{22 23 24}

Nach erfolgreicher Transplantation wird eine langfristige immunsuppressive Therapie angestrebt. Die am häufigsten verwendeten Medikamente sind die oben beschriebenen CNI sowie der DNA-Synthesehemmer MMF als auch Steroide wie u.a. Prednisolon. Im weiteren Verlauf wird eine Dosisreduktion der Medikamente sowie möglichst eine Reduktion auf zwei Immunsuppressiva angestrebt.²⁵ Da CNI auch nephrotoxische Nebenwirkungen haben, wurden in den letzten Jahren zunehmend CNI-freie Regime diskutiert und angewandt. Eine Umstellung auf ein CNI-freies Protokoll, z.B. mit dem Einsatz eines mTOR-Inhibitors, zeigte vergleichbare Abstoßungsraten, ein ähnliches Transplantatüberleben und eine ähnliche Nierenfunktion wie bei einer immunsuppressiven Therapie mit CNI.²⁶

²¹ Protzel/Führer/Hakenberg, Grundlagen der Nierentransplantation, Urologie essentials (2022), 473, 486.

²² Gabriëls, Immunsuppressive Therapie, Harrisons Innere Medizin (2020), 2651.

²³ Schuster/Banas/Bergler, dialyse-akt 24 (2020), 73.

²⁴ Renders et al., dialyse-akt 18 (2014), 204.

²⁵ Renders et al., dialyse-akt 18 (2014), 204.

²⁶ Larson et al., Am J Transplant 6 (2006), 514.

Im Transplantationszentrum Marburg basiert das Regime der Immunsuppression aufgrund der guten klinischen Erfahrungen und des erfolgreichen Transplantatoutcome primär auf der Verwendung von CNI.

2.7. Komplikationen nach Nierentransplantation

Transplantationen können mit verschiedenen Komplikationen einhergehen wie einem verzögerten Funktionsbeginn des Transplantates, akuten und chronischen Rejektionen sowie Infektionen und urologischen Probleme.²⁷

2.7.1. Rejektionen

Als Synonym für Rejektion findet der Begriff Abstoßungsreaktion Verwendung. Dabei kommt es zu einer Host-versus-Graft-Reaktion, bei welcher es sich um die Destruktion des Transplantates durch eine Immunreaktion des Transplantatempfängers handelt.²⁸ Nach Anastomose und Revaskularisation des Nierentransplantates kommt es zu einer Nekroptose mit Freisetzung von *damage-associated molecular patterns* (DAMP), welche zu einer Aktivierung der *pattern-recognition*-Rezeptoren (PRP) auf NK-Zellen, Monozyten und dendritischen Zellen führen.^{29 30} Die dendritischen Zellen migrieren in sekundäre lymphatische Organe und das Transplantat, in welchem sie – stimuliert durch DAMP-Antigene – aufgenommen werden und von dort in auch in sekundäre lymphatische Organe migrieren. Hier kommt es schließlich zu einer Aktivierung der adaptiven Immunantwort, wobei zwischen einer direkten und einer indirekten Präsentation der Antigene unterschieden wird. Die direkte Präsentation wird von antigenpräsentierenden Zellen des Spenders durchgeführt, während bei der indirekten Präsentation Antigene im MHC-Molekül der antigenpräsentierenden Zellen des Empfängers den naiven T-Zellen präsentiert werden. Die naiven T-Zellen proliferieren und differenzieren sich; Th1-Zellen sind für die zelluläre Rejektion zuständig, Th2-Zellen für die humorale Immunantwort.³¹ Reine T-Zell-vermittelte Rejektionen führen im Gegensatz zu Antikörper-vermittelten Rejektionen nicht zu einem

²⁷ Zeier, Mögliche Komplikationen, Referenz Nephrologie (2019), 649.

²⁸ Pschyrembel Online | Abstoßung (2023), zugegriffen am 27.1.2023.

²⁹ Linkermann et al., Am J Transplant 13 (2013), 2797.

³⁰ Kaczmarek/Vandenabeele/Krysko, Immunity 38 (2013), 209.

³¹ U. Kunzendorf, Mechanismus der Rejektion eines Transplantats, Nephrologie (2015), 774.

Transplantatverlust.³² Rejektionen werden anhand histologischer Kriterien in der Banff-Klassifikation eingeteilt (**Tabelle 1**). Man unterscheidet T-Zell-vermittelte und Antikörper-vermittelte Rejektionen.³³

Klasse	Erläuterung/Typ	
1	Keine signifikanten Veränderungen	
2	antikörpervermittelt	Zirkuläre C4d-Positivität
		der peritubulären Kapillaren
		Typ 1: ATN-ähnlich mit minimaler Entzündung Typ 2: Kapillaritis (ptc > 0), Glomerulitis (g > 0), mit/ohne Thromben Typ 3: Arteriitis (v3)
3	Borderline	Verdacht auf T-Zell-vermittelte Rejektion ohne Arteriitis mit fokaler Tubulitis (t1-t3) mit minimaler interstitieller Infiltration (i0-i1) oder interstitieller Infiltration (i2-3) mit geringer Tubulitis (t1)
4	T-Zell-vermittelte Rejektion	Typ 1
		(A) interstitielle Infiltration (> 25% des Parenchyms betroffen, i2-3), moderate Tubulitis (t2)
		(B) interstitielle Infiltration (> 25% des Parenchyms betroffen, i2-3), schwere Tubulitis (t3)
		Typ 2
		(A) milde bis moderate Intimaarteriitis (v1)
		(B) schwere Arteriitis, > 25% des Lumens betroffen (v2)
		(C) transmurale Arteriitis mit/ohne fibrinoide, nekrotische Veränderungen und lymphozytäre Infiltration (v3)
5	interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (3 Schweregrade)	
6	nicht rejektionsbedingte Veränderungen	
ptc: Kapillaritis; g: Glomerulitis; v: Arteriitis; t: Tubulitis; i: interstitielles Infiltrat		

Tabelle 1: Banff-Klassifikation histologischer Veränderungen nach Nierentransplantation (in Anlehnung an Kunzendorf, 2015, S. 776)³⁴

2.7.1.1. Zelluläre Rejektionen

Bei einer zellulären Rejektion handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Rejektion, welche in der Regel erst nach mehreren Tagen auftritt. In den sekundären lymphatischen Organen kommt es zu einer Aktivierung der T-Zellen, welche in das Transplantat zirkulieren.³⁵ Am Kapillarendothel in den peritubulären Kapillaren

³² Sellarés et al., Am J Transplant 12 (2012), 388.

³³ U. Kunzendorf, Antikörpervermittelte Transplantatrejektion, Nephrologie (2015), 776.

³⁴ U. Kunzendorf, Antikörpervermittelte Transplantatrejektion, Nephrologie (2015), 776.

³⁵ Schaerli/Moser, Immunologic research 31 (2005), 57.

erfolgt eine Adhäsion und schließlich eine Migration durch die Basalmembran. Auf Grund der Rejektion kommt es zu einer gesteigerten Durchlässigkeit des Endothels, sodass sich ein interstitielles Ödem bildet. Dieses Infiltrat besteht aus CD4- und CD8-positiven T-Zellen, sowie Makrophagen.³⁶ Klassifiziert wird eine Rejektion nach der Banff-Klassifikation, welche in sechs Kategorien unterschieden wird und diese anhand von histopathologischen Untersuchungen nach Schwere-grade einteilt.³⁷ Die T-Zell-vermittelte Rejektion wird nach den Schweregraden I-III unterschieden sowie zwischen akuter und chronischer Abstoßung. Histopathologische Merkmale sind unter anderem ein interstitielles Infiltrat, eine Tubulitis bis hin zu einer Arteriitis und Fibrose.^{38 39} Zelluläre Rejektionen lassen sich in der Regel durch eine Intensivierung der Immunsuppression gut therapieren.⁴⁰ Unter Borderline-Veränderungen versteht man histologische Befunde, welche nicht genau klassifiziert werden, aber den Verdacht einer T-Zell-vermittelten Abstoßung ergeben (**Tabelle 1**).⁴¹ Als vaskuläre Abstoßungsreaktion wird eine T-Zell-vermittelte Rejektion vom Typ 2 nach Banff mit Gefäßbeteiligung bezeichnet,⁴² welche mit einer schlechteren Prognose als T-Zell-vermittelte Rejektionen vom Typ 1 einhergeht.⁴³

2.7.1.2. Humorale Rejektionen

Humoralen Rejektionen liegt ein komplexer Pathomechanismus zu Grunde. Klassifiziert und unterteilt werden die antibody-mediated rejection (ABMR) in aktive, chronisch aktive und chronisch inaktive ABMR.⁴⁴ Anti-HLA-Klasse-I- und Anti-HLA-II-Antikörper binden an das Endothel, wodurch es zu einer Komplement-aktivierung kommt und nach Bindung des Komplement C1q eine Spaltung von C4

³⁶ U. Kunzendorf, Mechanismus der Rejektion eines Transplantats, Nephrologie (2015), 774.

³⁷ Zeier, Nierentransplantation, Referenz Nephrologie (2019), 650, 651.

³⁸ Dr. med. S. Leah Schröder-Bergmann, Altmeyers Enzyklopädie vom 16.01.2018, zugegriffen am 20.1.2023.

³⁹ Loupy et al., Am J Transplant 20 (2020), 2318.

⁴⁰ Gabriëls, Abstoßungsepisode, Harrisons Innere Medizin (2020), 2653, 2654.

⁴¹ U. Kunzendorf, Antikörpervermittelte Transplantatrejektion, Nephrologie (2015), 776.

⁴² Anja Mühlfeld, Nierentransplantation: Rejektion - DGIM Innere Medizin - eMedpedia, https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/nierentransplantation-rejektion?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_288 (2015), zugegriffen am 19.3.2023.

⁴³ McDonald et al., Am J Transplant 7 (2007), 1201.

⁴⁴ Dr. med. S. Leah Schröder-Bergmann, Altmeyers Enzyklopädie vom 16.01.2018, zugegriffen am 20.1.2023.

erfolgt. Das dabei entstandene C4d bindet an das Endothel und rekrutiert weitere Komplementkomponenten, wobei es letztlich zu einer Spaltung von C5 kommt und der sog. *membrane attack complex* (MAC) entsteht. Dieser Komplex initiiert in Folge eine regulierte Nekrose. Der Nachweis von C4d auf dem Endothel gehört zu den Banff-Kriterien einer humoralen Rejektion, jedoch sind nicht alle Antikörpervermittelten Rejektionen C4d positiv. Des Weiteren können auch Monozyten, Granulozyten und NK-Zellen zu einer Schädigung des Endothels und ebenso zu einer Schädigung des Transplantates führen.⁴⁵ Humorale Rejektionen sind im klinischen Alltag eine Herausforderung: Therapieoptionen sind neben einer Intensivierung einer Immunsuppression auch die Gabe von Immunglobulinen und Plasmapheresen.⁴⁶

2.7.2. Harnleiterstenosen

Unter den urologischen Komplikationen sind Harnleiterstenosen die häufigsten. Unter einer Harnleiterstenose versteht man die Verlegung des Ureterlumens mit konsekutivem Harnstau, welche intrinsisch und extrinsisch bedingt sein können.⁴⁷ Nach einer Transplantation kommt es laut Literatur in 2-8% der Fälle zu einer Ureterstenose.⁴⁸ Zur Diagnostik eignen sich bildgebende Verfahren wie die Nierensonographie, Urographie und die Computertomografie⁴⁹. Am häufigsten kommen Ureterstenosen im Bereich des distalen Ureters und des ureterovesikalen Übergangs vor.⁵⁰ Therapeutisch kann im Falle eines Harnstaus zur akuten Intervention die Einlage eines DJ-Katheters oder eine perkutane Nephrostomie erfolgen. Die Ursachenbehandlung stellt dagegen die langfristige Therapie dar.⁵¹ Bei prophylaktischer Verwendung eines DJ-Katheters kommt es häufiger zu Harnwegsinfekten. Der optimale Zeitpunkt zur Entfernung eines DJ-Katheters ist

⁴⁵ U. Kunzendorf, Mechanismus der Rejektion eines Transplantats, *Nephrologie* (2015), 774.

⁴⁶ Gabriëls, Abstoßungsepisode, *Harrisons Innere Medizin* (2020), 2653, 2654.

⁴⁷ Pschyrembel Online | Harnleiterstenose,

<https://www.pschyrembel.de/Harnleiterstenose/B049W/doc/>, zugegriffen am 27.1.2023.

⁴⁸ Giessing/Dreikorn/Budde, Nierentransplantation, *Praxis der Urologie* (2020), 1310.

⁴⁹ Pschyrembel Online | Harnleiterstenose,

<https://www.pschyrembel.de/Harnleiterstenose/B049W/doc/>, zugegriffen am 27.1.2023.

⁵⁰ Karam et al., *Am J Transplant* 6 (2006), 352.

⁵¹ Giessing/Dreikorn/Budde, Nierentransplantation, *Praxis der Urologie* (2020), 1310.

nicht ganz klar, sollte jedoch nicht länger als sechs Wochen betragen, da eine längere Einlage zu vermehrtem Auftreten von Komplikationen führt.⁵²

2.7.3. Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfekte gelten mit 47% als die häufigsten Infektionen nach einer Nierentransplantation. Etwa ein Drittel aller Harnwegsinfekte werden verursacht durch *Enterococcus* spp. und etwa ein Fünftel durch *E. coli*.⁵³ Durch die prophylaktische Einlage eines DJ-Katheters kommt es häufiger zu Harnwegsinfekten.⁵⁴ Treten solche postoperativ auf, wird nicht selten eine längere antibiotische Therapie durchgeführt. Tritt der Harnwegsinfekt nach sechs Monaten oder später auf, kann gegebenenfalls jedoch auch eine kürzere antibiotische Therapie durchgeführt werden. Prophylaktisch erfolgt häufig nach Transplantation eine allgemeine Infektionsprophylaxe mit Cephalosporinen oder Penicillinen.⁵⁵

⁵² *Wilson/Rix/Manas*, Cochrane Database Syst Rev 2013, CD004925.

⁵³ *Alangaden et al.*, Clin Transplant 20 (2006), 401.

⁵⁴ *Wilson/Rix/Manas*, Cochrane Database Syst Rev 2013, CD004925.

⁵⁵ *Ruwwe-Glösenkamp/Suttorp*, Nierentransplantation, Harrisons Innere Medizin (2020), 1288.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenerhebung, Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Identifikation geeigneter Patienten wurde zunächst eine Liste aller Nieren- sowie Nieren-Pankreas-transplantierte Patienten des Transplantationszentrums Marburg aus den Jahren 2012 bis 2020 erstellt. Eingeschlossen wurden Patienten ab dem 18. Lebensjahr, welche sich in diesem Zeitraum einer entsprechenden Organtransplantation unterzogen hatten. Alle Patienten wurden im Verlauf nachbeobachtet; als minimaler Beobachtungszeitraum wurden 3 Monate festgelegt.

3.2. Datenerhebung

Alle Daten wurden retrospektiv erhoben und pseudoanonymisiert erfasst. Alle Daten wurden aus dem Dokumentationssystem ORBIS, dem elektronischen Laborsystem Lauris sowie den Transplantationsakten und dem Archiv der Transplantationsambulanz des Transplantationszentrums Marburg entnommen. Dabei wurden Arztbriefe, Freitexte, eingeleseene Dokumente, Laborbefunde und nephropathologische Befunde evaluiert. Erfasst wurden allgemeine epidemiologische Daten wie Alter, Geschlecht, Todestag, Datum der Transplantation, der ersten Dialyse und der letzten Dialyse sowie der Dialysemodus (Hämodialyse, Peritoneal-dialyse oder kein vorangegangenes Nierenersatzverfahren). Des Weiteren wurden die Restdiurese vor der Transplantation sowie Informationen zu vorangegangenen rezidivierenden Harnwegsinfekten erfasst. Weitere Daten umfassten die kalte Ischämiezeit (KIZ) und warme Ischämiezeit (WIZ). Bzgl. der kalten Ischämiezeit wurden die Patienten in Untergruppen unterteilt: KIZ 0-360 Minuten (0-6 Stunden), KIZ 361-720 Minuten (6-12 Stunden), KIZ 721-1.080 Minuten (12-18 Stunden) und KIZ > 1.080 Minuten (ab 18 Stunden). Im Hinblick auf die warme Ischämiezeit wurden die Organempfänger in Gruppen von jeweils 15 Minuten unterteilt. Mismatch und HLA-Typisierung wurde ebenfalls erfasst, wobei zur einfacheren Berechnung die HLA-Mismatches zusammenaddiert, resultierend in Werten von 0 bis 6 HLA-Mismatches. Weiterhin wurden die HLA-Mismatches in die Kategorien kein HLA-Mismatch (0 HLA-Mismatches), geringe (1-2 HLA-Mismatches) und hohes immunologisches Risiko (3-6

HLA-Mismatch) eingeteilt. Bei der Art der Transplantation wurde zwischen ET-, ES-, und AM-Programm-Transplantaten sowie Patienten nach Nierenlebendspende unterschieden. Außerdem wurden Daten zur Verwandtschaft von Spender und Empfänger (genetisch und nicht-genetisch Verwandte bzw. andere Beziehungen) erhoben. Die zur terminalen Niereninsuffizienz führenden renalen Grunderkrankungen sowie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus als potenzielle Komorbiditäten wurden erfasst. Anhand der Dokumentation in Arztbriefen und anhand von Termineinträgen konnte die Einlagedauer der Harnleiterschienen bestimmt sowie das Outcome von Auslassversuchen analysiert werden. Die Dauer bis zur Entfernung des DJ-Katheters wurde zur einfacheren Betrachtung in Gruppen von jeweils 36 Tagen zusammengefasst. Im Falle einer erneuter Harnleiterschienung oder Harnleiterneuimplantation wurde von einem frustranen Auslassversuch ausgegangen, welcher in der Regel die Folge einer Harnleiterstenose war. Eine dauerhafte Harnleiterschienung wurde ab einer Liegedauer von einem Jahr angenommen. Ebenso wurden Angaben zu einer suprapubischen-Katheter-Anlage (Cystofix) entnommen. Harnwegsinfekte *post transplantationem* wurden anhand der Routinediagnostik im Urin ermittelt: Die Anzahl der Harnwegsinfekte sowie potentielle Erreger wurden mittels Urinstix und Urinkulturen diagnostiziert. Bei wiederholtem Nachweis von Erregern wurde von einer persistierenden Infektion ausgegangen, während im Falle einer zwischenzeitig blanden mikrobiologischen Diagnostik ein erneuter Harnwegsinfekt durch einen erneuten Erregernachweis definiert wurde. Die aufgetretenen Rejektionen der Transplantierten wurden anhand von Arztbriefen und nephropathologischen Befunden identifiziert. Die Art der Rejektionen (zellulär, humoral, vaskulär) wurde mittels nephropathologischer Biopsie-Befunde eingeteilt und nach isolierten sowie gemischten Abstoßungs-befunden untersucht. Eine Rejektionstherapie wurde als erfolgreich angesehen, wenn sich Laborwerte, GFR, Kreatinin und Proteinurie, gebessert hatten und keine Re-Biopsie durchgeführt wurde. Im Falle einer Re-Biopsie und fehlendem histologischem Nachweis einer Rejektion galt dies ebenfalls als erfolgreiche Therapie.

3.3. Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS, Version 29 (IBM). Die deskriptive Statistik umfasst Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung. Zum Vergleich der Gruppen wurde bei nominalen Werten der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Bei größeren Gruppenvergleichen wurde eine Anpassung mittels Bonferroni-Methode durchgeführt. Zur Effektstärke wurden Phi und Cramer-V berechnet, wobei Cramer-V bei einer Gruppenanzahl von mehr als zwei angewendet wurde. Bei Gruppengrößen kleiner 5 Patienten wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Zur Beurteilung von Zusammenhängen zwischen nominalen und metrischen Variablen wurden binär logistische Regressionen durchgeführt.

Die Ethikkommission am Fachbereich Medizin hat der Studie mit Schreiben vom 16.11.2020 zugestimmt (AZ ek_mr_16_11_20_haas).

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Daten

4.1.1. Geschlecht, Alter und Beobachtungsdauer

Insgesamt wurden 152 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten war mit 59,2% männlich, 40,8% waren weiblich (**Abbildung 1**). Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 51,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,1 Jahren. Der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste 75 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter zum Beobachtungsende lag bei 55,1 Jahren (Standardabweichung 13,2 Jahre, minimal 22 Jahre, maximal 78 Jahre (**Tabelle 2**).

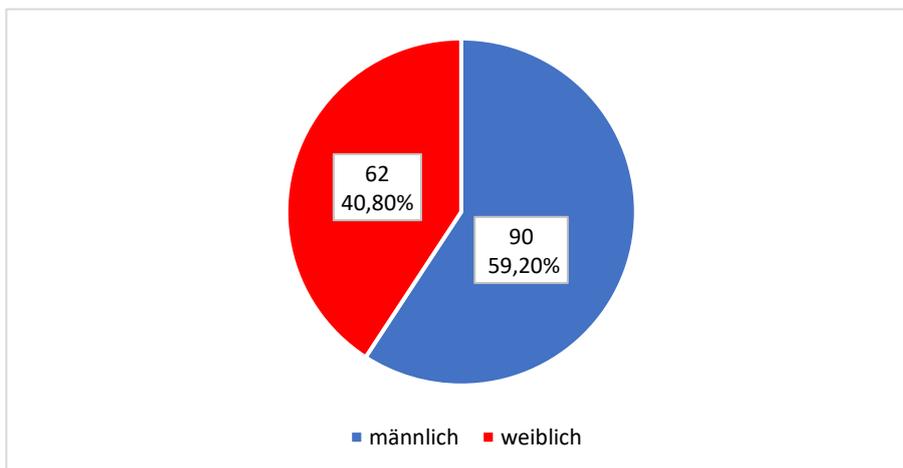


Abbildung 1: Geschlechterverteilung (n=152)

	Alter bei Transplantation	Alter zum Beobachtungsende
Mittelwert	51,8	55,1
Median	53	57
Standardabweichung	13,1	13,2
Minimum	19,0	22,0
Maximum	75,0	78,0

Tabelle 2: Alter bei Transplantation und am Ende der Beobachtung

Es wurde eine Unterteilung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation in drei Altersgruppen vorgenommen (**Abbildung 2**). Die meisten Patienten waren in der Altersgruppe von 40 – 64 Jahren (n=96; 63,2%) zu finden. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug $40,1 \pm 28,7$ Monate (*range* 3 bis 102 Monate).

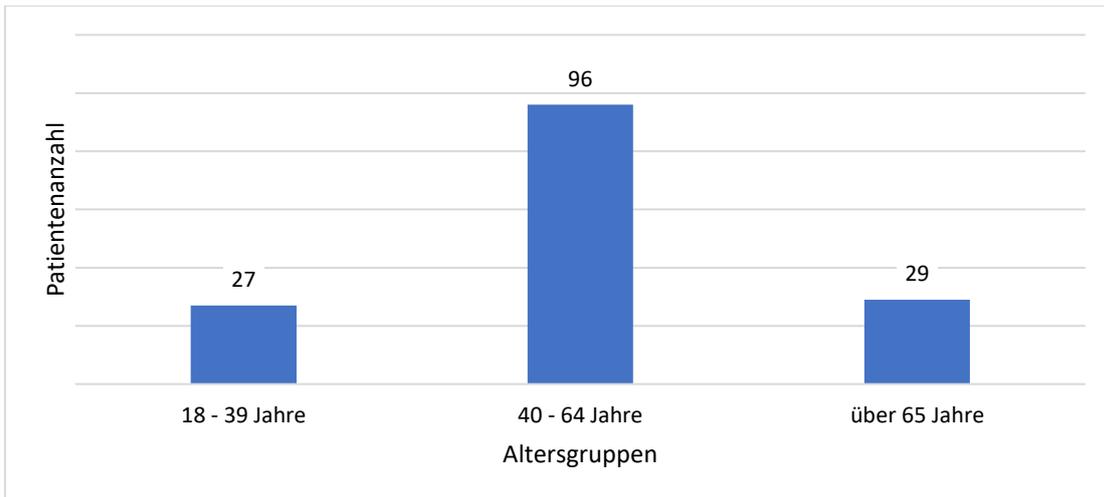


Abbildung 2: Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (n=152)

4.1.2. Dialysezeit und Dialysemodus

Die mittlere Dialysezeit lag bei $56,4 \pm 42,0$ Monaten. Einige Patienten wurden präemptiv transplantiert, die maximale Dialysezeit bis zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 230 Monate. Zum Zeitpunkt der Transplantation erhielten 118 Patienten eine Hämodialyse (77,6%), 23 Patienten eine Peritonealdialyse (15,1%) und 11 Patienten hatten noch kein Nierenersatzverfahren begonnen (7,2%;

Abbildung 3).

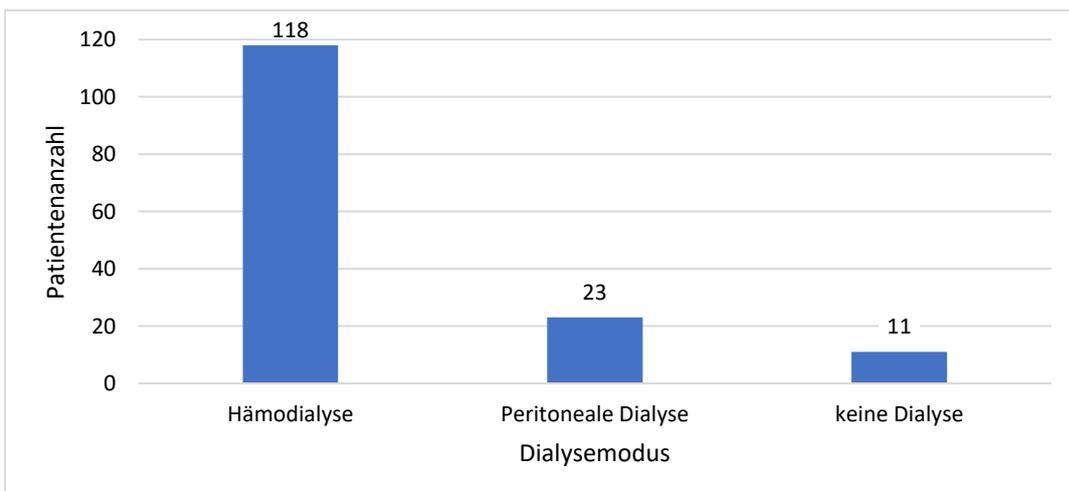


Abbildung 3: Dialysemodus zum Zeitpunkt der Transplantation (n=152)

4.1.3. Diurese und Harnwegsinfekte vor Transplantation

Die durchschnittliche Diurese vor der Nierentransplantation betrug 832 ± 955 ml. Einige Patienten (n=51) hatten keinerlei Ausscheidung, die maximale Diurese lag bei 3.700 ml. Bei 16 Patienten konnten keine Daten zur Diurese *prä transplantationem* gefunden werden. 48,5% der Patienten (n=66) waren oligo- oder anurisch, hatten also eine Diurese von unter 500 ml/Tag, 14,0% der Patienten (n=19) hatten eine Diurese von 500 – 999 ml, 8,1% der Patienten (n=11) 1.000 – 1.499 ml und 29,4% der Patienten (n=40) hatten eine Diurese von mehr als 1.500 ml vor der Transplantation (**Abbildung 4**). 12 Patienten (7,9%) gaben an, vor der Transplantation unter rezidivierenden Harnwegsinfekten zu leiden, 140 Patienten (92,1%) dagegen hatten keine derartige Anamnese.

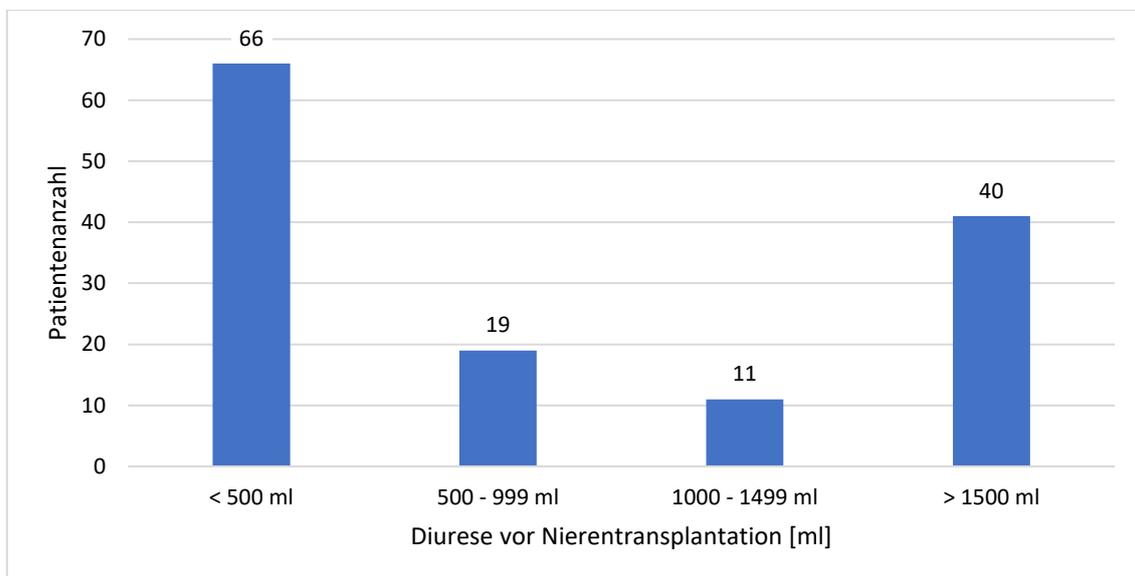


Abbildung 4: Diurese vor Nierentransplantation (n=136)

4.1.4. Transplantationsart

Eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation erhielten insgesamt 20 Patienten (13,2%), während 132 Patienten (86,8%) allein eine Niere transplantiert wurde. Bei den Transplantationsarten wurde zwischen Lebendspende und postmortalen Spenden diskriminiert. In dem untersuchten Zeitraum fanden 35 Lebendspenden (23,0%) und 117 postmortale Spenden (77,0%) statt. Die postmortalen Spenden wurden noch zusätzlich unterteilt in 95 reguläre ET-Transplantationen, 19 Transplantationen im Eurotransplant Senior Programm (ESP) und 3 im Acceptable Mismatch Programm (**Abbildung 5**). Betrachtet auf die

gesamte Kohorte, erhielten 62,5% der Patienten eine ET-Niere, 12,5% eine Niere im Rahmen des ESP, 2,0% eine Niere im Rahmen des AM-Programms und 23,0% eine Lebendnierenspende.

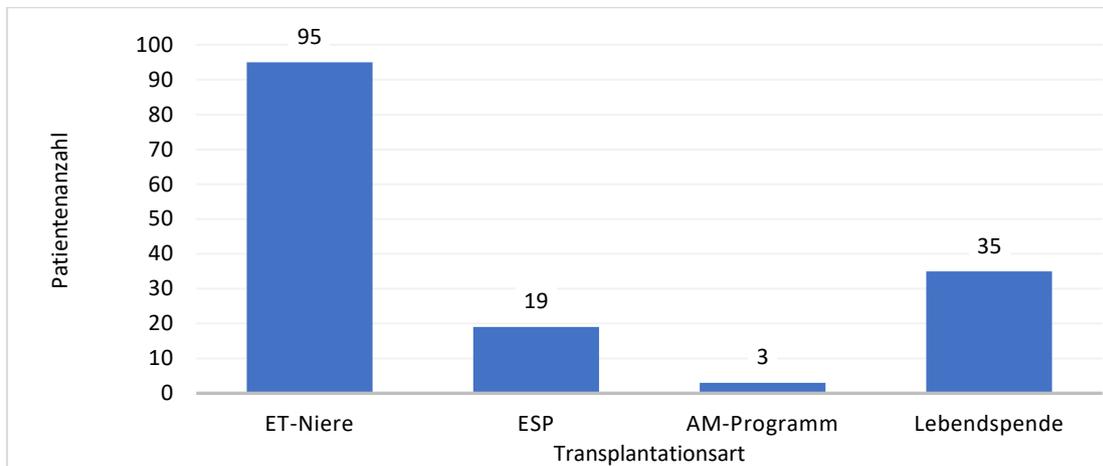


Abbildung 5: Häufigkeiten der verschiedenen Transplantationsarten (n=152)

Im Hinblick auf die genetische Verwandtschaft erhielten 15 Patienten eine Lebendnierenspende von einem genetisch verwandten Angehörigen (42,9%) während 20 Patienten ein Organ von nicht-genetisch Verwandten bekamen (57,1%). Des Weiteren wurde das Verwandtschaftsverhältnis der Lebendnierenspender ermittelt: 60% der Lebendspenden stammten von Ehepartnern (n = 21), 28,6% von Eltern (n = 10) und 11,4% von sonstigen Verwandten oder Freunden (n = 4). Unter den Ehepartner spendeten 17 Ehefrauen eine Niere, während es nur 4 Ehemänner ihnen gleichtaten. Insgesamt waren 26 Spender weiblich (74,3%) und 9 männlich (25,7%).

4.1.5. Erkrankungen

Die häufigsten renalen Grunderkrankungen waren eine diabetische Nephropathie (n = 25; 16,4%), gefolgt von zystischen Nephropathien (n = 24, 15,8%) inklusiv einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD). Eine IgA-Nephritis war bei 18 Patienten (11,8%) der Grund für die terminale Niereninsuffizienz, eine hypertensive Nephropathie zeigte sich bei 17 Patienten (11,2%), während die Diagnose einer chronische Glomerulonephritis unbekannter Genese bei 14 Patienten (9,2%) beschrieben wurde. Ein nicht weiter differenziertes Nephrotisches Syndrom war bei 8 Patienten (5,3%) als Grunderkrankung

beschrieben, bei 7 Patienten lagen Schrumpfnieren unklarer Genese vor (4,6%), und bei weiteren 7 Patienten galten ein vesicouretraler Reflux und rezidivierende Pyelonephritiden (4,6%) als Ursache. Weitere seltenere Grunderkrankungen waren ein Alport-Syndrom bei 6 Patienten (3,9%) sowie Vaskulitiden bei 3 Patienten (2,0%). Die Grunderkrankungen der übrigen 16 Patienten (10,5%) umfassten eine AA-Amyloidose, Niereninsuffizienz auf Grund von CNI-Toxizität, eine Nierenhypoplasie bei Fanconi-Syndrom, ein Goodpasture-Syndrom, eine Sarkoidose, eine einseitige Nierenagenesie, den Zustand nach Nephrektomie bei Nierenzellkarzinom, eine Scharlach-Nephritis sowie ein Sakralteratom mit neurogener Blasenentleerungsstörung (**Abbildung 6**). Häufige bereits vor Transplantation bestehende Komorbiditäten waren ein Diabetes mellitus (n=34; 22,4%) und ein arterieller Hypertonus (n=147; 96,7%).

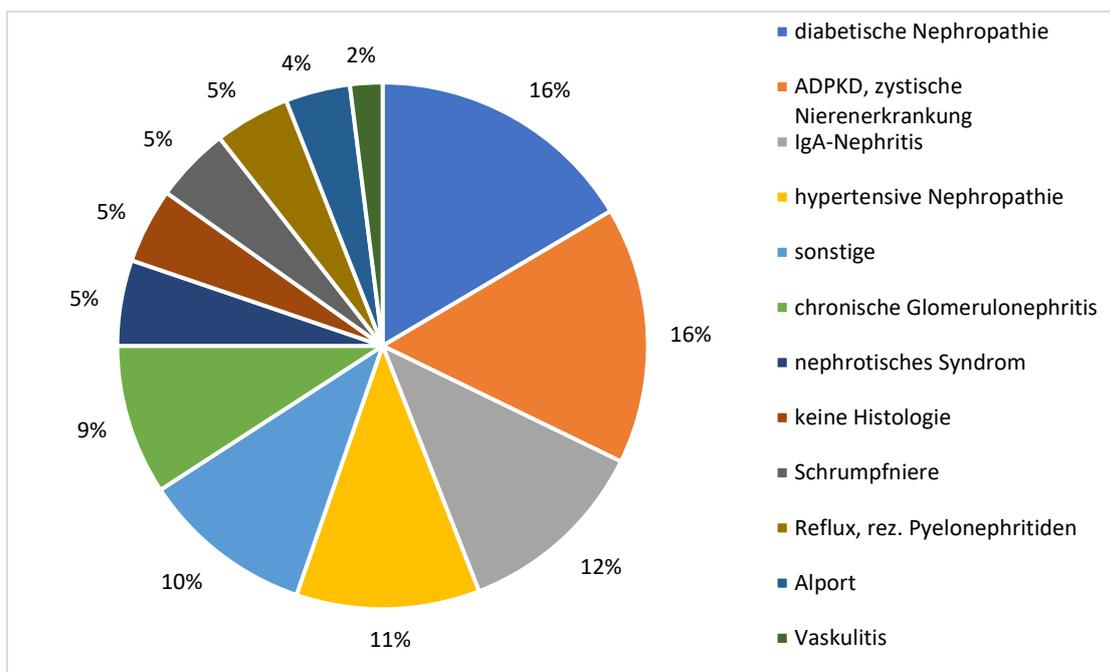


Abbildung 6: Renale Grunderkrankungen bei den transplantierten Patienten (n=152)

4.1.6. Ischämiezeiten

Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit (KIZ) betrug 644 ± 355 Minuten bei einem Minimum von 121 Minuten und einem Maximum von 2.000 Minuten. Bei einem Patienten konnten auf Grund fehlender Daten keine Angabe zur kalten Ischämiezeit gemacht werden. 35 Patienten hatten eine KIZ von 0 – 360 Minuten (23,2%), 59

Patienten eine KIZ von 361 – 720 Minuten (39,1%), 43 Patienten (28,5%) eine KIZ von 721 – 1.080 Minuten und 14 Patienten (9,3%) von mindestens 1.081 Minuten (**Abbildung 7**).

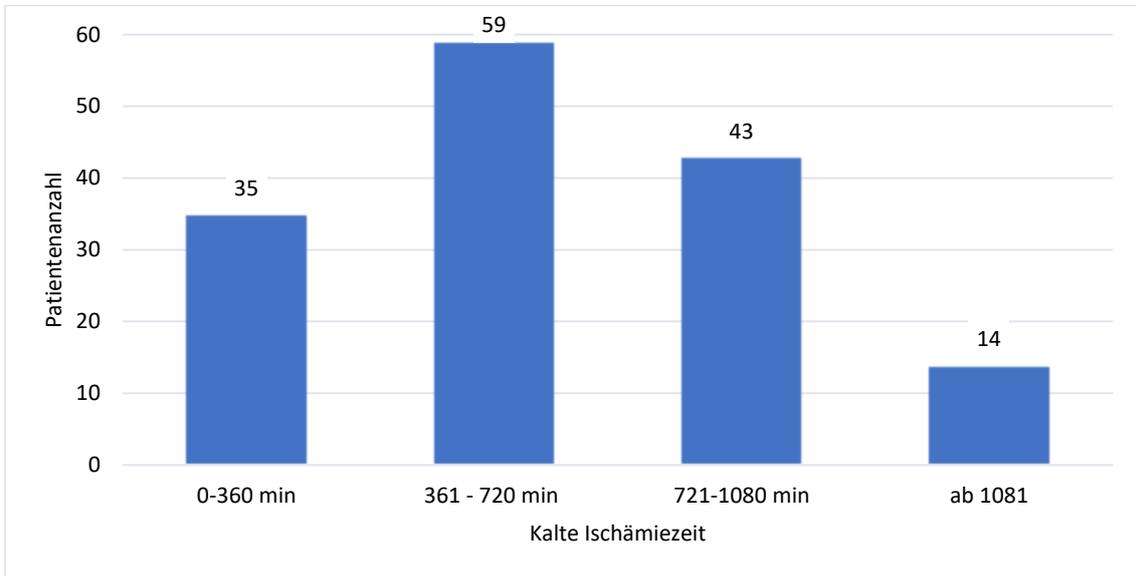


Abbildung 7: Verteilung der kalten Ischämiezeit (n=151)

Die durchschnittliche warme Ischämiezeit (WIZ) betrug 25 ± 8 Minuten, bei einer minimalen WIZ von 12 Minuten und einem Maximum von 62 Minuten. Bei 2 Patienten lag die WIZ bei <15 Minuten (1,0%); 123 Patienten (80,9%) hatten eine WIZ im Bereich von 16-30 Minuten. 19 Patienten hatten eine WIZ von 31-45 Minuten (12,5%), 7 Patienten eine von 46-60 Minuten (4,6%) und bei einem Patienten lag die WIT im Bereich von 61-75 Minuten (0,7%).

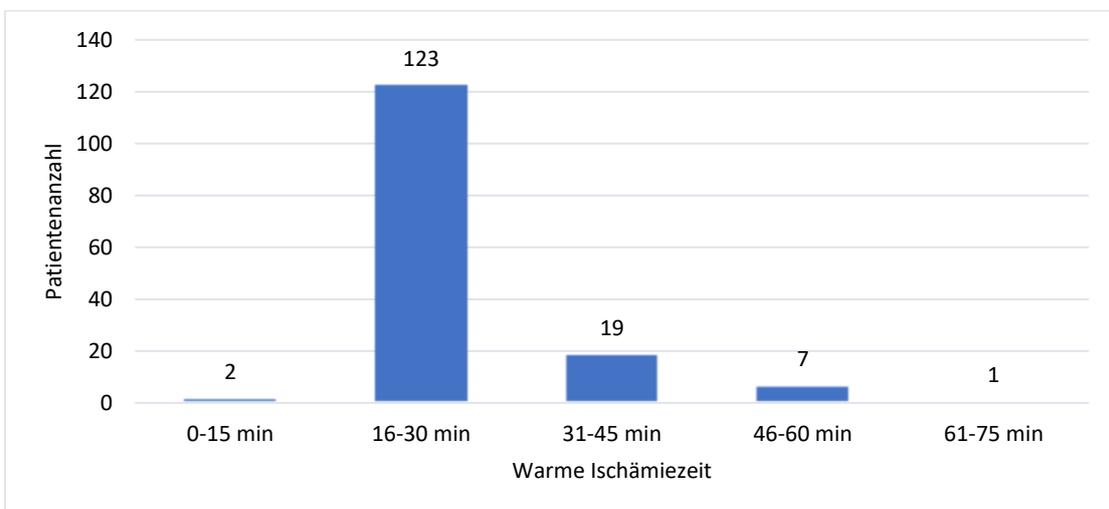


Abbildung 8: Verteilung der warmen Ischämiezeit (n=152)

4.1.7. HLA-Mismatch

Eine Full-House-Situation (= 0 HLA-Mismatches) lag bei 15 Patienten vor (9,9%). Ein sogenanntes geringes HLA-Mismatch fand sich bei 29 Patienten (19,1%), wovon 5 Empfänger 1 HLA-Mismatch (3,3%) und 24 Patienten 2 HLA-Mismatches (15,8%) hatten. Ein hohes HLA-Mismatch lag bei insgesamt 108 Patienten vor (71,1%), von denen 35 Patienten 3 HLA-Mismatches (23,0%), 35 Patienten 4 HLA-Mismatches (23,0%), 22 Patienten 5 HLA-Mismatches (14,5%) und 16 Patienten sogar 6 HLA-Mismatches (10,50%) hatten (**Abbildung 9**).

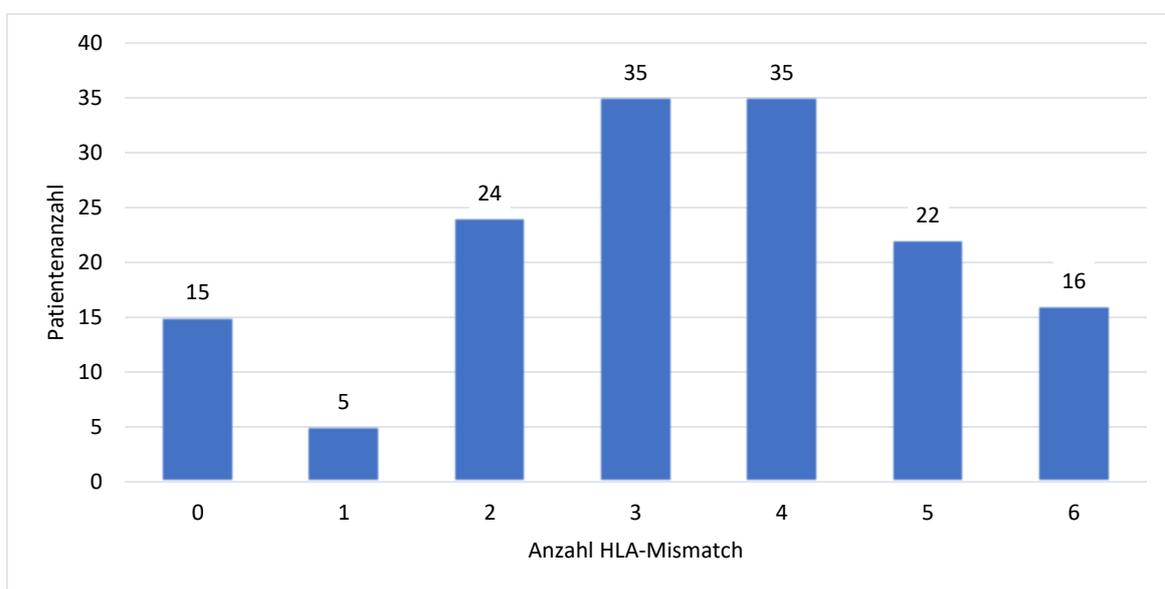


Abbildung 9: Immunologische Situation: Anzahl der HLA-Mismatches (n=152)

4.1.8. Immunsuppressive Induktionstherapie und Erhaltungstherapie

Die Mehrheit der Patienten (n=113) erhielt eine Induktionstherapie mit Basiliximab (74,3%). Ohne Induktionstherapie wurden 26 Patienten (17,1%) transplantiert. Seltener Induktionstherapieformen, wie mit ATG, Rituximab und Plasmaseparation, wurden unter *Sonstige* zusammengefasst und betrafen 13 Patienten (8,6%). Als Medikamente zur ersten Immunsuppression der Erhaltungstherapie kamen Ciclosporin A (Sandimmun) und Tacrolimus (Prograf/ Advagraf) zum Einsatz. 67,1% der Patienten erhielten Ciclosporin A (n=102) und 32,9% wurden mit Tacrolimus behandelt (n=50). Als zweites Immunsuppression

wurde vor allem MMF (Cellcept®) bei 148 Patienten (97,4%) verwendet. Lediglich 4 Patienten (2,6%) erhielten Azathioprin (Imurek®).

4.1.9. Harnwegsinfekte nach Transplantation

Bei allen nierentransplantierten Patienten wurde *post transplantationem* standardmäßig regelmäßig der Urin untersucht. Anhand der Urinbefunde konnte die Anzahl der nachgewiesenen Harnwegsinfektionen innerhalb der ersten 2 Jahre evaluiert (**Tabelle 3**) und der potenzielle Erreger identifiziert werden (**Tabelle 4**). 38 Patienten (25,0%) hatten 0 – 5 Harnwegsinfekte in den ersten 2 Jahren, bei 45 Patienten (29,6%) zeigten sich 6 – 10 Harnwegsinfekte, 33 Patienten (21,7%) hatten 11 – 15 und 36 Patienten (23,7%) 16 oder mehr Harnwegsinfekte.

Insgesamt konnte eine Vielzahl verschiedener Erreger bei den immunsupprimierten transplantierten Patienten nachgewiesen werden (**Tabelle 4**). Im folgenden Verlauf wird aber nur auf Erreger eingegangen, die mindestens 5-mal nachgewiesen werden konnten; einzelne Erreger traten nicht selten gemeinsam auf. Am häufigsten zeigten sich *Enterococcus sp.* und *Staphylococcus sp.*, welche jeweils bei 113 Patienten (74,3%) vorkamen. *E. coli* (n=105; 69,1%) und nicht-differenzierte gram-negative Stäbchen (n=96, 63,2%) waren ebenfalls häufig im Urin nachweisbar. 74 Patienten (48,7%) hatten *Enterococcus faecium* im Urin, 54 Patienten (35,5%) *Staphylococcus haemolyticus*, 46 Patienten (30,3%) *Pseudomonas aeruginosa* und 41 Patienten (27,0%) *Klebsiella oxytoca*.

Zeitraum	Mittelwert	Std.-Abw.	Minimum	Maximum
0 - 3 Monate	4,1	2,3	0	10
3 - 6 Monate	2,3	1,9	0	9
6 - 12 Monate	2,6	2,5	0	10
12 - 24 Monate	2,9	2,7	0	13
0 - 24 Monate	11,0	7,0	0	34

Tabelle 3: Durchschnittliche Anzahl an Harnwegsinfekten innerhalb der ersten zwei Jahre *post transplantationem*

Erreger	Anzahl
Enterococcus sp.	113
Staphylococcus sp.	113
E. coli	105
nicht differenzierte g-neg. Stäbchen	96
Enterococcus faecium	74
Staphylococcus haemolyticus	54
Pseudomonas aeruginosa	46
Klebsiella oxytoca	41
Klebsiella pneumoniae	37
Streptococcus sp.	34
Staphylococcus epidermidis	34
Proteus mirabilis	29
Candida sp.	21
Enterobacter cloacae	17
Proteus sp.	16
Morganella morganii	13
Candida albicans	13
Pseudomonas sp.	12
VRE	11
Candida glabrata	11
Citrobacter freundii	11
Proteus vulgaris	8
Enterococcus faecalis	8
Streptococcus agalactiae	7
Staphylococcus hominis	7
Corynebacterium sp.	6
Lactobazillus	5
Hafnia alvei	5
Serratia marcescens	5
Stenotrophomonas maltophilia	5
Enterococcus avium	4

Erreger	Anzahl
Raoultella ornithinolytica	3
Pseudomonas monteilii	3
Bacillus subtilis	3
Staphylococcus aureus	3
Staphylococcus pasteurii	3
Bacillus simplex	3
Enterobacter sp.	3
Citrobacter koseri	2
Staphylococcus capitis	2
Streptococcus mitis	2
Bacillus cereus	2
Citrobacter braaki	2
Candida parapsilosis	2
Acinetobacter species	2
MRSA	1
Citrobacter sedlakii	1
Pseudomonas putida	1
Streptococcus oralis	1
Aerococcus urinae	1
Klebsiella varicola	1
Aeromonas sp.	1
Enterococcus aerogenes	1
Aerococcus sanguinicola	1
Micrococcus luteus	1
Proteus penneri	1
Burholderia sp.	1
Providencia rettgeri	1
Klebsiella sp.	1
Candida guilliermondii	1
Providencia vermicola	1
Saccharmyces cerevisiae	1

Tabelle 4: Häufigkeit aller nachgewiesener Erreger im Rahmen von Harnwegsinfekten bei nierentransplantierten Patienten

4.2. Transplantatverlust

Ein funktioneller Transplantatverlust trat im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 8 Jahren bei 15 Patienten (9,9%) auf; 129 Patienten (84,9%) hatten weiterhin ein funktionierendes Organ. Bei 8 Patienten (5,3%) konnte auf Grund fehlender Daten, beispielsweise durch Nichterscheinen bei Folgeuntersuchungen oder Wechsel des Transplantationszentrums, keine Aussage zur Transplantatfunktion getroffen werden. Daher werden diese in den Abschnitten des Kapitels Transplantatverlust nicht einbezogen; die Daten beziehen sich somit entsprechend nur auf eine Gesamtzahl von 144 Patienten.

4.2.1. Alter und Geschlecht

Patienten mit Verlust des Transplantates während der Beobachtungszeit waren bei Organempfang im Durchschnitt tendenziell jünger ($47,6 \pm 15,5$ Jahre) als Patienten mit weiterhin funktionierender Niere ($53,0 \pm 12,4$ Jahre). Allerdings zeigte sich dieser Unterschied mittels binär logistischer Regressionsanalyse statistisch nicht signifikant ($\chi^2(1) = 2,265$, $p = 0,132$). Von den Patienten mit Transplantatverlust waren 10 männlich (11,9%) und 5 weiblich (8,3%). Es zeigte sich hierbei **kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf Geschlecht und Organverlust** ($\chi^2(1) = 0,478$, $p = 0,489$, $\phi = 0,058$).

4.2.2. Dialysemodus und -dauer

Patienten mit Peritonealdialyse vor Transplantation erlitten signifikant häufiger einen funktionellen Transplantatverlust ($n=7$; 33,3%) als hämodialysierte Patienten ($n=8$; 7,1%; ($\chi^2(2) = 14,330$, $p < 0,001$, $V = 0,315$). Von den präemptiv transplantierten Patienten verlor kein Patient seine Niere (**Abbildung 10**).

Die **vorangegangene Dialysedauer scheint jedoch keinen Einfluss auf das Outcome transplantierten Nieren** zu haben. Die durchschnittliche Dialysedauer bei Patienten ohne Transplantatverlust lag bei $4,4 \pm 3,5$ Jahren, während bei Patienten mit Transplantatverlust der Mittelwert bei $3,6 \pm 3,1$ Jahren lag. Eine binär logistische Regression ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dialysedauer und Transplantatverlusten ($\chi^2(1) = 0,740$, $p = 0,390$).

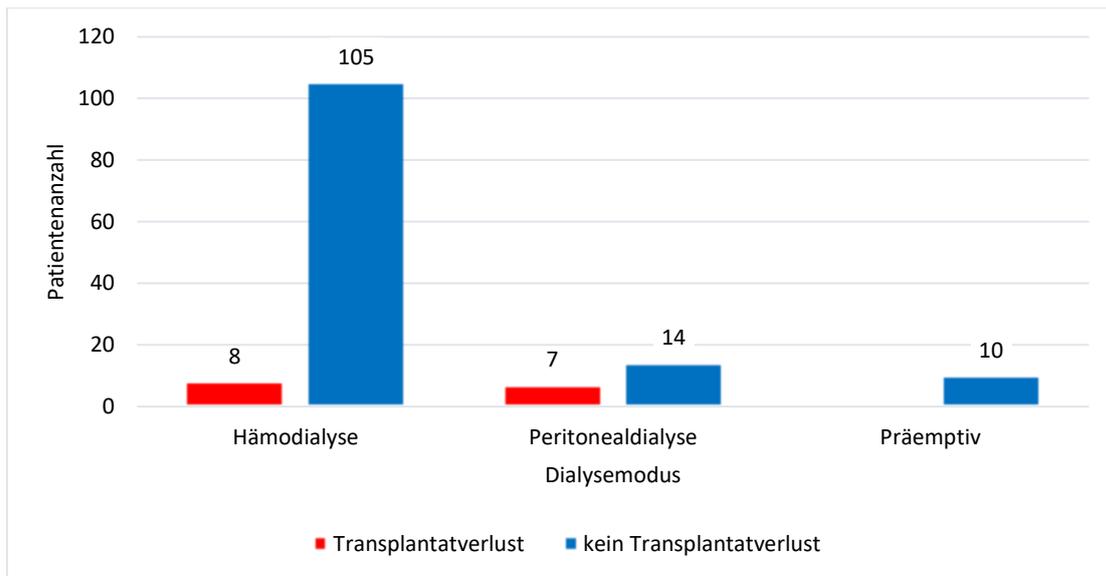


Abbildung 10: Häufigkeit von Transplantatverlusten in Assoziation mit dem Dialysemodus (n=144; $p < 0,001$)

4.2.3. Diurese und rezidivierende Harnwegsinfekte vor Transplantation

Die vor der Transplantation berichtete Diuresemenge war bei Patienten mit und ohne Organverlust vergleichbar. Bei Patienten mit Transplantatverlust lag vor der Transplantation die durchschnittliche Diurese bei 888 ± 1.080 ml, Patienten ohne Transplantatverlust hatten eine Diurese von 838 ± 956 ml. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diurese *prä transplantationem* und Transplantatverlusten konnte hierbei nicht gezeigt werden ($\chi^2(1) = 0,032$, $p = 0,857$). Ebenso fand sich **kein Einfluss von anamnestisch vorangegangenen Harnwegsinfekten im Hinblick auf den Verlust des Transplantates** ($\chi^2(1) = 0,770$, $p = 0,321$, $\phi = 0,073$). Nur 2 Patienten mit rezidivierenden Harnwegsinfekten (18,2%) vor der Transplantation erlitten einen Transplantatverlust.

4.2.4. Transplantationsorgan und Transplantationsart

Insgesamt verloren 14 Patienten mit alleiniger Nierentransplantation ihr Organ (10,9%), während 1 Patient mit kombinierter Niere-Pankreas-Transplantation (6,3%) den Verlust einer Niere zu beklagen hatte ($\chi^2(1) = 0,335$, $p = 0,481$, $\phi = 0,048$). Von 90 nierentransplantierten Patienten aus dem ETKAS-Programm hatten 7 einen Transplantatverlust (7,8%); 1 Patient mit ESP-Niere (5,3%), verlor sein Organ, ebenso 6 Patienten nach Lebendnierenspende (18,8%) und 1 Patient (33,3%) aus dem AM-Programm (**Abbildung 11**). Bei den Transplantatarten ergab

sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2(3) = 5,282$, $p = 0,152$, $V = 0,192$).

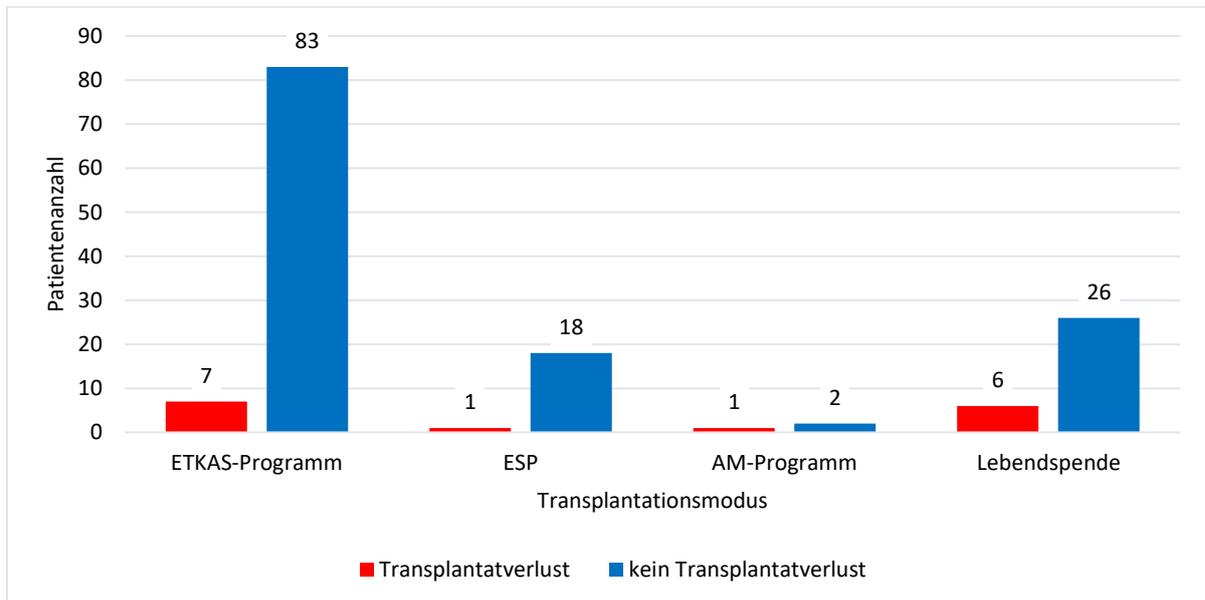


Abbildung 11: Häufigkeit von Transplantatverlusten in Abhängigkeit vom Transplantationsmodus (n=144; $p = 0,481$)

Von den 6 Lebendspenden mit Transplantatverlust waren 2 Patienten genetisch mit ihrem Spender verwandt (15,4% der genetisch verwandten Lebendspenden) und 4 nicht-genetisch verwandt (20,0% der nicht genetisch verwandten Lebendspenden). Statistisch konnte **kein Zusammenhang zwischen einem genetischen Verwandtschaftsverhältnis und einem Transplantatversagen** nachgewiesen werden ($\chi^2(1) = 0,113$, $p = 0,558$, $\phi = 0,192$).

4.2.5. Erkrankungen

Die nominal häufigsten Transplantatverluste erlitten Patienten, deren zugrundeliegende Erkrankungen eine diabetische Nephropathie oder ADPKD waren: 14,3% der Patienten mit diabetischer Nephropathie verloren ihr Transplantat und 12,5% der Patienten mit ADPKD (**Abbildung 12**). Zwei Patienten mit Schrumpfnieren hatten ebenfalls einen Organverlust zu beklagen (n=2; 28,6%), jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Grunderkrankung ($\chi^2(11) = 6,657$, $p = 0,826$, $V = 0,215$).

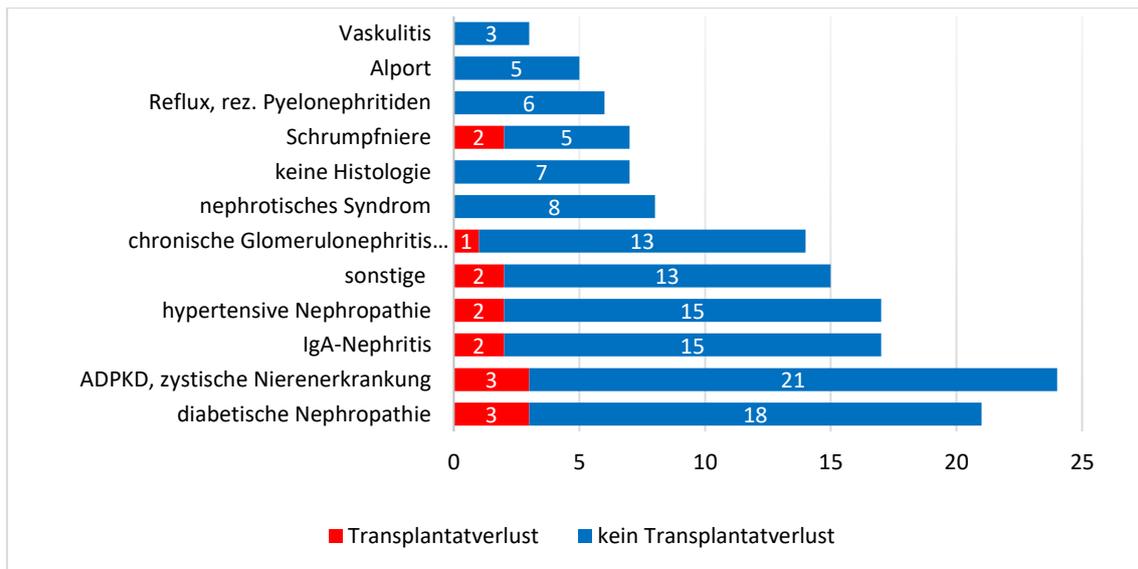


Abbildung 12: Häufigkeit eines Transplantatversagens in Abhängigkeit von der Grunderkrankung (n=144; $p = 0,826$)

Von den Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie erlitten 15 einen Transplantatverlust (10,7%); ebenso verloren 3 Patienten mit Diabetes mellitus ihr Nierentransplantat (10,3%). In beiden Gruppen fand sich **kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbidität und Transplantatverlust** ($\chi^2(1) = 0,478$, $p = 0,641$, $\phi = 0,058$ bzw. ($\chi^2(1) = 0,000$, $p = 0,646$, $\phi = 0,001$).

4.2.6. Ischämiezeiten und HLA-Mismatch

Die kalte Ischämiezeit hatte keinen Einfluss auf den Transplantatverlust im Beobachtungszeitraum. Während Patienten mit Transplantatverlust eine durchschnittliche kalte Ischämiezeit von $632 \pm$ hatten, lag diese bei den anderen Patienten im Mittelwert bei 650 ± 350 Minuten ($\chi^2(1) = 0,033$, $p = 0,856$).

Ein ähnliches Bild zeigte sich für die **warme Ischämiezeit mit fehlendem Einfluss auf den Organverlust** (24 ± 6 Minuten vs. 25 ± 9 Minuten; $\chi^2(1) = 0,382$, $p = 0,536$).

Des Weiteren zeigte sich im untersuchten Kollektiv **kein klarer Zusammenhang zwischen HLA-Mismatch-Situation und Verlust des Nierentransplantates im Laufe der Jahre** ($\chi^2(6) = 7,376$, $p = 0,287$, $V = 0,226$, $n = 144$, **Abbildung 13**).

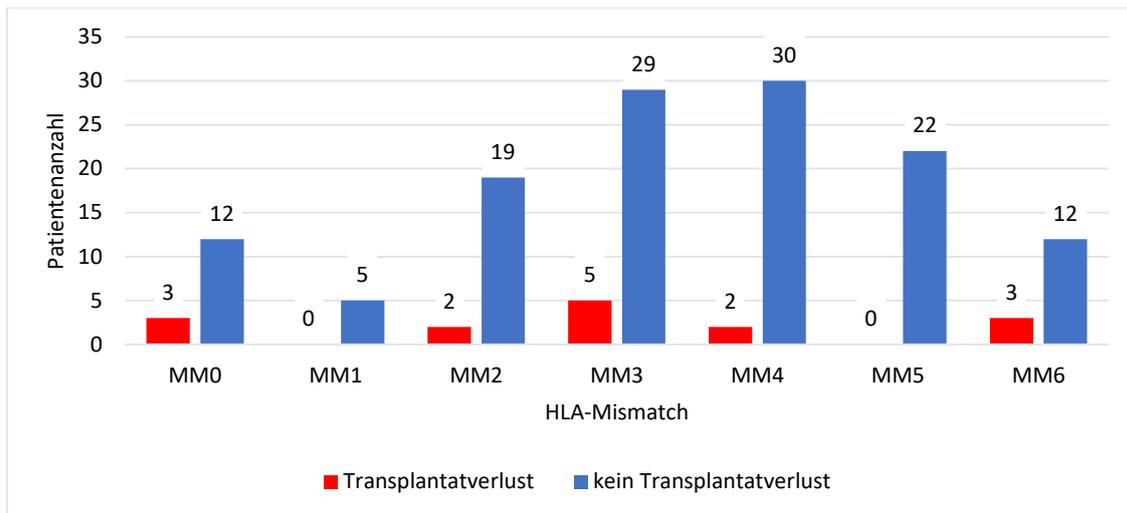


Abbildung 13: Häufigkeit von Transplantatverlusten bei unterschiedlichem HLA-Mismatch (n=144; $p = 0,287$)

4.2.7. Immunsuppressive Therapie

Etwa 2/3 der Transplantatverluste traten bei Patienten mit einer Induktionstherapie mit Basiliximab auf; insgesamt 10 Patienten (9,4%) mit dieser Induktionstherapie verloren somit ihr Transplantat. Bei den 26 Patienten ohne Induktionstherapie verloren tendenziell allerdings mehr Organempfänger ihre transplantierte Niere (n=4; 15,4%). In der Patientengruppe mit einer anderen Induktionstherapie verlor ein Patient (8,3%) im Verlauf sein Transplantat. Statistisch gesehen zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede bezüglich eines Transplantatverlustes ($\chi^2(2) = 0,853$, $p = 0,653$, $V = 0,077$). Auch im Hinblick auf die Wahl des primären Immunsuppressivums und dem konsekutiven Verlust des Nierentransplantates ergab sich nur eine Tendenz, jedoch kein statistischer Zusammenhang ($\chi^2(1) = 1,852$, $p = 0,143$, $\phi = 0,113$); 8 Patienten mit Ciclosporin A (8,1%) und 7 Patienten mit Tacrolimus (15,6%) als ersten Immunsuppressivum verloren ihr Organ im Lauf der Jahre. Bei 15 Patienten (10,7%) mit MMF als zweiter immunsuppressiver Erhaltungstherapie kam es zum Transplantatverlust, wohingegen kein Patient mit Azathioprin einen Transplantatverlust erlitt ($\chi^2(1) = 0,478$, $p = 0,641$, $\phi = 0,058$).

4.2.8. Harnleiterschienung

Bei Patienten mit Transplantatverlust wurde der DJ-Katheter durchschnittlich nach 52 ± 27 Tagen entfernt; bei Patienten ohne Transplantatverlust war der DJ-Katheter

im Mittel 61 ± 52 Tagen *in situ*; **zwischen der Einlagedauer der DJ-Schiene und Transplantatverlusten gab es statistisch keinen signifikanten Zusammenhang** ($\chi^2(1) = 0,465, p = 0,495$).

4.2.9. Harnwegsinfekte nach Nierentransplantation

Patienten mit Transplantatverlusten hatten innerhalb der ersten zwei Jahre *post transplantationem* signifikant mehr Harnwegsinfekte ($\chi^2(1) = 6,827, p = 0,009; R^2 = 0,095$). Während die Anzahl der Harnwegsinfekte nach Transplantation initial vergleichbar war, waren diese bei Patienten ohne Organverlust im Verlauf regredient, nicht jedoch bei den Nierentransplantierten mit funktionellem Verlust der Niere (**Tabelle 5**). Insgesamt zeigt sich, dass **mit zunehmender Anzahl an Harnwegsinfekten die relative Wahrscheinlichkeit für einen Transplantatverlust steigt** ($B = 0,091, p = 0,009, \text{Exp}(B) = 1,096$).

Zeitraum	Kein Transplantatverlust	Transplantatverlust
0 - 3 Monate	4,1 ± 2,3	4,7 ± 2,3
3 - 6 Monate	2,2 ± 1,9	3,6 ± 2,1
6 - 12 Monate	2,5 ± 2,3	4,5 ± 3,1
12 - 24 Monate	2,8 ± 2,6	3,7 ± 3,3
0 - 24 Monate	10,6 ± 6,8	16 ± 8,2

Tabelle 5: Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate ± Standardabweichung bei Patienten mit und ohne Transplantatverlust

Um zu klären, inwiefern verschieden Erreger das renale Outcome beeinflussen, wurde der Zusammenhang zwischen Transplantatverlust und den häufigsten Erregern für Harnwegsinfekte (≥ 5 Infektionen) untersucht (**Tabelle 6**). Insgesamt zeigte sich, dass **Harnwegsinfekte mit *Klebsiella oxytoca* ($n = 40; 28,5\%$) mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust assoziiert** waren ($n = 8; 19,5\%; \chi^2(1) = 5,082, p = 0,024, \phi = 0,188$). Harnwegsinfekte mit *S. haemolyticus* traten bei 50 Patienten ($34,7\%$) auf, von denen 9 Patienten ($18,0\%$) ihr Organ verloren. Auch hier fand sich ein statistisch **signifikanter Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *S. haemolyticus* und Organverlust** ($\chi^2(1) = 4,720, p = 0,030, \phi = 0,181$). Ebenfalls stellten **Harnwegsinfekte mit *Candida albicans* ($n=12; 8,3\%$ aller Patienten) ein Risiko für kommenden Organverlust** dar

($\chi^2(1) = 7,367$, $p = 0,023$, $\phi = 0,266$): 4 der Patienten mit *Candida albicans*-Infektion (33,3%) verloren im Beobachtungszeitraum ihre Niere.

Erreger	Transplantatverlust	kein Transplantatverlust
Enterococcus sp.	11	97
E. coli	11	89
Staphylococcus sp.	11	96
nicht diff. Gram-neg. Stäbchen	10	82
E. faecium	9	63
S. haemolyticus	9	41
Klebsiella oxytoca	8	33
P. aeruginosa	4	39
Staph. Epidermidis	4	28
C. albicans	4	8
Candida sp.	3	17
K. pneumoniae	3	33
Enterobacter cloacae	3	11
Proteus mirabilis	2	26
Candida glabrata	2	9
Proteus sp.	2	14
Proteus vulgaris	2	6
Staphylococcus hominis	2	5
Streptococcus sp.	1	33
Pseudomonas sp.	1	10
Streptococcus agalactiae	1	6
Corynebacterium sp.	1	5
Citrobacter freundii	1	10
Serratia marcescens	1	4
VRE	0	10
Morganella morganii	0	13
Lactobazillus	0	5
Hafnia alvei	0	5
Enterococcus faecalis	0	8

Tabelle 6: Übersicht der Transplantatverluste bei unterschiedlichen Harnwegsinfekten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Nierentransplantation

4.3. Harnleiterstenosen

Nach Entfernung der Harnleiterschleife trat bei 27 Patienten (18,0%) eine Harnleiterstenose auf. Für 2 Patienten konnten keine Informationen zur Beurteilung einer etwaigen Harnleiterstenose gefunden werden, sodass diese nicht in die Berechnungen einfließen (n = 150).

4.3.1. Alter und Geschlecht

Patienten, welche eine Harnleiterstenose erlitten, waren im Durchschnitt $56,9 \pm 14,4$ Jahre alt, wohingegen Patienten ohne Entwicklung einer Harnleiterstenose mit $51,0 \pm 12,4$ Jahren signifikant jünger waren ($\chi^2(1) = 4,931$, $p = 0,026$; $R^2 = 0,053$). **Mit steigendem Alter war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Harnleiterstenose deutlich ansteigend** ($\chi^2(1) = 4,466$, $p = 0,035$, $B = 0,039$, $\text{Exp}(B) = 1,040$). Die meisten dieser Komplikationen (74,1%) traten bei Männern auf (n = 20; 22,5%), während nur 11,5% der Frauen (n = 7) betroffen waren; in der Tat zeigte sich **bei Männern aber nur tendenziell ein höheres Risiko für die Ausbildung einer Harnleiterstenose** ($\chi^2(1) = 2,965$, $p = 0,085$, $\phi = 0,141$).

4.3.2. Mortalität und Transplantatverlust

Eine Harnleiterstenose hatte keinen Effekt auf die Morbidität ($\chi^2(1) = 0,433$, $p = 0,370$, $\phi = 0,054$). Von den verstorbenen 12 Patienten hatte ein Viertel (n = 3; 25,0%) eine vorausgegangene Harnleiterstenose entwickelt. Interessanterweise zeigte sich **kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Harnleiterstenosen und Transplantatverlust** ($\chi^2(1) = 3,855$, $p = 0,063$, $\phi = 0,165$), obgleich sich ein Trend für ein höheres Risiko erkennen ließ, da 5 Patienten mit Transplantatverlust (38,5%) zuvor eine Harnleiterstenose aufwiesen (**Abbildung 14**).

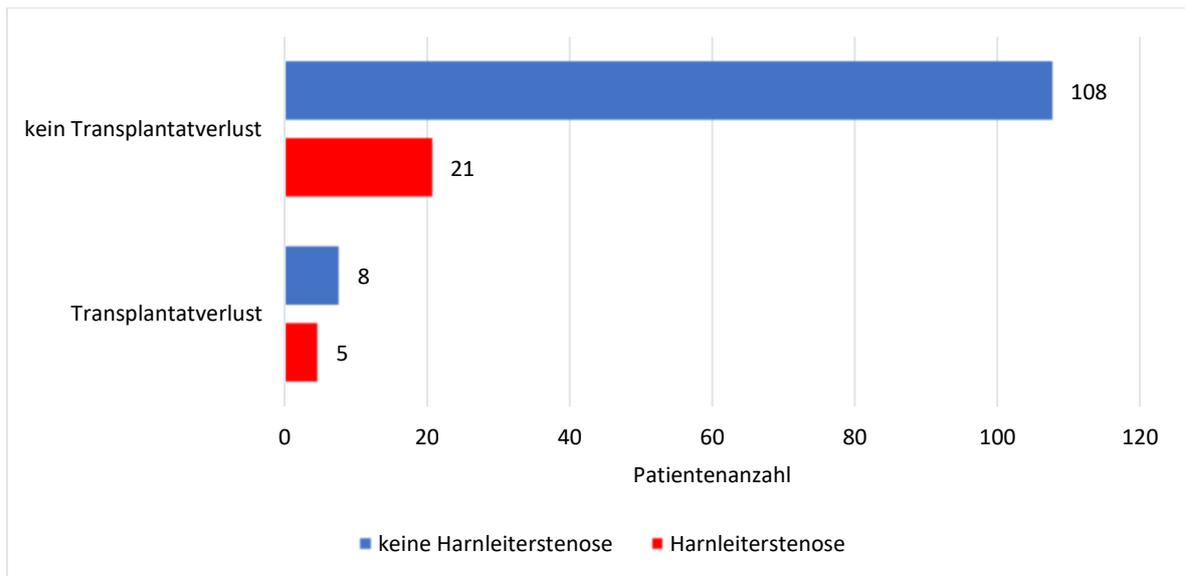


Abbildung 14: Darstellung des Zusammenhangs von Transplantatverlusten bei Patienten mit Harnleiterstenosen (n=150; $p = 0,063$)

4.3.3. Dialysemodus und Dialysedauer

3/4 der Harnleiterstenosen (74,1%) traten bei Patienten mit vorangegangener Hämodialyse auf; da dieses Nierenersatzverfahren *prä transplantationem* aber am häufigsten war, zeigte sich **kein Zusammenhang zwischen dem Dialysemodus vor der Transplantation und der Entwicklung von Harnleiterstenosen** ($\chi^2(2) = 0,398$, $p = 0,819$, $V = 0,052$). Insgesamt entwickelten 20 der primär hämodialysierten Patienten (17,1%) sowie 5 Patienten mit vorangegangener Peritonealdialyse (22,7%) und 2 präemptiv transplantierte Patienten (18,2%) eine Harnleiterstenose. Ebenso hatte die durchschnittliche Dialysezeit keinen Einfluss auf die Bildung dieser urologischen Komplikation ($\chi^2(1) = 0,181$, $p = 0,671$): Bei Patienten mit Harnleiterstenosen lag die mittlere Dialysedauer bei $4,0 \pm 3,0$ Jahren, wohingegen bei Patienten ohne Komplikation diese $4,3 \pm 3,6$ Jahre betrug.

4.3.4. Diurese und Harnwegsinfekte vor Transplantation

Insgesamt wurden in diese Berechnungen 135 Patienten eingeschlossen; bei einigen Patienten konnten keine Informationen bezüglich der Diurese vor Transplantation gefunden werden. Insgesamt zeigte sich jedoch, dass die **Diuresemenge prä transplantationem keinen Einfluss auf die Entstehung einer Harnleiterstenose** hatte ($\chi^2(1) = 1,283$, $p = 0,257$). Die mittlere tägliche Urinausscheidung von der

Transplantation lag bei Patienten mit späterer Harnleiter-stenose bei 1.028 ± 944 ml, wohingegen Patienten ohne diese urologische Komplikation eine Diurese von 784 ± 955 ml aufwiesen.

4.3.5. Transplantat und Transplantationsart

Harnleiterstenosen entwickelten sich postoperativ nach kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantationen bei 5 Patienten (26,3%) während dies bei 22 Nierentransplantierten Patienten (16,8%) der Fall war. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($\chi^2(1) = 1,019$, $p = 0,313$, $\phi = 0,085$). Im gleichen Maß hatte der Modus einer Nierentransplantation keinen Einfluss auf die Ausbildung einer Harnleiterstenose ($\chi^2(3) = 3,928$, $p = 0,269$, $V = 0,162$): 4 Patienten nach Lebendspende (11,8%) zeigten postoperativ eine Harnleiterstenose sowie 23 Patienten mit einer postmortalen Spende. Von den postmortalen Spenden hatten 17 Patienten mit ETKAS-Niere (18,1%), 6 Patienten aus dem ESP-Programm (31,6%) und kein Patient aus dem AM-Programm die beschriebene Komplikation.

4.3.6. Grunderkrankungen und Komorbiditäten

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und der Entwicklung von Harnleiterstenosen konnte nicht nachgewiesen werden ($\chi^2(11) = 13,399$, $p = 0,268$, $\phi = 0,299$; **Abbildung 15**); die numerisch meisten Harnleiterstenosen (22,2%) traten aber bei Patienten mit diabetischer Nephropathie auf ($n = 6$; 25,0%). Bei 5 Patienten mit ADPKD (20,8%) sowie 3 Patienten mit hypertensiver Nephropathie (17,6%) kam es zu der gleichen Komplikation. Alleinige Patienten mit Vaskulitis wiesen prozentual mehr Harnleiterstenosen auf (66,7%). Auch spielten die Komorbiditäten Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus keine signifikante Rolle bei der Entwicklung von Harnleiterstenosen ($\chi^2(1) = 2,465$, $p = 0,116$, $\phi = -0,141$ bzw. $\chi^2(1) = 1,135$, $p = 0,365$, $\phi = 0,087$).

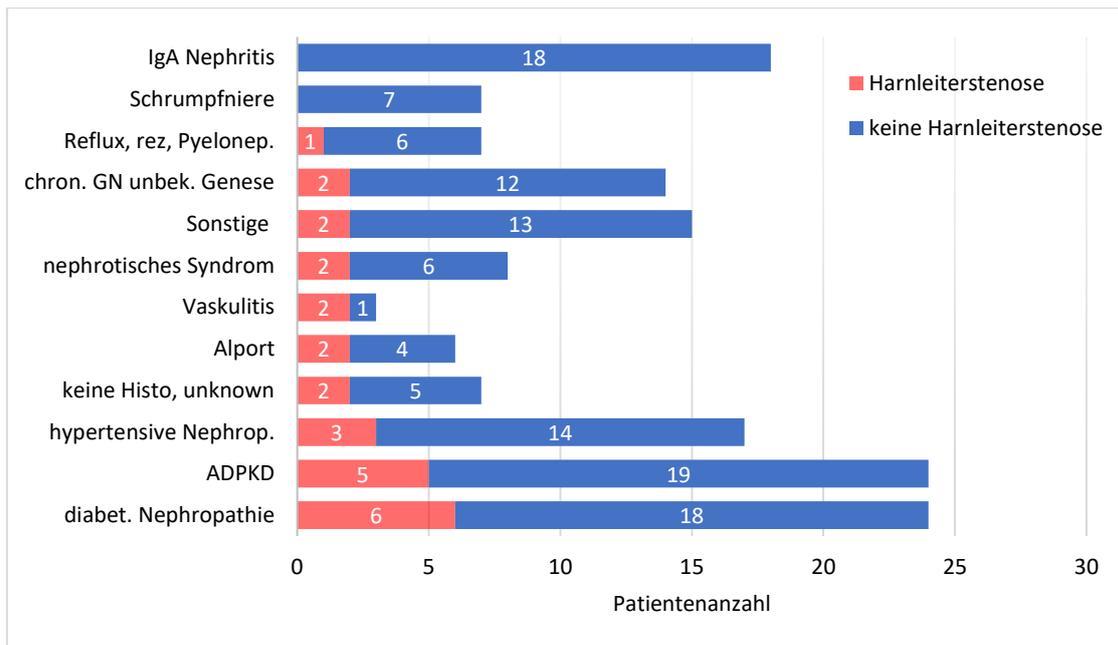


Abbildung 15: Entwicklung von Harnleiterstenosen *post transplantationem* in Relation zur renalen Grunderkrankung (n = 150; $p = 0,268$)

4.3.7. Ischämiezeiten und HLA-Mismatch

Bei jenen Patienten, welche eine Harnleiterstenose *post transplantationem* entwickelten, betrug die mittlere KIZ 678 ± 618 Minuten sowie bei Patienten ohne diese Komplikation 638 ± 367 Minuten, wobei kein statistisch signifikanter Zusammenhang darstellbar war ($\chi^2(1) = 0,266$, $p = 0,606$). Auch bezüglich der warmen Ischämiezeit konnte kein Zusammenhang mit der Entstehung von Harnleiterstenosen nachgewiesen werden ($\chi^2(1) = 0,000$, $p = 0,997$). Die durchschnittliche WIZ betrug sowohl bei Patienten mit dieser urologischen Komplikation als auch bei denen ohne Harnleiterstenose 25 ± 9 Minuten. Schließlich zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Anzahl der HLA-Mismatche ($\chi^2(6) = 6,507$, $p = 0,369$, $\phi = 0,208$; **Abbildung 16**).

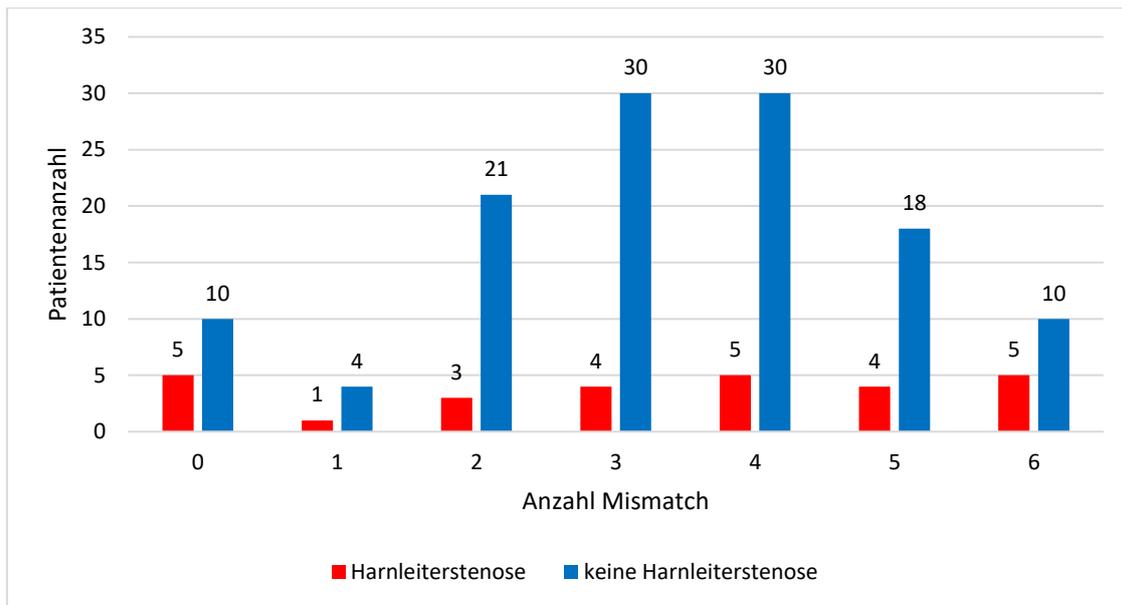


Abbildung 16: Anzahl der Harnleiterstenosen in Relation zur Anzahl der HLA-Mismatches (n = 150; $p = 0,369$)

4.3.8. Induktion- und Erhaltungstherapie

Interessanterweise hatte die immunsuppressive Therapie keinen Einfluss auf die Entwicklung von Harnleiterstenosen. Weder die Wahl der Induktionstherapie noch der immunsuppressiven Erhaltungsmedikation führte zu einer veränderten Häufigkeit dieser urologischen Komplikation ($\chi^2(2) = 0,3485$, $p = 0,840$, $\phi = 0,048$ bzw. $\chi^2(1) = 0,384$, $p = 0,536$, $\phi = 0,051$ bzw. $\chi^2(1) = 0,136$, $p = 0,552$, $\phi = 0,030$): Harnleiterstenosen entwickelten sich bei 4 Patienten ohne Induktionstherapie (15,4%), bei 20 Patienten mit Basiliximab (18,0%) und bei 3 Patienten mit sonstigen Induktionstherapien (23,1%). Patienten mit Ciclosporin A bzw. Tacrolimus entwickelten in 17 bzw. 10 Fällen (16,7% vs. 20,8%, n.s.) eine Ureterstenose; bei der Therapie mit Azathioprin bzw. MMF konnte dies in 25,0% bzw. 17,8% beobachtet werden.

Statistisch zeigte sich ein **signifikanter Einfluss der Einlagedauer des DJ-Katheters auf die Entwicklung einer Harnleiterstenose** ($\chi^2(1) = 52,448$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,684$): Bei Patienten mit Harnleiterstenose lag die mittlere Einlagedauer des DJ-Katheters bei $166,6 \pm 103,4$ Tagen, während diese bei Patienten ohne diese urologische Komplikation mit $48,6 \pm 16,5$ Tagen deutlich niedriger lag (siehe auch **Abbildung 17**). Demnach war mit zunehmender Liegezeit des DJ-Katheters ein höheres Risiko

für Harnleiterstenosen assoziiert ($B = 0,64$, $p < 0,001$, $\text{Exp}(B) = 1,066$). Der zuvor beschriebene Einfluss der Einlagedauer der DJ-Schiene auf die Entwicklung dieser urologischen Komplikation liegt auch bei einer dauerhaften Harnleiterschienung vor ($\chi^2(1) = 9,234$, $p = 0,031$, $\phi = 0,248$). So entwickelten alle 10 Patienten mit einer dauerhaften Schienung eine Harnleiterstenose.

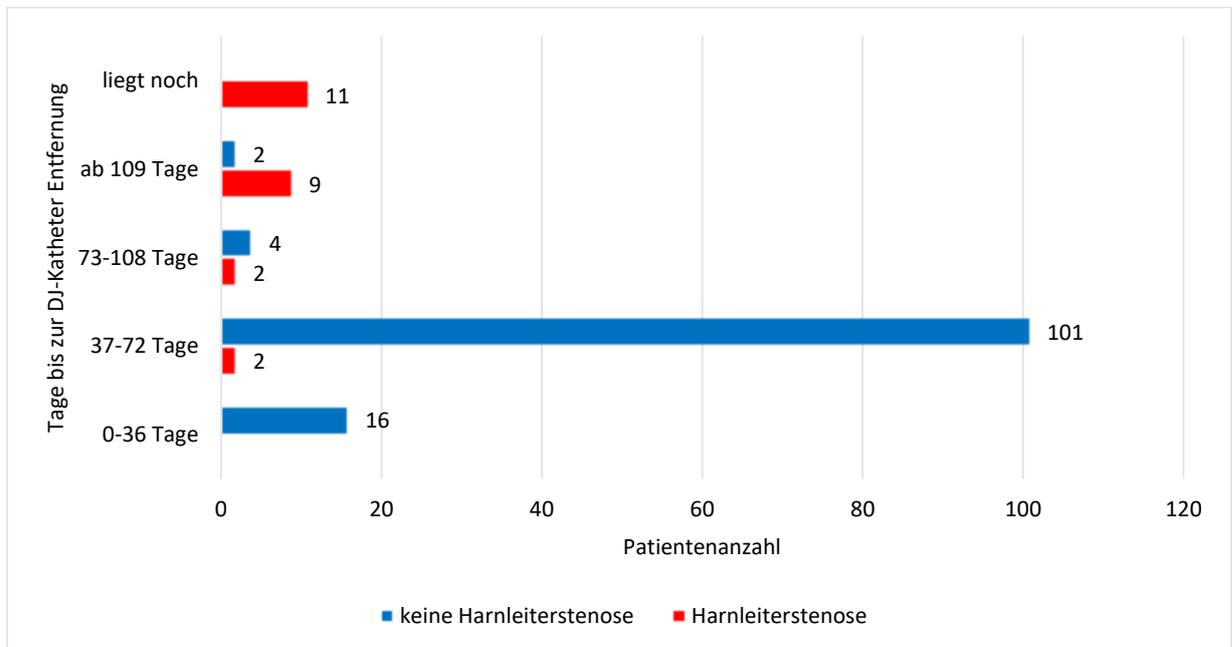


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Liegezeit des DJ-Katheters und der Entwicklung von Harnleiterstenosen ($n = 147$; $p < 0,001$)

4.3.9. Harnwegsinfekte nach Transplantation

Die **Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation hat Einfluss auf die Entwicklung einer Ureterstenose** ($\chi^2(1) = 4,308$, $p = 0,038$, $R^2 = 0,046$). Mit steigender Anzahl an Harnwegsinfektionen steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Ureterstenose ($B = 0,06$, $p = 0,036$, $\text{Exp}(B) = 1,062$; **Abbildung 18**). In **Tabelle 7** ist die Anzahl der Harnwegsinfektionen innerhalb der ersten zwei Jahre *post transplantationem* bei Patienten mit und ohne Harnleiterstenosen dargestellt; **Tabelle 8** zeigt die häufigsten relevanten Erreger für Harnwegsinfekte (≥ 5 Infektionen) im Hinblick auf die Entwicklung von Harnleiterstenosen.

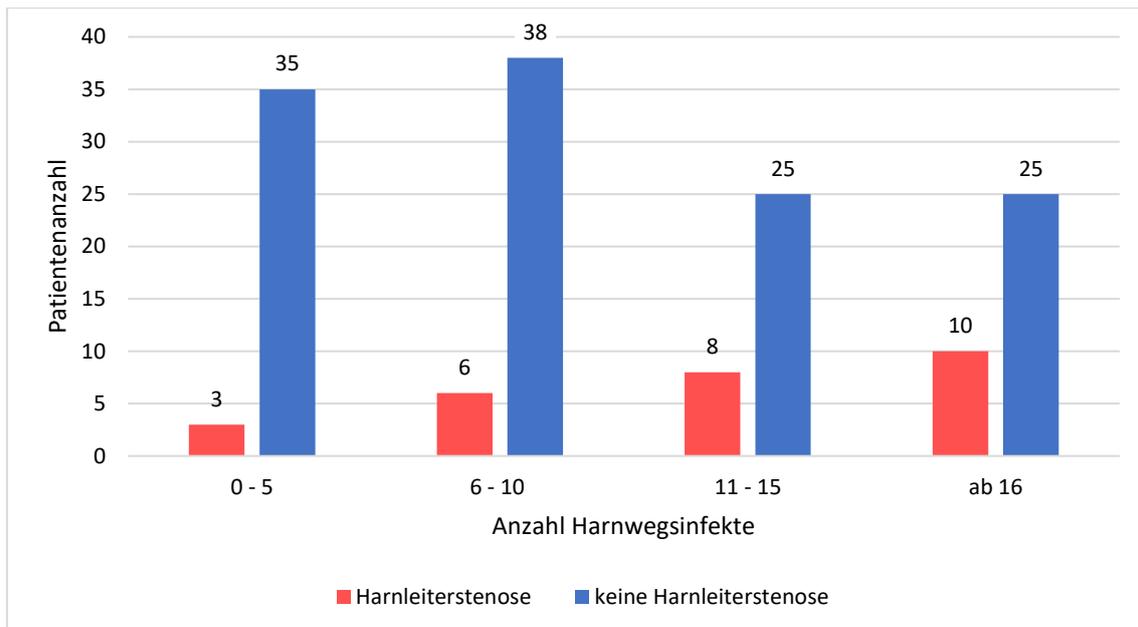


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Anzahl an Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 2 Jahre *post transplantationem* und dem Auftreten von Harnleiterstenosen (n = 150; p = 0,036)

Zeitraum	Keine Harnleiterstenose	Harnleiterstenose
0 – 3 Monate	4,1 ± 2,3	4,3 ± 2,3
3 – 6 Monate	2,2 ± 1,8	2,9 ± 2,4
6 – 12 Monate	2,2 ± 2,2	4,4 ± 2,7
12 – 24 Monate	2,8 ± 2,6	3,1 ± 2,5
0 – 24 Monate	10,4 ± 6,8	13,6 ± 7,5

Tabelle 7: Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate mit Standardabweichung bei Patienten mit und ohne Harnleiterstenose

Die meisten Harnleiterstenosen traten bei Infektionen mit *E. coli* auf (n = 21; 20,4%), was jedoch statistisch kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu anderen Erregern bedeutete ($\chi^2(1) = 1,237$, p = 0,260, $\phi = 0,092$). Bei Harnwegsinfektionen mit *Staphylococcus sp.* entwickelten nur 16 Patienten (14,3%) eine Ureterstenose. Interessanterweise fand sich ein **signifikanter Zusammenhang von einer Infektion mit *S. epidermidis* mit der Entwicklung von Harnleiterstenosen** (n = 10; 29,4%; $\chi^2(1) = 3,879$, p = **0,049**, $\phi = 0,161$).

Harnwegsinfekte mit *E. faecalis* waren ebenfalls – bei der Hälfte der Patienten – mit der Entwicklung einer Harnleiterstenose assoziiert ($n = 4$; 50,0%; $\chi^2(1) = 5,863$, $p = 0,035$, $\phi = 0,198$).

Erreger	Harnleiterstenose	keine Harnleiterstenose
<i>E. coli</i>	21	82
<i>Enterococcus sp.</i>	20	92
<i>E. faecium</i>	16	56
<i>Staphylococcus sp.</i>	16	96
nicht diff. G-neg. Stäb.	15	80
<i>P. aeruginosa</i>	12	33
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10	30
Staph. <i>Epidermidis</i>	10	24
<i>Proteus mirabilis</i>	8	20
<i>S. haemolyticus</i>	8	44
<i>K. pneumoniae</i>	8	28
<i>Streptococcus sp.</i>	6	28
<i>Pseudomonas sp.</i>	4	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4
<i>Candida sp.</i>	3	17
<i>Morganella morganii</i>	3	10
<i>Proteus sp.</i>	3	13
<i>C. albicans</i>	3	10
VRE	2	9
<i>Lactobazillus</i>	2	3
<i>Citrobacter freundii</i>	2	9
<i>Proteus vulgaris</i>	2	5
<i>Serratia marcescens</i>	2	3
<i>Candida glabrata</i>	1	10
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	6
<i>Hafnia alvei</i>	1	4
<i>Corynebacterium sp.</i>	0	6
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	7

Tabelle 8: Häufigkeit von Harnleiterstenosen bei verschiedenen Erregern im Urin

4.3.10. Rejektionen

Zwischen der Entwicklung von Harnleiterstenosen und dem Auftreten von Rejektionen zeigte sich kein relevanter Zusammenhang ($\chi^2(1) = 0,000$ $p = 0,933$, $\phi = 0,001$). In **Tabelle 9** ist die Anzahl an Ureterstenosen bei verschiedenen Rejektionsarten bzgl. einer erstmaligen dargestellt. Auch **unterschiedliche Abstoßungsarten haben keinen Einfluss auf die Entstehung einer**

Harnleiterstenose ($\chi^2(6) = 5,689$, $p = 0,459$, $V = 0,305$). Insgesamt 21 Patienten entwickelten eine zweite Rejektion (**Tabelle 10**); eine weitere dritte Abstoßungsreaktion entwickelten nur 2 Patienten.

Art 1. Rejektion	Harnleiterstenose	keine Harnleiterstenose
zellulär	7	27
humoral	0	9
zellulär und humoral	1	2
vaskulär	1	3
zellulär und vaskulär	0	2
humoral und vaskulär	2	3
Zellulär und humoral und vaskulär	0	4

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Harnleiterstenosen und unterschiedlichen Rejektionsformen beim Erstereignis einer Abstoßung

Art 2. Rejektion	Harnleiterstenose	keine Harnleiterstenose
zellulär	4	10
humoral	0	4
zellulär und humoral	0	2
vaskulär	0	0
zellulär und vaskulär	0	0
humoral und vaskulär	0	1
Zellulär und humoral und vaskulär	0	0

Tabelle 10: Häufigkeit einer 2. Abstoßungsreaktion und Assoziation mit der Entwicklung von Harnleiterstenosen

4.4. Rejektion

40,8% der Patienten erlitten innerhalb der Beobachtungszeitraumes mindestens eine Abstoßungsreaktion (n = 62). Unterschieden wurden Rejektionen nach ihrer Art: zellulär, humoral und vaskulär.

4.4.1 Alter und Geschlecht

Patienten mit Abstoßung waren zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich $51,7 \pm 12,3$ Jahre und Patienten ohne Abstoßung $51,9 \pm 13,7$ Jahre alt. **Das Auftreten von Rejektionen war somit unabhängig vom Alter** ($\chi^2(1) = 0,009$, $p = 0,926$). Obwohl 67,7% der Rejektionen bei Männern auftraten, war dies durch den deutlich höheren Anteil der Männer an den Organempfängern begründet, so dass das männliche Geschlecht *per se* keinen Risikofaktor für eine Transplantatabstoßung darstellt ($\chi^2(1) = 3,156$, $p = 0,076$, $\phi = 0,144$). Insgesamt hatten 42 Männer (46,7%) und 20 Frauen (32,3%) im Beobachtungszeitraum eine Rejektion ihres Empfängerorgans.

4.4.2 Mortalität und Transplantatversagen

Im untersuchten Kollektiv konnte **kein Einfluss von Rejektionen auf Mortalität oder Transplantatverlust** nachgewiesen werden ($\chi^2(1) = 2,534$, $p = 0,111$, $\phi = .0,29$ bzw. $\chi^2(1) = 2,315$, $p = 0,128$, $\phi = 0,127$). 61,5% der Verstorbenen (n=8) und 60,0% der Patienten mit Transplantatverlust (n=9) hatten im Beobachtungszeitraum eine Abstoßungsreaktion.

4.4.3 Dialysemodus und Dialysedauer

Bei Patienten mit vorangegangener Peritonealdialyse kam es quantitativ häufiger zu Abstoßungen (n=10; 40,7%) als bei zuvor hämodialysierten Patienten (n=48; 40,7%) oder präemptiv Transplantierten (n=4; 36,4%). Ein **Zusammenhang zwischen vorangegangenen Dialysemodus und dem Auftreten einer Rejektion** war jedoch **statistisch nicht nachweisbar** ($\chi^2(2) = 0,159$, $p = 0,612$, $V = 0,080$). Die mittlere Dialysedauer bei Patienten mit und ohne Rejektion war vergleichbar ($4,1 \pm 3,4$ Jahre vs. $4,4 \pm 3,5$ Jahre; $\chi^2(1) = 0,213$, $p = 0,644$).

4.4.4 Diurese und rezidivierende Harnwegsinfektionen vor Transplantation

Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Restdiurese vor Transplantation und der Entwicklung von Abstoßungsreaktionen ($\chi^2(1) = 0,781, p = 0,377$). Die mittlere Diurese war bei Patienten mit und ohne Rejektion ähnlich (746 ± 983 ml vs. 892 ± 938 ml). Ebenso gab es keinen Zusammenhang zwischen rezidivierenden Harnwegsinfekten *prä transplantationem* und Abstoßungsreaktionen nach der Transplantation ($\chi^2(1) = 0,300, p = 0,411, \phi = -0,044$).

4.4.5 Transplantat- und Transplantationsart

Eine Rejektion trat bei Patienten mit alleiniger Nierentransplantation quantitativ und relativ häufiger auf als bei kombiniert Nieren-Pankreas-transplantierten Patienten ($n=57; 43,2\%$ vs. $n=5; 25,0\%$), was jedoch statistisch nicht signifikant war ($\chi^2(1) = 2,377, p = 0,123, \phi = 0,125$). Ebenso war im untersuchten Patientenkollektiv das Risiko für eine Rejektion in bei den unterschiedlichen Transplantmodalitäten vergleichbar ($\chi^2(3) = 5,507, p = 0,138, V = 0,190$): 37 Patienten mit ETKAS-Niere (38,9%), 6 Patienten im ESP-Programm (31,6%) und 16 Patienten mit Lebendspende (45,7%) entwickelten eine Rejektion; alleinig bei Patienten im AM-Programm (3/3; 100,0%) war das Risiko für eine Abstoßungsreaktion deutlich erhöht. Wie zu erwarten, kam es tendenziell bei Lebendnierenspenden von genetisch Verwandten seltener zu Abstoßungsreaktionen als im Rahmen nicht-genetischer Verwandtschaftsverhältnisse ($n=5; 33,3\%$ vs. $n=11; 55,0\%$; $\chi^2(1) = 1,621, p = 0,203, \phi = 0,215$). Die Mehrzahl der Lebendnierenspenden stammte von Ehepartnern, bei den entsprechenden Empfängern kam es am häufigsten zu Rejektionen ($n=12; 57,1\%$). Bei Spenden von sonstigen Verwandten entwickelten 2 Patienten eine Abstoßung (50,0%). Die geringste Abstoßungsrate zeigte sich nach Spenden von einem Elternteil ($n=2; 20,0\%$; $\chi^2(2) = 3,799, p = 0,150, \phi = 0,329$).

4.4.6 Grunderkrankung und Komorbiditäten

Die Häufigkeit von Rejektionen zeigte erstaunlicherweise Unterschiede in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung ($\chi^2(11) = 21.476, p = 0,029, V = 0,376, \text{Abbildung 19}$). Am häufigsten entwickelten Patienten mit der Diagnose einer chronischen Glomerulonephritis eine Rejektion ($n=10; 71,4\%$; $\chi^2(1) = 5,994,$

$p = 0,016$, $\phi = 0,199$). Auch Patienten mit einer ADPKD zeigten überdurchschnittlich häufig Abstoßungsreaktionen ($n=12$; 50,0%). Zu keiner Abstoßungsreaktion kam es bei Patienten mit unbekannter Histologie ($n=7$; 0,0%; $\chi^2(1) = 5,055$, $p = 0,023$, $\phi = -0,182$). Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus als Komorbiditäten schienen keinen Einfluss auf die Häufigkeit einer Rejektion zu haben ($\chi^2(1) = 0,201$, $p = 0,654$, $\phi = 0,036$ bzw. $\chi^2(1) = 3,563$, $p = 0,080$, $\phi = 0,153$).

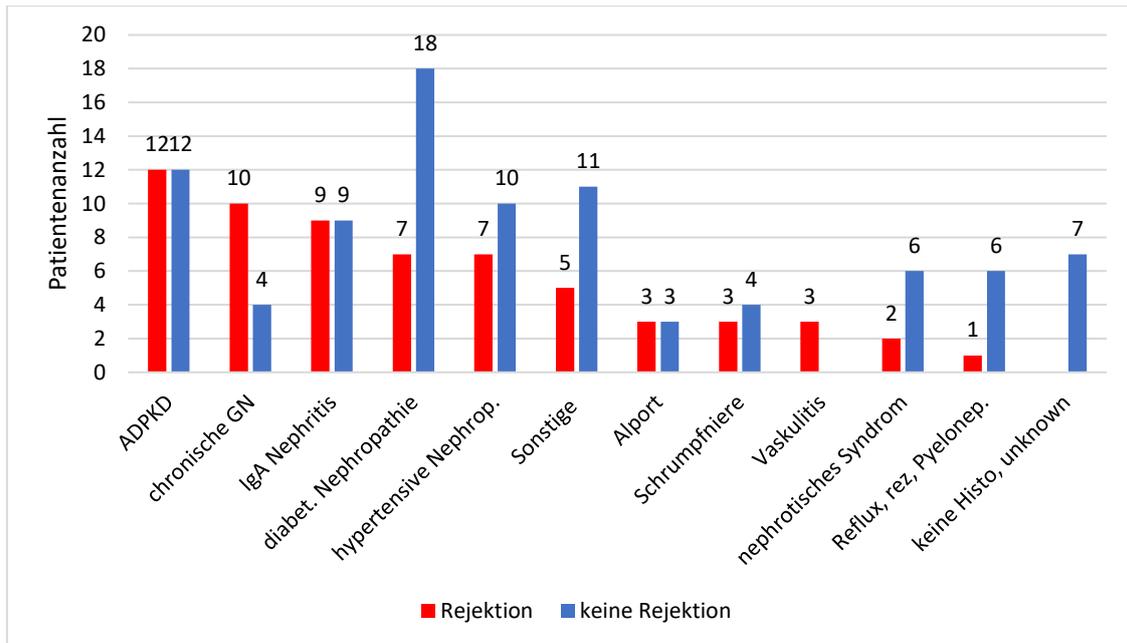


Abbildung 19: Anzahl von Rejektionen bei unterschiedlichen Grunderkrankungen ($n = 152$; $p = 0,029$)

4.4.7 Ischämiezeiten und HLA-Mismatch

Durchschnittlich betrug die kalte Ischämiezeit bei Patienten mit und ohne Transplantatabstoßung 687 ± 431 Minuten bzw. 614 ± 292 Minuten. **Erst ab einer kalten Ischämiezeit von 960 Minuten zeigten sich signifikant mehr Abstoßungsreaktionen** ($\chi^2(1) = 4,686$, $p = 0,028$, $\phi = 0,176$): Von den 21 Patienten mit einer kalten Ischämiezeit ≥ 16 Stunden kam es bei 61,9% ($n=13$) zu einer Transplantatabstoßung. Die warme Ischämiezeit war bei Patienten mit und ohne Rejektion vergleichbar (25 ± 8 vs. 25 ± 9 Minuten; $\chi^2(1) = 0,705$, $p = 0,705$).

In **Abbildung 20** sind die Rejektionen in Abhängigkeit von der Anzahl der HLA-Mismatches dargestellt. Interessanterweise fand sich hier kein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2(6) = 3,105$, $p = 0,796$, $V = 0,143$).

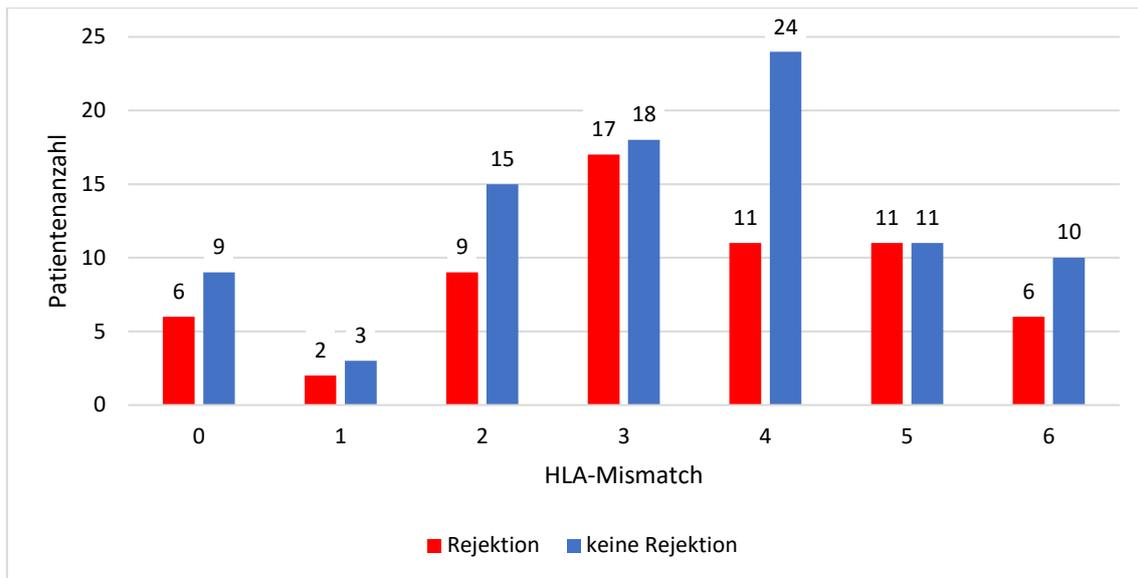


Abbildung 20: Anzahl der Rejektionen bei unterschiedlichen HLA-Mismatches (n = 152; $p = 0,796$)

4.4.8 Immunsuppressive Therapie

Weder die Art der Induktionstherapie noch die dauerhafte immunsuppressive Medikation hatte Auswirkungen auf die Entstehung einer Transplantatabstoßung ($\chi^2(2) = 1,103$, $p = 0,576$, $V = 0,085$ bzw. $\chi^2(1) = 0,318$, $p = 0,573$, $\phi = 0,046$ bzw. $\chi^2(1) = 1,991$, $p = 0,185$, $\phi = 0,114$): 11 Patienten (42,3%) ohne Induktionstherapie, 44 Patienten mit Basiliximab (38,9%) und 9 Patienten (53,8%) mit sonstigen Induktionsschemata entwickelten eine Rejektion. Unter einer Therapie mit Ciclosporin A bzw. Tacrolimus kam es bei 40 Patienten (39,2%) bzw. bei 22 Patienten (44,4%) zu einer Rejektion. Unter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin zeigten sich tendenziell häufiger Abstoßungen als bei einer Therapie mit MMF (n=3; 75,0% vs. n = 59; 39,9%).

4.4.9 Harnleiterschienung

Bei insgesamt 11 Patienten mit Ureterstenose (40,7%) kam es zu einer Rejektion; eine Assoziation ließ sich jedoch nicht nachweisen ($\chi^2(1) = 0,000$, $p = 0,993$, $\phi = 0,001$). Die durchschnittliche Einlagedauer des DJ-Katheter bei Patienten mit und ohne Rejektion war mit 55 ± 27 Tagen bzw. 63 ± 59 Tagen vergleichbar ($\chi^2(1) = 1,098$, $p = 0,295$).

4.4.10 Harnwegsinfekte nach Transplantation

Die Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate *post transplantationem* sowie die nachgewiesenen Erreger hatten keinen Einfluss auf die Entstehung von Rejektionen ($\chi^2(1) = 0,696$, $p = 0,404$; **Tabelle 11 und 12**).

Zeitraum	Keine Rejektion	Rejektion
0 - 3 Monate	4,1 ± 2,4	4,1 ± 2,2
3 - 6 Monate	2,2 ± 1,6	2,4 ± 2,3
6 - 12 Monate	2,3 ± 2,3	4,9 ± 2,7
12 - 24 Monate	2,7 ± 2,5	3,0 ± 3,0
0 - 24 Monate	10,6 ± 6,4	11,6 ± 7,9

Tabelle 11: Anzahl der Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 24 Monate *post transplantationem* bei Patienten mit und ohne Harnleiterstenose (Mittelwert ± Standardabweichung)

Erreger	Rejektion	keine Rejektion
Staphylococcus sp.	47	66
Enterococcus sp.	46	67
E. coli	36	69
nicht diff. Gram-neg. Stäbchen	35	61
E. faecium	34	40
S. haemolyticus	22	32
Klebsiella oxytoca	19	22
P. aeruginosa	18	28
Staph. Epidermidis	14	20
Streptococcus sp.	13	21
K. pneumoniae	13	24
Proteus mirabilis	10	19
Enterobacter cloacae	8	9
C. albicans	8	5
Pseudomonas sp.	7	5
VRE	6	5
Candida sp.	6	15
Morganella morganii	5	8
Citrobacter freundii	5	6
Candida glabrata	4	7
Proteus sp.	4	12
Hafnia alvei	4	1
Staphylococcus hominis	4	3
Streptococcus agalactiae	3	4
Corynebacterium sp.	2	4
Proteus vulgaris	2	6
Serratia marcescens	2	3
Enterococcus faecalis	2	6
Lactobazillus	0	5

Tabelle 12: Anzahl an Rejektionen bei verschiedenen Erregern von Harnwegsinfekten nach Nierentransplantation

4.4.11 Komponenten der Rejektion und Therapie

Bei 62 Patienten kam es während des Beobachtungszeitraumes zu mindestens einer histologisch gesicherten Rejektion; nicht selten zeigte sich ein gemischtes histologisches Bild (**Tabelle 13**). 40 Patienten hatten einmalig eine Abstoßung, 20 Patienten erfuhren 2 und bei zwei Patienten traten 3 Transplantatabstoßungen auf. Bei ca. 1/4 der Patienten war die Rejektionstherapie primär nicht erfolgreich (**Tabelle 14**). Interessanterweise wurde aber das renale Outcome nicht durch die Anzahl der Abstoßungsepisoden unter entsprechender Therapie beeinflusst

($\chi^2(2) = 2,081$, $p = 0,353$, $V = 0,183$). Der Therapieerfolg war unabhängig vom Rejektionstypus ($\chi^2(6) = 3,031$, $p = 0,805$, $V = 0,221$), wie in **Abbildung 21** grafisch dargestellt.

Art der Rejektion	Anzahl 1. Rejektion	Anzahl 2. Rejektion	Anzahl 3. Rejektion
zellulär	34	14	1
humoral	9	5	1
zellulär und humoral	3	2	0
vaskulär	4	0	0
zellulär und vaskulär	2	0	0
humoral und vaskulär	5	1	0
zellulär und humoral und vaskulär	5	0	0

Tabelle 13: Überblick über die Anzahl verschiedener Rejektionsarten

Spalte1	Therapie erfolgreich	Therapie nicht erfolgreich
1. Rejektion	48	14
2. Rejektion	13	9
3. Rejektion	2	0

Tabelle 14: Überblick über erfolgreiche und nicht erfolgreiche Therapie in Abhängigkeit vom Rejektionsereignis

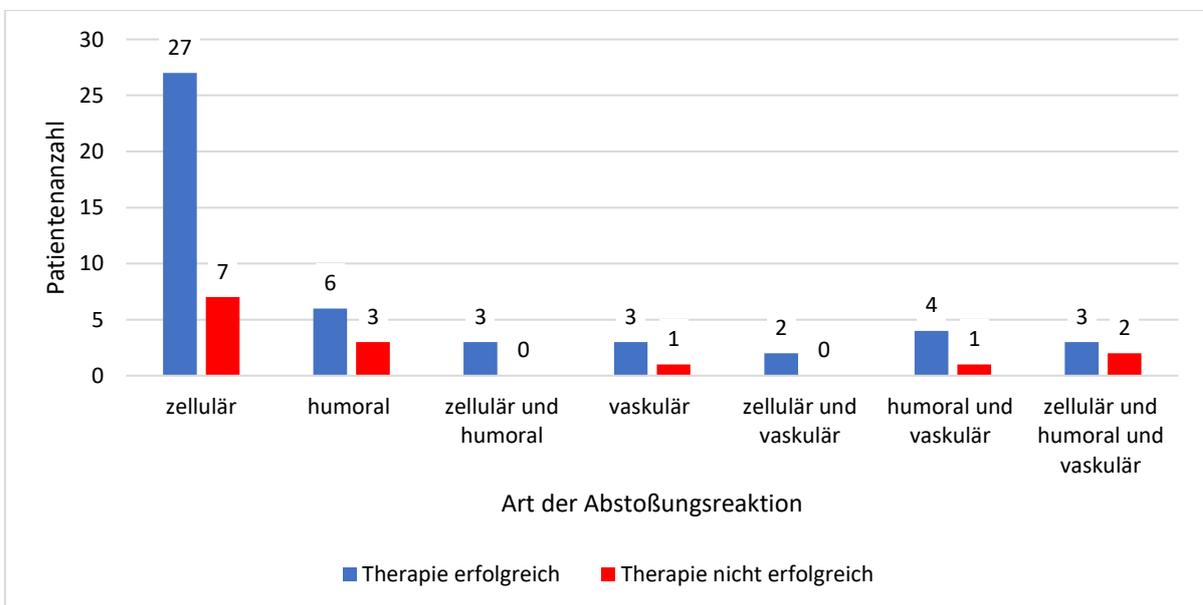


Abbildung 21: Therapieerfolg bei unterschiedlichen Abstoßungsreaktionen ($n = 62$; $p = 0,805$)

5 Diskussion:

Nierentransplantationen gelten als eine valide Methode der Nierenersatztherapie bei terminaler Nierenerkrankung und führen in der Regel zu einer verbesserten Lebensdauer und Lebensqualität der betroffenen Patienten.⁵⁶ Infektiologische, anatomische und immunologische Komplikationen, wie u.a. Harnwegsinfekte, Harnleiterstenosen und Rejektionen können das Outcome verändern und sich darüber hinaus gegenseitig beeinflussen.⁵⁷ Ziel der vorliegenden Studie war es, Inzidenz und Outcome von Harnwegsinfektionen und Harnleiterstenosen im Zusammenhang mit Abstoßungen nach Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantation am Transplantationszentrum Marburg zu evaluieren.

5.1 Transplantatverluste

Für Nierentransplantierte Patienten ist das Überleben ihres Transplantates essenziell für Lebensqualität und Gesamtoutcome. In der vorliegenden Untersuchung hatten innerhalb des Beobachtungszeitraum 9,9% der Patienten einen Transplantatverlust, wobei das Alter des Empfängers keine Rolle spielte. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Lufft et al. sowie Foroutan et al., die ebenfalls keinen direkten Einfluss des Empfängeralters auf das Transplantatüberleben feststellen konnten.⁵⁸ ⁵⁹ Dies ist umso bedeutsamer, da auch ältere Patienten im Eurotransplant Senior Programm von einer Nierentransplantation ohne erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust profitieren. Ebenso zeigte sich analog zu Untersuchungen von Santiago et al. kein geschlechtsspezifischer Unterschied im Hinblick auf einen Transplantatverlust.⁶⁰

Inwieweit der vor Transplantation geübte Dialysemodus Auswirkungen auf das Transplantatüberleben hat, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Snyder et al. beschreiben eine erhöhte Rate an Transplantatversagen bei Patienten mit Peritonealdialyse vor der Nierentransplantation.⁶¹ Dabei führte er diese erhöhte

⁵⁶ Zeier, Nierentransplantation, Referenz Nephrologie (2019), 645.

⁵⁷ Zeier, Mögliche Komplikationen, Referenz Nephrologie (2019), 649, 651.

⁵⁸ Lufft et al., Transplantation 69 (2000), 790.

⁵⁹ Foroutan et al., Clin J Am Soc Nephrol 14 (2019), 1642.

⁶⁰ Santiago et al., Rev Saude Publica 49 (2015), 68.

⁶¹ Snyder et al., Kidney Int 62 (2002), 1423.

Verlustrate vor allem auf Nierenthrombosen zurück. Neuere Studien dagegen zeigten eher einen potenziellen Vorteil von Peritonealdialysepatienten im Vergleich zu Patienten mit chronischer Hämodialyse.⁶² Kramer et al. wiederum sahen in ersten Analysen einen Vorteil der Peritonealdialyse im Vergleich zur Hämodialyse, vermuteten aber, dass dieser Unterschied eher auf anderen Faktoren wie Alter oder Komorbidität beruht.⁶³ In der Tat sind Peritonealdialyse-Patienten eher jünger und allgemein medizinisch gesünder. In dem hier beschriebenen Kollektiv zeigte sich wie bei Snyder et al. eine erhöhte Rate an Transplantatverlusten bei vorangegangener Peritonealdialyse. Worauf diese Beobachtung zurückzuführen ist, bleibt jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns unklar. Prinzipiell könnte dies auch eine Frage der Compliance oder einer fehlenden Effektivität der Peritonealdialyse im häuslichen Setting darstellen,⁶⁴ wobei Compliance jedoch schwierig zu definieren und nachzuweisen ist.⁶⁵

In der Literatur ist es bisher umstritten, ob es einen Zusammenhang zwischen Harnwegsinfekten und Transplantatversagen gibt. Gołębiewska et al. beschrieben z.B. eine generell erhöhte Anzahl an Harnwegsinfekten bei Patienten nach Nierentransplantation, aber einen Zusammenhang bezüglich Transplantatverlusten oder -versagen konnten sie, ebenso wie Camargo et al., nicht nachweisen.⁶⁶ ⁶⁷ Auch Ariza et al. fanden keine signifikante Assoziation zwischen asymptomatischen Bakteriurien und Transplantatversagen, sie schlossen jedoch einen möglichen Zusammenhang auf Grund zu geringen Fallzahlen nicht aus.⁶⁸ Ghelichi et al. wiederum konnten eine Korrelation feststellen⁶⁹, was mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie übereinstimmt. Dieser potenzielle Zusammenhang könnte u.a. auf einer Narbenbildung im Rahmen der Entzündungsreaktion durch den

⁶² Balzer et al., *Transpl Int* 33 (2020), 376.

⁶³ Kramer et al., *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (2012), 4473.

⁶⁴ Bernardini/Nagy/Piraino, *Am J Kidney Dis* 35 (2000), 1104.

⁶⁵ McCarthy et al., *Int J Nurs Pract* 15 (2009), 219.

⁶⁶ Gołębiewska et al., *Transplantation proceedings* 43 (2011), 2985.

⁶⁷ Camargo et al., *Transplantation proceedings* 46 (2014), 1757.

⁶⁸ Ariza-Heredia et al., *Clin Transplant* 28 (2014), 683.

⁶⁹ Ghelichi Ghojogh et al., *J Renal Inj Prev* 7 (2018), 292.

Harnwegsinfekt beruhen und somit zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen.⁷⁰

Weitere Gründe für vermehrte Transplantatverluste bei Harnwegsinfekten könnten prinzipiell in der Art, Dauer und Effektivität einer antibiotischen Behandlung liegen. In unseren Untersuchungen konnte auf Grund des retrospektiven Designs der Studie nicht zwischen einer asymptomatischen Bakteriurie, Zystitis oder Pyelonephritis unterschieden werden, ebenso waren die Therapiemodalitäten und -formen nicht in allen Fällen komplett nachvollziehbar. Es ist prinzipiell vorstellbar, dass unterschiedliche Erreger eine relevante Rolle bei Harnwegsinfekten spielen und damit das renale Outcome beeinflussen. In der Tat konnten wir bei Harnwegsinfektionen mit *Klebsiella oxytoca* ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Transplantatverluste sehen ($p = 0,024$). Ursächlich hierfür könnte eine vermehrte Resistenzbildung des Erregers sein, sodass eine prolongierte infektiöse Komponente, ggf. mit Wechsel des Antibiotikums vonnöten ist. Chakraborty et al. beschrieben unter anderem in ihrer Arbeit verschiedene Resistenzen, unter anderem gegen Ampicillin⁷¹, welches bei den Patienten im Transplantationszentrum Marburg vorwiegend als Prophylaxe *post transplantationem* eingesetzt wurde. Eine entsprechende Anpassung der postoperativen Antibiotikaprophylaxe könnte hier ggf. im vorliegenden örtlichen Setting Abhilfe schaffen und das Risiko einer Infekt-getriggerten Rejektion somit verringern.

Des Weiteren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang für Infektionen mit *Staph. haemolyticus* gefunden ($p = 0,030$). Bei *Staph. haemolyticus* handelt es sich um ein koagulasenegatives, Biofilm-bildendes Bakterium, bei dem eine Resistenzbildung sehr gut möglich ist. In einer Übersichtsarbeit von Eltwisy et al. sind multiple Resistenzen des Erregers gegen verschiedene Antibiotika, wie zum Beispiel Methicillin, Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Mupirocin und Lincosamide, beschrieben.⁷² Inwieweit dieser Mechanismus im vorliegenden

⁷⁰ Ariza-Heredia et al., Clin Transplant 28 (2014), 683.

⁷¹ Chakraborty, Period Biol 118 (2016), 53.

⁷² Eltwisy et al., Microorganisms 10 (2022).

Kollektiv relevant ist, bleibt unklar, da die retrospektive Datenanalyse keine Resistenzbeschreibung beinhaltet.

Ebenfalls zeigten die vorliegenden Daten, dass ein Harnwegsinfekt mit *Candida albicans* ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Organabstoßung zu sein scheint ($p = 0,023$). In der Tat werden Infektionen gegen *Candida albicans* mit der regulär durchgeführten antimikrobiellen Prophylaxe nicht abgedeckt oder sind gar Folgen einer Selektion unter Antibiose. Interessanterweise kann *Candida albicans* bei Infektionen im Harntrakt Pilzbälle ausbilden, welche zu einer Obstruktion unter anderem in den Ureteren führen können.⁷³ Im Rahmen dieses Mechanismus kann es zu einer Hydronephrose und damit zu einer konsekutiven Funktionsverschlechterung sowohl nativer als auch transplantierter Nieren kommen.⁷⁴ Da im vorliegenden Kollektiv nur 12 Patienten (8,6%) eine Harnwegsinfektion mit *Candida albicans* aufwiesen, würde eine generelle Prophylaxe mit Antimykotika im Rahmen der Nierentransplantation oder im Verlauf für alle Patienten unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen eher über das Ziel hinausschießen. Möglicherweise ist der Nachweis von *Candida* spp. im Urin bei Transplantierten in der Tat eher Ausdruck eines Selektionsmechanismus im Rahmen einer durchgeführten antibiotischen Therapie, was möglicherweise keine pathogenetische Relevanz hat oder alternativ in einer kritischen Reevaluation der antimikrobiellen Medikation resultieren müsste.

5.2. Harnleiterstenosen

Harnleiterstenosen sind laut Literatur mit 2 – 8 % eine relativ häufige urologische Komplikation nach Nierentransplantationen.^{75 76} In unserer Studie zeigte sich jedoch eine deutlich erhöhte Inzidenz für Stenosen im Bereich des Ureters ($n=27$; 18,0%). Ein möglicher Grund hierfür könnte in der Ausbildung der transplantierten Fachdisziplin liegen. Im Beobachtungszeitraum wurden die Nierentransplantation von erfahrenen Fachärzten für Viszeral- und Gefäßchirurgie durchgeführt, wohingegen in einigen Transplantationszentren dies durch ärztliche

⁷³ Fisher et al., Clin Infect Dis 52 (2011), S457-S466.

⁷⁴ Shimada et al., Int J Urol 13 (2006), 1121.

⁷⁵ Giessing/Dreikorn/Budde, Nierentransplantation, Praxis der Urologie (2020), 1310.

⁷⁶ Karam et al., Am J Transplant 6 (2006), 352.

Kollegen der Urologie übernommen wird. Es ist vorstellbar, dass primär urologisch tätige Ärzte im Bereich von Harnleiterimplantationen mehr Expertise und damit weniger Komplikationen im Sinne von Harnleiterstenosen haben. Andererseits könnten unterschiedliche Definitionen einer Harnleiterstenose zu abweichenden Zahlen bezüglich dieser Komplikation führen. Im vorliegenden Kollektiv war die Definition einer Harnleiterstenose nur unscharf formuliert, da beim erneuten Einsetzen einer DJ-Schiene bzw. einem Wechsel derselben auf Grund einer Harnabflussstörung prinzipiell von einer Harnleiterstenose ausgegangen wurde, obgleich der genaue Grund für den Wechsel der Harnleiterschiene und die verlängerte Einlagedauer nicht retrospektiv evaluiert werden konnte. Damit besteht die Möglichkeit, dass auch andere obstruktive Erkrankungen des Harnleiters fälschlicherweise zu den beobachteten Ureterstenosen mitgezählt wurden.

Interessanterweise zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Alter des Organempfängers und dem Auftreten einer Harnleiterstenose, wie zuvor bereits anderweitig beschrieben.^{77 78} Dieser Zusammenhang könnte durch eine verminderte Perfusion des Ureters auf Grund anatomischer Begebenheiten begründet sein, welche mit steigendem Alter vermehrt auftreten.⁷⁹ Andererseits zeigten Daten von Apel et al. und La Santos Pérez de Blanca et al. eine fehlende Korrelation zwischen beiden Parametern.^{80 81} Dieser Widerspruch lässt sich bis dato nicht genau erklären. Prinzipiell ist die Einlage eines DJ-Katheters mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Harnwegsinfekte verbunden.^{82 83 84} Interessanterweise waren am Transplantationszentrum Marburg bei Patienten mit Harnwegsinfekten innerhalb der ersten zwei Jahre deutlich mehr Harnleiterstenosen zu finden. Ein möglicher Grund hierfür ist die relativ längere Verweildauer von DJ-Kathetern und damit konsekutiv mehr Harnwegsinfektionen.⁸⁵ Andererseits könnte es per se durch eine Infektion im Urogenitaltrakt zu einer lokalen

⁷⁷ *Irdam/Sutojo/Raharja*, *Adv Urol* 2021 (2021), 2410951.

⁷⁸ *Fontana et al.*, *Transplantation proceedings* 42 (2010), 1174.

⁷⁹ *Savji et al.*, *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013), 1736.

⁸⁰ *Apel et al.*, *Urologia internationalis* 106 (2022), 518.

⁸¹ *La Santos Pérez de Blanca et al.*, *Urologia internationalis* 107 (2023), 157.

⁸² *Fiorentino et al.*, *J Nephrol* 32 (2019), 751.

⁸³ *Wilson/Rix/Manas*, *Cochrane Database Syst Rev* 2013, CD004925.

⁸⁴ *Friedersdorff et al.*, *Curr Urol Rep* 21 (2020), 3.

⁸⁵ *Visser et al.*, *J Clin Med* 8 (2019).

Entzündungsreaktion im Bereich des Ureters mit konsekutiver Einengung des Lumens kommen ⁸⁶, welche erst nach Entfernung des DJ-Katheters als Harnabflussstörung bzw. Harnleiterstenose imponiert. In einigen Fällen kommt es gar zu einer Narbenbildung bei überschießender inflammatorischer Aktivität oder fehlender Beseitigung des Grundes für die Entzündung.⁸⁷

Interessanterweise entwickelten Patienten mit Staph. epidermidis Infektionen in einem Drittel der Fälle eine Harnleiterstenose. Bei Staph. epidermidis handelt es sich um einen koagulasenegativen Keim, welcher zur normalen Haut- und Schleimhautflora gehört. Eine Infektion mit Staphylococcus epidermidis gilt in der Regel als eine nosokomiale Infektion oder Verunreinigung und kann u.a. durch eingebrachtes Material wie bspw. Katheter in den Urogenitaltrakt eingeschleppt werden. Die Fähigkeit, einen Biofilm zu bilden, ermöglicht es dem Erreger, sich vor einer effektiven antimikrobiellen Therapie zu schützen und sich somit einer spezifischen Behandlung zu entziehen.⁸⁸

Bei Enterococcus faecalis handelt es sich dagegen um einen typischen Erreger der Darmflora, welcher auch für Harnwegsinfektionen verantwortlich ist.^{89 90} Allerdings war der Erreger in der hiesigen Studie nur in einer geringen Anzahl von Patienten präsent, sodass eine Aussage bezüglich der Entwicklung von Ureterstenosen als mögliche Folge einer Infektion mit Enterococcus faecalis nicht möglich ist. Prinzipiell ist es jedoch vorstellbar, dass u.a. durch die Ausbildung eines Biofilms relevante Resistenzen mit nachfolgender Chronifizierung eines Infektes mit Enterococcus faecalis entstehen können.⁹¹

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich nur tendenziell vermehrt Transplantatverluste bei Patienten mit einer Harnleiterstenose. Dies geht einher mit Beobachtungen von Arpali et al. sowie van Roijen et al., welche ebenfalls keinen statistisch

⁸⁶ *Silbernagl*, Entzündung (2019), 64,67

⁸⁷ *Silbernagl*, Entzündung (2019), 64,67

⁸⁸ *Hof*, Koagulasenegative Staphylokokken, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie (2022), 336.

⁸⁹ *Hof*, Enterokokken, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie (2022), 347

⁹⁰ *Gołębiewska et al.*, Transplantation proceedings 43 (2011), 2985.

⁹¹ *Jafarzadeh Samani et al.*, rbmb.net 10 (2021), 50.

signifikanten Zusammenhang erkennen konnten.^{92 93} Unsere Beobachtungen könnten dagegen eher mit einer vermehrten Anzahl an Harnwegsinfekten begründet sein, welche aus der Einlage eines Doppel-J-Katheters resultierten.^{94 95} Harnwegsinfekte *per se* wiederum zeigen einen klaren Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Transplantatversagen bzw. -verlusten.⁹⁶ Inwiefern die Liegezeit eines DJ-Katheters in Transplantatniere und -ureter eine Relevanz für das Auftreten von Harnleiterstenosen aufweist, ist bisher unklar. Es gibt derzeit keinen wissenschaftlichen Konsens über den optimalen Einlagezeitraum eines DJ-Katheters. In der Literatur werden 2-6 Wochen empfohlen, jedoch mit dem Trend zur verkürzten Dauer (< 3 Wochen)⁹⁷, da ein längeres Verbleiben mit einer erhöhten Komplikationsrate, wie vermehrten Harnwegsinfektionen, einhergeht.^{98 99} Unsere Daten unterstützen diese Beobachtungen, da es mit längerer Liegedauer des DJ-Katheters vermehrt zu Harnleiterstenosen kam. Die durchschnittliche Zeit bis zur Entfernung des DJ-Katheters lag in der vorliegenden Untersuchung bei 59,9 Tagen. Es erscheint vorstellbar, dass bei kürzerer Liegedauer der Harnleiter-schiene die Komplikationsrate geringer ausfallen könnte, ein Vorgehen, dass am Transplantationszentrum Marburg mit dem Wechsel der betreuenden operativen Fachrichtung seit nun 2022 praktiziert wird.

5.3 Rejektionen

Abstoßungsreaktionen traten bei transplantierten Männern absolut häufiger auf als bei Frauen; allerdings entsprach dies auch ungefähr auch dem prozentualen Anteil an allen Transplantierten. Entsprechend war der prozentuale Anteil an Rejektionen in beiden Geschlechtern vergleichbar, wie dies auch zuvor von Øien et al. beschrieben war.¹⁰⁰ Diese Beobachtung war erstaunlich, da männliche Patienten im Durchschnitt eine verminderte Compliance, besonders in Bezug auf die

⁹² *Arpali et al.*, Am J Transplant 18 (2018), 1977.

⁹³ *Van Roijen et al.*, J Urol 165 (2001), 1884.

⁹⁴ *Wilson/Rix/Manas*, Cochrane Database Syst Rev 2013, CD004925.

⁹⁵ *Visser et al.*, J Clin Med 8 (2019).

⁹⁶ *Ghelichi Ghojogh et al.*, J Renal Inj Prev 7 (2018), 292.

⁹⁷ *Visser et al.*, J Clin Med 8 (2019).

⁹⁸ *Friedersdorff et al.*, Curr Urol Rep 21 (2020), 3.

⁹⁹ *Wilson/Rix/Manas*, Cochrane Database Syst Rev 2013, CD004925.

¹⁰⁰ *Øien et al.*, Transplantation 83 (2007), 600.

Einnahme der immunsuppressiven Medikation sowie regelmäßige Nachuntersuchungen, aufweisen.^{101 102 103} Interessanterweise zeigte sich anderweitig ein erhöhtes Risiko für Rejektionen und Transplantatversagen bei einer Organspende von Frau auf Mann^{104 105}, Daten, die in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht erhoben wurden.

In der Analyse bzgl. eines potenziellen Einflusses der renalen Grunderkrankung auf die Wahrscheinlichkeit von Rejektionen *post transplantationem* zeigte sich erstaunlicherweise eine vermehrte Rate an Abstoßungen bei Patienten mit anamnestisch chronischer Glomerulonephritis. Bei fehlender histologischer Einordnung bleibt der Grund für diese Beobachtung leider jedoch unklar, da diese Diagnose früher häufiger bei unklarer chronischer Nierenerkrankung gestellt wurde. Es ist dennoch vorstellbar, dass vorangegangene immunologische Phänomene und Mechanismen einen Einfluss auf die Transplantatfunktion haben können. Mirioglu et al. zum Beispiel beschrieben, dass es bei Patienten mit rezidivierenden Glomerulonephritiden nach der Transplantation signifikant häufiger zu Abstoßungen kam als bei Patienten mit einer anderen Grunderkrankung.¹⁰⁶

Eine prolongierte KIZ gilt prinzipiell als Risikofaktor für eine *delayed graft function* (DGF), welche wiederum einen Risikofaktor für Rejektionen darstellt und sich damit auf das Transplantatüberleben auswirkt.¹⁰⁷ Ein direkter linearer Zusammenhang zwischen Rejektion und KIZ konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden, ähnlich wie bei Sert et al. beschrieben.^{108 109} Da eine Untersuchung der DGF nicht primäres Ziel der Untersuchung war, ließ sich hierzu keine Aussage treffen. In den Untersuchungen von Oweira et al. wird ab einer KIZ von mehr als 15 h mit erhöhten Rejektionsraten gerechnet¹¹⁰; vergleichbar hierzu zeigte sich in der vorliegenden Studie eine erhöhte Rejektionsrate ab einer KIZ von ≥ 16 Stunden. Bisherige Daten

¹⁰¹ Chen et al., Journal of the Formosan Medical Association 112 (2013), 783.

¹⁰² Kiley/Lam/Pollak, Transplantation 55 (1993), 51.

¹⁰³ Rosenberger et al., Transpl Int 18 (2005), 1072.

¹⁰⁴ Chen et al., Journal of the Formosan Medical Association 112 (2013), 783.

¹⁰⁵ Zeier et al., J Am Soc Nephrol 13 (2002), 2570.

¹⁰⁶ Mirioglu et al., Int Urol Nephrol 49 (2017), 2265.

¹⁰⁷ Oweira et al., J Clin Med 11 (2022).

¹⁰⁸ Sert et al., Saudi J Kidney Dis Transpl 25 (2014), 960.

¹⁰⁹ Gillich et al., Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002), 884.

¹¹⁰ Oweira et al., J Clin Med 11 (2022).

lassen keinen linearen Zusammenhang vermuten, sondern eher ein deutlich erhöhtes Risiko ab einem bestimmten Zeitpunkt. ¹¹¹

Ein in anderen Studien nachgewiesener Zusammenhang zwischen Rejektion und der Anzahl der HLA-Mismatche¹¹² konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Eine fehlende Korrelation zwischen HLA-Mismatchen und Rejektion wurde unter anderem von Gillich et al. beschrieben, welche die Rejektionsraten und das Transplantat-Outcome zwischen HLA-unabhängiger Zuteilung im Transplantationszentrum bzw. Vermittlung durch Eurotransplant verglich.¹¹³ Auch wird derzeit diskutiert, ob eine Verbesserung der Immunsuppression sowie die Einführung einer Induktionstherapie mit Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten zu einem Bedeutungsrückgang der HLA-Mismatche geführt hat.¹¹⁴ Diese Induktionstherapie, welche 74,3% der Patienten unseres Patientenkollektivs erhielten, könnte demnach ein Grund für den fehlenden Zusammenhang zwischen HLA-Mismatchen und einer Abstoßung sein. In der Tat bestand die immunsuppressive Therapie bei den untersuchten Patienten im Transplantationszentrum Marburg zumeist initial aus Basiliximab sowie eine Erhaltungstherapie bestehend aus Ciclosporin A oder Tacrolimus mit MMF bzw. ggf. Azathioprin.

Eine signifikante Reduktion der Rejektionen durch die Induktionstherapie war in unserem Kollektiv im Gegensatz zu anderen Studien nicht nachweisbar¹¹⁵. Dagegen zeigte sich für ATG im Vergleich zu Basiliximab in anderen Untersuchungen eine verminderte Rejektionsrate.¹¹⁶ Auf Grund geringer Patientenzahlen mit diesem Induktionsschema ließen sich in der vorliegenden Studie keine validen Aussagen treffen. In der Tat findet ATG zum Beispiel in den USA häufiger Verwendung, während in Europa Basiliximab die meistverwendete Induktionstherapie darstellt.¹¹⁷

¹¹¹ Foroutan et al., Clin J Am Soc Nephrol 14 (2019), 1642.

¹¹² Wissing et al., Transplantation 85 (2008), 411.

¹¹³ Gillich et al., Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002), 884.

¹¹⁴ Marsh/Andrews, Transplantation 85 (2008), 312.

¹¹⁵ Webster et al., Cochrane Database Syst Rev 2010 (2010), CD003897.

¹¹⁶ Hwang et al., Transplantation proceedings 50 (2018), 987.

¹¹⁷ Webster et al., Cochrane Database Syst Rev 2010 (2010), CD003897.

Bisherige Daten lassen eine Reduktion der akuten Rejektionen sowie der Transplantatverluste innerhalb der ersten 12 Monate für mit Tacrolimus behandelte Patienten im Vergleich zu Ciclosporin A vermuten. Jedoch glichen sich die Rejektionsraten nach diesem Zeitpunkt an.^{118 119} Im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ist bisher kein Unterschied zwischen Tacrolimus und Ciclosporin A beobachtet worden.¹²⁰ Da in unserer Studie der konkrete Zeitpunkt von Abstoßungen nicht immer klar erfasst worden war, ließen sich diesbezüglich keine klaren Aussagen bezüglich Abstoßungen in den ersten 12 Monaten machen. Interessanterweise konnten wir in dem betrachteten Zeitraum von bis zu 8 Jahren keinen Unterschied in der Rejektionsrate zwischen Ciclosporin A und Tacrolimus feststellen. Ebenso konnten keine statistisch signifikanten Vorteile von MMF in Bezug auf die Rejektionsrate festgestellt werden, während andere Untersucher die Rate akuter Rejektionen von MMF in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor im Vergleich zu Azathioprin nachweisen konnten.^{121 122}

Bisherige Daten weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Harnwegsinfekten nach der Nierentransplantation und Abstoßungen hin, vor allem zeitlich innerhalb eines Jahres *post transplantationem*.^{123 124} Eine mögliche Erklärung ist, dass im Rahmen einer intensivierten immunsuppressiven Therapie bei einer akuten Rejektion vermehrt Harnwegsinfekte auftraten.¹²⁵ Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Studie, ebenso bei Fiorentino et al. und Papatiriu et al., jedoch nicht bestätigen,^{126 127} vor allem bei einem fehlenden statistisch signifikanten Zusammenhang der Anzahl an Harnwegsinfekten innerhalb der ersten 2 Jahre und dem Auftreten von Abstoßungen.

Interessanterweise fand sich für Harnwegsinfekte mit *E. coli* ein statistisch relevanter negativer Zusammenhang für Abstoßungen im Sinne eines protektiven

¹¹⁸ Krämer et al., *Transpl Int* 29 (2016), 307.

¹¹⁹ Webster et al., *BMJ* 331 (2005), 810.

¹²⁰ Oweira et al., *J Clin Med* 11 (2022).

¹²¹ Knight et al., *Transplantation* 87 (2009), 785.

¹²² Wagner et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2015, CD007746.

¹²³ V. Müller et al., *J Urol* 159 (1998), 1826.

¹²⁴ Wu et al., *Am J Infect Control* 44 (2016), 1261.

¹²⁵ Cippà et al., *Clin J Am Soc Nephrol* 10 (2015), 2213.

¹²⁶ Fiorentino et al., *J Nephrol* 32 (2019), 751.

¹²⁷ Papatiriu et al., *Ren Fail* 33 (2011), 405.

Effektes, eine vermehrte Anzahl von Abstoßungen ließ sich bisher nicht beobachten. Da es sich bei E. coli um einen der häufigsten Keime für Harnwegsinfekte bei Nierentransplantationen handelt^{128 129 130 131 132}, wäre auch eine Scheinkorrelation möglich.

Abstoßungsreaktionen sind besonders im ersten Jahr nach der Transplantation mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Transplantatverluste vergesellschaftet.¹³³ Erstaunlicherweise konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden, dass es durch akute Abstoßungsreaktionen zu vermehrten Transplantatverlusten kam. Ein möglicher Grund wäre ein bereits nach der ersten Rejektionstherapie beobachteter Therapieerfolg (77,4%). Ein Rückgang von akuten Rejektionen wurde in anderen Studien beschrieben, wohingegen die Rate der Transplantatverluste gleich blieb. Insbesondere bei Patienten, welche eine relevante Verschlechterung der Nierenfunktion während der Rejektion zeigten und nicht zur ursprünglichen Funktion zurückkehrten, kam es zu einem Transplantatverlust^{134 135}, das gleiche war bei einer vaskulären Abstoßungsreaktion zu beobachten.¹³⁶ Ein vermehrtes Auftreten von Transplantatverlusten bei vaskulären Rejektionen und generell bei histopathologisch unterschiedlichen Rejektionen konnte in der vorliegenden Arbeit aber nicht bestätigt werden.

5.4 Limitationen

Eine wesentliche Limitation dieser Arbeit ist der retrospektive Charakter der Studie und das monozentrische Studiendesign. In diesem Zusammenhang könnten Patientenanzahl (n=152) sowie unzureichende Datenerhebungen in den routinemäßig durchgeführten Nachuntersuchungen zu potenziellen Verfälschungen geführt haben. Darüber hinaus war die Nachverfolgung einiger Patienten nicht möglich, da diese das Transplantationszentrum bspw. gewechselt oder verlassen

¹²⁸ *Fiorentino et al.*, J Nephrol 32 (2019), 751.

¹²⁹ *Fiorentino et al.*, J Nephrol 32 (2019), 751.

¹³⁰ *Schmaldienst/Dittrich/Hörl*, Curr Opin Urol 12 (2002), 125.

¹³¹ *Wilson/Rix/Manas*, Cochrane Database Syst Rev 2013, CD004925.

¹³² *Gołębiewska et al.*, Transplantation proceedings 43 (2011), 2985.

¹³³ *Wissing et al.*, Transplantation 85 (2008), 411.

¹³⁴ *Meier-Kriesche et al.*, Am J Transplant 4 (2004), 378.

¹³⁵ *P. Vereerstraeten et al.*, Transplantation 63 (1997), 1739.

¹³⁶ *McDonald et al.*, Am J Transplant 7 (2007), 1201.

haben. Auch erschienen die Arztbriefe, welche zur Datengewinnung genutzt wurden, teilweise unvollständig und nicht immer zuverlässig geführt. Weiterhin lag ein Mangel an konkreten Daten in Bezug auf Harnleiterstenosen vor, da die Einlagedauer der Harnleiterstenosen in der Regel nur anhand der Terminierung in der Urologie für DJ-Schienen-Wechsel berechnet wurde; ein Zugriff auf urologische Arztbriefe war nicht möglich. In diesem Rahmen konnte auch keine Aussage zu den möglichen Gründen des DJ-Schienen-Wechsels getätigt werden.

5.5 Ausblick

Die vorliegende retrospektive Studie könnte Einblicke und mögliche weitere Ansatzpunkte für die Qualitätssicherung und damit Patientensicherheit aufzeigen. So blieb zum Zeitpunkt der Studie noch ungeklärt, ob sich Komplikationen wie Harnleiterstenosen, durch eine adäquate und auf das Keimspektrum angepasste antibiotische Therapie innerhalb der ersten 2 Jahre *post transplantationem* oder eine antiinfektive Prophylaxe vermeiden lassen und damit das Transplantatüberleben verlängern.

In der Literatur sind unterschiedliche Zeiträume für die Einlagedauer eine Harnleiterschleife beschrieben. Für weitere Forschungen wäre eine prospektive Untersuchung zur optimalen Einlagedauer im Hinblick auf die Vermeidung von Komplikationen interessant. Auf Grund eines Wechsels des operierenden Fachbereichs am Transplantationsambulanz Marburg und damit einhergehenden Veränderung der Einlagedauer, wären weitere Analysen in der Zukunft mit einem Vergleich der jetzt erhobenen Komplikationsraten durchaus von Interesse.

6 Zusammenfassung

Harnwegsinfekte (HWIs) stellen ein relevantes klinisches Problem bei Patienten nach Nieren- (NTx) und kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation (NPTx) dar, da sie Transplantatfunktion und -überleben signifikant beeinflussen können. Während HWIs *per se* eine Abstoßung triggern können, begünstigen Ureterstenosen die Entwicklung von HWIs und *vice versa*; ebenso lässt die Immunsuppression *post transplantationem* betroffene Patienten für Infektionen empfänglicher werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Inzidenz von Harnwegsinfektionen sowie von Harnleiterstenosen und deren Rolle auf die Nierenfunktion zu untersuchen. Dazu wurden retrospektiv verfügbare Daten aller erwachsenen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz analysiert, welche von Januar 2012 bis Juli 2020 im Transplantationszentrum Marburg eine Nieren- oder kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation erhalten hatten und mindestens 3 Monate nachbeobachtet worden waren. Erhoben wurden Inzidenz und Prävalenz von Harnwegsinfekten, Harnleiterstenosen und Rejektionen sowie epidemiologische Daten, kalte und warme Ischämiezeiten, immunologische Parameter und Komorbiditäten. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests oder dem exakten Test nach Fisher, binär logistischer Regression und der Bonferroni-Methode; p-Werte $<.05$ wurden als signifikant angesehen.

Insgesamt wurden 152 Patienten im Alter von 19-75 Jahren eingeschlossen (mittleres Alter 51,8 Jahre; 59,2% männlich; 132 NTx; 20 NPTx). HWIs traten am häufigsten innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation ($4,1 \pm 2,3$ Ereignisse; range 0-10) auf. Fast 50% der Patienten erfuhren mehr als 10 HWIs innerhalb von 24 Monaten *post transplantationem*, häufig mit multiplen Keimen. Häufigste Erreger waren Enterokokken oder Staphylokokken (74,3%), gefolgt von undifferenzierbaren gram-negativen Keimen (63,2%) und *E. coli* (69,1%). In fast der Hälfte aller Patienten (48,7%) konnte *Enterococcus faecium* nachgewiesen werden. Zu einem Transplantatverlust kam es bei 15 Patienten (9,9%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes, wohingegen 129 Patienten eine weiterhin funktionierende Niere nach bis zu 8 Jahren Nachbeobachtung hatten. Patienten mit Transplantatverlust hatten signifikant häufiger Harnwegsinfekte innerhalb der ersten 2 Jahre nach Trans-

plantation als Patienten ohne Organverlust ($p=0,009$). Obgleich die Inzidenz von HWIs in beiden Gruppen initial vergleichbar war, nahm die Zahl der Infekte bei den Patienten ohne Transplantatverlust im Verlauf deutlich ab. Infektionen mit *Staph. hämolyticus* und *Candida spp.* waren mit einem erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen verbunden. Eine Harnleiterstenose entwickelte sich bei 27 Patienten (18%) und war mit einer erhöhten Anzahl von HWIs ($p<0,05$), insbesondere bei einem Infekt mit *Staph. epidermidis* sowie *E. faecalis*, assoziiert. Histologisch gesicherte Rejektionen kamen bei 62 Patienten vor (40,8%) und zeigten einen potentiellen Zusammenhang mit der renalen Grunderkrankung; darüber hinaus konnte eine vermehrte Anzahl von Abstoßungen ab einer kalten Ischämiezeit von 16 Stunden ($p=0,028$) beobachtet werden, während die warme Ischämiezeit offenbar keinen Einfluss hatte.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass: (1) HWIs innerhalb der ersten 3 Monate nach Nierentransplantation häufig sind; (2) die Anzahl an HWIs sowie spezifische Keime mit einem erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust assoziiert sind; (3) die Entwicklung von Ureterstenosen möglicherweise mit durch vorangegangene HWIs bedingt ist; und (4) das Risiko für Rejektionen v.a. mit einer verlängerten kalten Ischämiezeit zusammenhängt. Eine zielgerichtete antibiotische Therapie sowie die Minimierung der Kalten Ischämiezeit sind elementare Ansatzpunkte, um das renale Outcome nach NTX und NPTx zu verbessern.

6.1 Summary

Urinary tract infections (UTIs) pose a relevant problem in patients after kidney transplantation and have a possible impact on graft function and graft survival. While UTIs may trigger a graft rejection, renal obstructions can also play a role in fostering UTIs in this cohort. The objective of this study was to assess incidence of UTIs and the role of the specific infections as well as the impact of ureter stenosis on kidney transplant outcome at the Marburg Transplant Center.

We retrospectively evaluated data from adult patients who had received a kidney (NTx) or combined kidney-pancreas transplant (NPTx) from January 2012 until July 2020 with a follow-up of at least 3 months. Incidence of UTIs and the pathogens as well as prevalence of ureter stenosis were noted. Epidemiologic data, cold and

warm ischemia time, immunological parameters and comorbidities were extracted from patient charts and the electronic data system; and a potential association with UTIs was evaluated. Data was analyzed using chi-square test, exact Fisher's test or the Bonferroni method; a p-value <.05 was considered significant.

A total of 152 transplant recipients (average age 51.8 years, range 19-75; male 59.2%, 132 NTx, 20 NPTx) were included. UTIs were most common within the first 3 months after transplantation (4.1 ± 2.3 times; range 0-10). Almost 50% of the patients had more than 10 UTIs within 24 months after NTx or NPTx, often with multiple pathogens. Most common bacteria were enterococcus or staphylococcus species (74.3%) followed by undifferentiated gram-negative rods (63.2%) and *E. coli* (69.1%). In almost half of the patients (48.7%) enterococcus faecium was shown to be present. Graft loss was observed in 15 patients (9.9%), while 129 individuals still had a functioning transplant kidney at a follow-up of up to 8 years; no data was available in the remaining patients. Of note, patients with graft loss had significant more UTIs within the first 24 months compared to the cohort without graft loss ($p=.009$). Although the incidence of UTIs was comparable in both groups in the beginning, this number declined over time in patients without graft loss, whereas it remained high in those with deteriorating renal function. UTIs due to staphylococcus epidermidis and candida species were associated with an increased risk for transplant failure. A ureter stenosis developed in 27 patients (18%), associated with an increasing number of UTIs ($p<.05$), especially when staphylococcus epidermidis or enterococcus faecalis were present. Histologically proven graft rejections occurred in 62 patients (40.8%), demonstrating a potential association with the underlying renal disease. Moreover, a cold ischemia time (CIT) ≥ 16 hours resulted in significantly more rejection episodes ($p=.028$), while duration of warm ischemia time apparently did not have an impact on renal outcome.

In conclusion, we showed that: (1) UTIs are common in the first 3 months after kidney transplantation; (2) the number of UTIs as well as specific germs are associated with an increased risk for renal graft loss; (3) development of an ureter stenosis may be related to prior UTIs; and (4) the risk for graft rejection is

significantly associated with a long CIT. Targeted antibiotic therapy and reduction of CIT are essential means to improve renal graft outcome.

7 Literaturverzeichnis

- Alangaden, George J./Thyagarajan, Rama/Gruber, Scott A./Morawski, Katherina/Garnick, James/El-Amm, Jose M./West, Miguel S./Sillix, Dale H./Chandrasekar, Pranatharthi H./Haririan, Abdolreza*, Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors, *Clin Transplant* 20 (2006), 401–409 (zit. als *Alangaden et al.*, *Clin Transplant* 20 2006).
- Anja Mühlfeld*, Nierentransplantation: Rejektion - DGIM Innere Medizin - eMedpedia 2015, https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/nierentransplantation-rejektion?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_288 (zugegriffen am 19.3.2023).
- Apel, Hendrik/Rother, Ulrich/Wach, Sven/Schiffer, Mario/Kunath, Frank/Wullich, Bernd/Heller, Katharina*, Transplant Ureteral Stenosis after Renal Transplantation: Risk Factor Analysis, *Urologia internationalis* 106 (2022), 518–526, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34781290/> (zit. als *Apel et al.*, *Urologia internationalis* 106 2022).
- Ariza-Heredia, Ella J./Beam, Elena N./Lesnick, Timothy G./Cosio, Fernando G./Kremers, Walter K./Razonable, Raymund R.*, Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation, *Clin Transplant* 28 (2014), 683–690 (zit. als *Ariza-Heredia et al.*, *Clin Transplant* 28 2014).
- Arpali, E./Al-Qaoud, T./Martinez, E./Redfield, R. R./Leverson, G. E./Kaufman, D. B./Odorico, J. S./Sollinger, H. W.*, Impact of ureteral stricture and treatment choice on long-term graft survival in kidney transplantation, *Am J Transplant* 18 (2018), 1977–1985 (zit. als *Arpali et al.*, *Am J Transplant* 18 2018).
- Balzer, Michael S./Pankow, Stephanie/Claus, Robert/Dumann, Eva/Ruben, Stephan/Haller, Hermann/Einecke, Gunilla*, Pretransplant dialysis modality and long-term patient and kidney allograft outcome: a 15-year retrospective single-centre cohort study, *Transpl Int* 33 (2020), 376–390 (zit. als *Balzer et al.*, *Transpl Int* 33 2020).
- Bernardini, J./Nagy, M./Piraino, B.*, Pattern of noncompliance with dialysis exchanges in peritoneal dialysis patients, *Am J Kidney Dis* 35 (2000), 1104–1110 (zit. als *Bernardini/Nagy/Piraino*, *Am J Kidney Dis* 35 2000).
- Camargo, L. F./Esteves, A. B. A./Ulisses, L. R. S./Rivelli, G. G./Mazzali, M.*, Urinary tract infection in renal transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on graft function, *Transplantation proceedings* 46 (2014), 1757–1759 (zit. als *Camargo et al.*, *Transplantation proceedings* 46 2014).
- Chakraborty, Sourav*, Prevalence, antibiotic susceptibility profiles and ESBL production in *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* among hospitalized patients, *Period Biol* 118 (2016), 53–58 (zit. als *Chakraborty*, *Period Biol* 118 2016).

- Chen, Po-Da/Tsai, Meng-Kun/Lee, Chih-Yuan/Yang, Ching-Yao/Hu, Rey-Heng/Lee, Po-Huang/Lai, Hong-Shiee*, Gender differences in renal transplant graft survival, *Journal of the Formosan Medical Association* 112 (2013), 783–788, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664613003665> (zit. als *Chen et al.*, *Journal of the Formosan Medical Association* 112 2013).
- Cippà, Pietro E./Schiesser, Marc/Ekberg, Henrik/van Gelder, Teun/Mueller, Nicolas J./Cao, Claude A./Fehr, Thomas/Bernasconi, Corrado*, Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation, *Clin J Am Soc Nephrol* 10 (2015), 2213–2220 (zit. als *Cippà et al.*, *Clin J Am Soc Nephrol* 10 2015).
- Dr. med. S. Leah Schröder-Bergmann*, Banff-Klassifikation, *Altmeyers Enzyklopädie* vom 16.01.2018, <https://www.altmeyers.org/de/innere-medizin/banff-klassifikation-102823> (zugegriffen am 20.1.2023).
- DSO, Transplantationszentrum Marburg, Eurotransplant*, Tätigkeitsbericht 2020 des Transplantationszentrums Universitätsklinikum Gießen und Marburg - Standort Marburg 2020, <https://dso.de/BerichteTransplantationszentren/Niere%202020%20Marburg.pdf> (zugegriffen am 28.12.2022).
- Eckardt, Kai-Uwe/Binet, Isabelle/Groot, Kirsten de/Floege, Jürgen/Galle, Jan C./Jordans, Isabelle/Kribben, Andreas/Oberbauer, Rainer/Pavenstädt, Hermann/Rosenkranz, Alexander/Säemann, Marcus/Winkelmayer, Wolfgang C.*, Nomenklatur für Nierenfunktion und Nierenkrankheiten – Durch Präzision und Verständlichkeit zu besserer Erfassung und Prognose, *Dtsch Med Wochenschr* 147 (2022), 1398–1406 (zit. als *Eckardt et al.*, *Dtsch Med Wochenschr* 147 2022).
- Eltwisy, Hala O./Twisy, Howida Omar/Hafez, Mahmoud Hr/Sayed, Ibrahim M./El-Mokhtar, Mohamed A.*, Clinical Infections, Antibiotic Resistance, and Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*, *Microorganisms* 10 (2022) (zit. als *Eltwisy et al.*, *Microorganisms* 10 2022).
- Eurotransplant, Deutschland* - Eurotransplant 16.08.2022, <https://www.eurotransplant.org/region/deutschland/> (zugegriffen am 28.12.2022).
- Eurotransplant, History and timeline* - Eurotransplant 30.01.2020, <https://www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/history-and-timeline/> (zugegriffen am 28.12.2022).
- Eurotransplant - Statistics, Active kidney waiting list (at year-end) in Germany, by year, by organ combination*, statistics.eurotransplant.org : 3002P_Germany_kidney : 23.05.2022 : only active organ needs are counted 28.12.2022, https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=2020&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (zugegriffen am 28.12.2022).
- Fiorentino, Marco/Pesce, Francesco/Schena, Antonio/Simone, Simona/Castellano, Giuseppe/Gesualdo, Loreto*, Updates on urinary tract infections in kidney

- transplantation, *J Nephrol* 32 (2019), 751–761 (zit. als *Fiorentino et al.*, *J Nephrol* 32 2019).
- Fisher, John F./Sobel, Jack D./Kauffman, Carol A./Newman, Cheryl A.*, Candida Urinary Tract Infections—Treatment, *Clin Infect Dis* 52 (2011), S457-S466 (zit. als *Fisher et al.*, *Clin Infect Dis* 52 2011).
- Fontana, I./Bertocchi, M./Rossi, A. Magoni/Gasloli, G./Santori, G./Barabani, C./Fregatti, P./Valente, U.*, Late Ureteral Stenosis After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience, *Transplantation proceedings* 42 (2010), 1174–1175, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134510003416> (zit. als *Fontana et al.*, *Transplantation proceedings* 42 2010).
- Foroutan, Farid/Friesen, Erik Loewen/Clark, Kathryn Elizabeth/Motaghi, Shahrzad/Zyla, Roman/Lee, Yung/Kamran, Rakhshan/Ali, Emir/Snoo, Mitch de/Orchanian-Cheff, Ani/Ribic, Christine/Treleaven, Darin J./Guyatt, Gordon/Meade, Maureen O.*, Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis, *Clin J Am Soc Nephrol* 14 (2019), 1642–1650 (zit. als *Foroutan et al.*, *Clin J Am Soc Nephrol* 14 2019).
- Friedersdorff, Frank/Weinberger, Sarah/Biernath, Nadine/Plage, Henning/Cash, Hannes/El-Bandar, Nasrin*, The Ureter in the Kidney Transplant Setting: Ureteroneocystostomy Surgical Options, Double-J Stent Considerations and Management of Related Complications, *Curr Urol Rep* 21 (2020), 3 (zit. als *Friedersdorff et al.*, *Curr Urol Rep* 21 2020).
- Gabriëls, Gert*, 305 Chronische Niereninsuffizienz, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020, S. 2627 (zit. als *Gabriëls*).
- Gabriëls, Gert*, Abstoßungsepisode, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020, 2653-2656 (zit. als *Gabriëls*).
- Gabriëls, Gert*, Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit terminalem Nierenversagen, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020, S. 2640 (zit. als *Gabriëls*).
- Gabriëls, Gert*, Hämodialyse, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020, S. 2640–2644 (zit. als *Gabriëls*).
- Gabriëls, Gert*, Immunsuppressive Therapie, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020, S. 2651 (zit. als *Gabriëls*).
- Gabriëls, Gert*, Spenderauswahl, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020, S. 2648–2649 (zit. als *Gabriëls*).

- Ghelichi Ghojogh, Mousa/Salarilak, Shaker/Taghizadeh Afshari, Ali/Khalkhali, Hamid Reza/Mohammadi-Fallah, Mohammad Reza/Makhdoomi, Khadijeh,* The effect of urinary tract infection on patient and graft survival rate in a group of kidney transplanted patients, *J Renal Inj Prev* 7 (2018), 292–296 (zit. als *Ghelichi Ghojogh et al.*, *J Renal Inj Prev* 7 2018).
- Giessing, Markus/Dreikorn, Kurt/Budde, Klemens,* Nierentransplantation, in: Dieter Jocham, Kurt Miller, Maximilian Burger et al. (Hrsg.), *Praxis der Urologie*, 4., vollständig überarbeitete Auflage, 2020, 1286–1312 (zit. als *Giessing/Dreikorn/Budde*).
- Gillich, Markus S./Heimbach, Dirk/Schoeneich, Georg/Müller, Stefan C./Klehr, Hans Ulrich,* Comparison of blood group versus HLA-dependent transplantation and its influence on donor kidney survival, *Nephrology Dialysis Transplantation* 17 (2002), 884–886 (zit. als *Gillich et al.*, *Nephrology Dialysis Transplantation* 17 2002).
- Gołębiewska, J./Dębska-Ślizień, A./Komarnicka, J./Samet, A./Rutkowski, B.,* Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients, *Transplantation proceedings* 43 (2011), 2985–2990, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004113451101027X> (zit. als *Gołębiewska et al.*, *Transplantation proceedings* 43 2011).
- Hatzinger, M./Stastny, M./Grützmaker, P./Sohn, M.,* Die Geschichte der Nierentransplantation, *Urologe A* 55 (2016), 1353–1359 (zit. als *Hatzinger et al.*, *Urologe A* 55 2016).
- Hof, Herbert,* Enterokokken, in: Herbert Hof, Dirk Schlüter (Hrsg.), *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*, 8., unveränderte Auflage, 2022, 347 (zit. als *Hof*).
- Hof, Herbert,* Koagulasenegative Staphylokokken, in: Herbert Hof, Dirk Schlüter (Hrsg.), *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*, 8., unveränderte Auflage, 2022, 336 (zit. als *Hof*).
- Hoyer, Joachim,* Ätiologie und allgemeine Pathogenese, in: Mark Dominik Alscher, Joachim Böhrer, Ulrich Kuhlmann et al. (Hrsg.), *Nephrologie*, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015, S. 385 (zit. als *Hoyer*).
- Hwang, S. D./Lee, J. H./Lee, S. W./Park, K-M/Kim, J. K./Kim, M-J/Song, J. H.,* Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis, *Transplantation proceedings* 50 (2018), 987–992, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731098/> (zit. als *Hwang et al.*, *Transplantation proceedings* 50 2018).
- Irdam, Gampo A./Sutojo, Bobby/Raharja, Putu A. R.,* Risk Factors of Ureteral Stenosis in Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Study in National Referral Hospital in Indonesia, *Adv Urol* 2021 (2021), 2410951 (zit. als *Irdam/Sutojo/Raharja*, *Adv Urol* 2021 2021).
- Jafarzadeh Samani, Roya/Tajbakhsh, Elahe/Momtaz, Hassan/Kabiri Samani, Mohsen,* Prevalence of Virulence Genes and Antibiotic Resistance Pattern in

Enterococcus Faecalis Isolated from Urinary Tract Infection in Shahrekord, Iran, *rbmb.net* 10 (2021), 50–59 (zit. als *Jafarzadeh Samani et al.*, *rbmb.net* 10 2021).

- Kaczmarek, Agnieszka/Vandenabeele, Peter/Krysko, Dmitri V.*, Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance, *Immunity* 38 (2013), 209–223 (zit. als *Kaczmarek/Vandenabeele/Krysko*, *Immunity* 38 2013).
- Karam, G./Hétet, J-F/Maillet, F./Rigaud, J./Hourmant, M./Soulillou, J-P/Giral, M.*, Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival, *Am J Transplant* 6 (2006), 352–356, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426320/> (zit. als *Karam et al.*, *Am J Transplant* 6 2006).
- Kiley, D. J./Lam, C. S./Pollak, R.*, A study of treatment compliance following kidney transplantation, *Transplantation* 55 (1993), 51–56 (zit. als *Kiley/Lam/Pollak*, *Transplantation* 55 1993).
- Klein, Fritz/Pratschke, Johann/Öllinger, Robert*, Nierentransplantation – aktueller Stand und Probleme, *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 11 (2017), 393–411 (zit. als *Klein/Pratschke/Öllinger*, *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 11 2017).
- Knight, Simon R./Russell, Neil K./Barcena, Leticia/Morris, Peter J.*, Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review, *Transplantation* 87 (2009), 785–794 (zit. als *Knight et al.*, *Transplantation* 87 2009).
- Kramer, Anneke/Jager, Kitty J./Fogarty, Damian G./Ravani, Pietro/Finne, Patrik/Pérez-Panadés, Jordi/Prütz, Karl G./Arias, Manuel/Heaf, James G./Wanner, Christoph/Stel, Vianda S.*, Association between pre-transplant dialysis modality and patient and graft survival after kidney transplantation, *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (2012), 4473–4480 (zit. als *Kramer et al.*, *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 2012).
- Krämer, Bernhard K./Montagnino, Giuseppe/Krüger, Bernd/Margreiter, Raimund/Olbricht, Christoph J./Marcen, Roberto/Sester, Urban/Kunzendorf, Ulrich/Dietl, Karl-Heinz/Rigotti, Paolo/Ronco, Claudio/Hörsch, Silke/Banas, Bernhard/Mühlbacher, Ferdinand/Arias, Manuel*, Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results, *Transpl Int* 29 (2016), 307–314 (zit. als *Krämer et al.*, *Transpl Int* 29 2016).
- Kunzendorf, Ulrich*, Antikörpervermittelte Transplantatrejektion, in: Mark Dominik Alscher, Joachim Böhrer, Ulrich Kuhlmann et al. (Hrsg.), *Nephrologie*, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015, S. 776 (zit. als *U. Kunzendorf*).
- Kunzendorf, Ulrich*, Mechanismus der Rejektion eines Transplantats, in: Mark Dominik Alscher, Joachim Böhrer, Ulrich Kuhlmann et al. (Hrsg.),

Nephrologie, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015, S. 774–778 (zit. als *U. Kunzendorf*).

Kunzendorf, Ulrich, Organallokation, in: Mark Dominik Alscher, Joachim Böhler, Ulrich Kuhlmann et al. (Hrsg.), Nephrologie, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015, S. 766–770 (zit. als *U. Kunzendorf*).

Kunzendorf, Ulrich, Vorbereitung des Nierentransplantatspenders, in: Mark Dominik Alscher, Joachim Böhler, Ulrich Kuhlmann et al. (Hrsg.), Nephrologie, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015, S. 763–765 (zit. als *U. Kunzendorf*).

La Santos Pérez de Blanca, Rocío/Medina-Polo, Jose/Peña-Vallejo, Helena/Juste-Álvarez, Silvia/Pamplona-Casamayor, Manuel/Duarte-Ojeda, José Manuel/Miranda Utrera, Natalia/García-González, Lucía/Arrébola-Pajares, Ana/Rodríguez Antolín, Alfredo/Tejido-Sánchez, Ángel, Ureteral Stenosis and Fistula after Kidney Transplantation, *Urologia internationalis* 107 (2023), 157–164, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468605/> (zit. als *La Santos Pérez de Blanca et al.*, *Urologia internationalis* 107 2023).

Larson, T. S./Dean, P. G./Stegall, M. D./Griffin, M. D./Textor, S. C./Schwab, T. R./Gloor, J. M./Cosio, F. G./Lund, W. J./Kremers, W. K./Nyberg, S. L./Ishitani, M. B./Prieto, M./Velosa, J. A., Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus, *Am J Transplant* 6 (2006), 514–522 (zit. als *Larson et al.*, *Am J Transplant* 6 2006).

Linkermann, A./Hackl, M. J./Kunzendorf, U./Walczak, H./Krautwald, S./Jevnikar, A. M., Necroptosis in immunity and ischemia-reperfusion injury, *Am J Transplant* 13 (2013), 2797–2804, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103029/> (zit. als *Linkermann et al.*, *Am J Transplant* 13 2013).

Loupy, Alexandre/Haas, Mark/Roufosse, Candice/Naesens, Maarten/Adam, Benjamin/Afrouzian, Marjan/Akalin, Enver/Alachkar, Nada/Bagnasco, Serena/Becker, Jan U./Cornell, Lynn D./Clahsen-van Groningen, Marian C./Demetris, Anthony J./Dragun, Duska/van Duong Huyen, Jean-Paul/Farris, Alton B./Fogo, Agnes B./Gibson, Ian W./Glotz, Denis/Gueguen, Juliette/Kikic, Zeljko/Kozakowski, Nicolas/Kraus, Edward/Lefaucheur, Carmen/Liapis, Helen/Mannon, Roslyn B./Montgomery, Robert A./Nankivell, Brian J./Nickelait, Volker/Nickerson, Peter/Rabant, Marion/Racusen, Lorraine/Randhawa, Parmjeet/Robin, Blaise/Rosales, Ivy A./Sapir-Pichhadze, Ruth/Schinstock, Carrie A./Seron, Daniel/Singh, Harsharan K./Smith, Rex N./Stegall, Mark D./Zeevi, Adriana/Solez, Kim/Colvin, Robert B./Mengel, Michael, The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection, *Am J Transplant* 20 (2020), 2318–2331 (zit. als *Loupy et al.*, *Am J Transplant* 20 2020).

- Lufft, Volkmar/Kliem, Volker/Tusch, G??nter/Dannenberg, Bettina/Brunkhorst, Reinhard*, RENAL TRANSPLANTATION IN OLDER ADULTS, *Transplantation* 69 (2000), 790–794 (zit. als *Lufft et al.*, *Transplantation* 69 2000).
- Marsh, James E./Andrews, Peter A.*, HLA matching: still important despite modern immunosuppression, *Transplantation* 85 (2008), 312–313 (zit. als *Marsh/Andrews*, *Transplantation* 85 2008).
- Matevossian, Edouard/Hüser, Norbert/Suchkov, Sergey/Nährig, Jörg*, Nierentransplantation – Meilensteine im historischen Rückblick, *dialyse-akt* 18 (2014), 188–203, https://eref.thieme.de/ejournals/1860-3300_2014_04#/10.1055-s-0034-1381224 (zit. als *Matevossian et al.*, *dialyse-akt* 18 2014).
- McCarthy, Alexandra/Cook, Peta S./Fairweather, Carrie/Shaban, Ramon/Martin-McDonald, Kristine*, Compliance in peritoneal dialysis: a qualitative study of renal nurses, *Int J Nurs Pract* 15 (2009), 219–226 (zit. als *McCarthy et al.*, *Int J Nurs Pract* 15 2009).
- McDonald, S./Russ, G./Campbell, S./Chadban, S.*, Kidney transplant rejection in Australia and New Zealand: relationships between rejection and graft outcome, *Am J Transplant* 7 (2007), 1201–1208 (zit. als *McDonald et al.*, *Am J Transplant* 7 2007).
- Meier-Kriesche, Herwig-Ulf/Schold, Jesse D./Srinivas, Titte R./Kaplan, Bruce*, Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era, *Am J Transplant* 4 (2004), 378–383 (zit. als *Meier-Kriesche et al.*, *Am J Transplant* 4 2004).
- Mettang, Thomas*, Peritonealdialyse, in: Mark Dominik Alscher, Joachim Böhler, Ulrich Kuhlmann et al. (Hrsg.), *Nephrologie*, 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, 2015, S. 713–723 (zit. als *Mettang*).
- Mirioglu, Safak/Caliskan, Yasar/Goksoy, Yagmur/Gulcicek, Sibel/Ozlu, Yasemin/Sarihan, Irem/Seyahi, Nurhan/Kilicaslan, Isin/Turkmen, Aydin/Sever, Mehmet Sukru*, Recurrent and de novo glomerulonephritis following renal transplantation: higher rates of rejection and lower graft survival, *Int Urol Nephrol* 49 (2017), 2265–2272 (zit. als *Mirioglu et al.*, *Int Urol Nephrol* 49 2017).
- Müller, V./Becker, G./Delfs, M./Albrecht, K. H./Philipp, T./Heemann, U.*, Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man?, *J Urol* 159 (1998), 1826–1829 (zit. als *V. Müller et al.*, *J Urol* 159 1998).
- Øien, Cecilia Montgomery/Reisaeter, Anna Varberg/Leivestad, Torbjørn/Dekker, Friedo W./Line, Pål Dag/Os, Ingrid*, Living donor kidney transplantation: the effects of donor age and gender on short- and long-term outcomes, *Transplantation* 83 (2007), 600–606 (zit. als *Øien et al.*, *Transplantation* 83 2007).
- Oweira, Hani/Ramouz, Ali/Ghamarnejad, Omid/Khajeh, Elias/Ali-Hasan-Al-Saegh, Sadeq/Nikbakhsh, Rajan/Reißfelder, Christoph/Rahbari, Nuh/Mehrabi*,

Arianeb/Sadeghi, Mahmoud, Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review, *J Clin Med* 11 (2022) (zit. als *Oweira et al.*, *J Clin Med* 11 2022).

Papasotiriou, Marios/Savvidaki, Eirini/Kalliakmani, Pantelitsa/Papachristou, Evangelos/Marangos, Markos/Fokaefs, Eleftherios/Maroulis, Ioannis/Karavias, Dionisios/Goumenos, Dimitrios S., Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function, *Ren Fail* 33 (2011), 405–410 (zit. als *Papasotiriou et al.*, *Ren Fail* 33 2011).

Protzel, Chris/Führer, Andreas/Hakenberg, Oliver W., Grundlagen der Nierentransplantation, in: Axel Hegele, Lennart Skrobek (Hrsg.), *Urologie essentials*, 2. überarbeitete Auflage, 2022, S. 473–494 (zit. als *Protzel/Führer/Hakenberg*).

Pschyrembel Online | Abstoßung 27.01.2023 (zugegriffen am 27.1.2023).

Pschyrembel Online | Harnleiterstenose 27.01.2023,
<https://www.pschyrembel.de/Harnleiterstenose/B049W/doc/> (zugegriffen am 27.1.2023).

Renders, Lutz/Stock, Konrad/Steubl, Dominik/Ming, Wen/Thürmel, Klaus/Küchle, Claudius/Schmaderer, Christoph, Nachsorge nach Nierentransplantation – Welche Immunsuppression ist für welche Patienten im Langzeitverlauf geeignet?, *dialyse-akt* 18 (2014), 204–209 (zit. als *Renders et al.*, *dialyse-akt* 18 2014).

Rosenberger, Jaroslav/Geckova, Andrea Madarasova/van Dijk, Jitse P./Nagyova, Iveta/Roland, Robert/van den Heuvel, Wim J. A./Groothoff, Johan W., Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients, *Transpl Int* 18 (2005), 1072–1078 (zit. als *Rosenberger et al.*, *Transpl Int* 18 2005).

Ruwwe-Glösenkamp, Christoph/Suttorp, Norbert, Nierentransplantation, in: Norbert Suttorp, Martin Möckel, Britta Siegmund et al. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*, 20. Auflage, 2020 (zit. als *Ruwwe-Glösenkamp/Suttorp*), S. 1288.

Santiago, Erika Vieira Almeida e./Silveira, Micheline Rosa/Araújo, Vânia Eloisa de/Farah, Katia de Paula/Acurcio, Francisco de Assis/Ceccato, Maria das Graças Braga, Gender in the allocation of organs in kidney transplants: meta-analysis, *Rev Saude Publica* 49 (2015), 68 (zit. als *Santiago et al.*, *Rev Saude Publica* 49 2015).

Savji, Nazir/Rockman, Caron B./Skolnick, Adam H./Guo, Yu/Adelman, Mark A./Riles, Thomas/Berger, Jeffrey S., Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects, *Journal of the American College of Cardiology* 61 (2013), 1736–1743,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713006955>
(zit. als *Savji et al.*, *Journal of the American College of Cardiology* 61 2013).

- Schaerli, Patrick/Moser, Bernhard*, Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic, *Immunologic research* 31 (2005), 57–74, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591623/> (zit. als *Schaerli/Moser*, *Immunologic research* 31 2005).
- Schmaldienst, Sabine/Dittrich, Elisabeth/Hörl, Walter H.*, Urinary tract infections after renal transplantation, *Curr Opin Urol* 12 (2002), 125–130 (zit. als *Schmaldienst/Dittrich/Hörl*, *Curr Opin Urol* 12 2002).
- Schuster, Antonia/Banas, Bernhard/Bergler, Tobias*, Nierentransplantation, dialyse-akt 24 (2020), 73–78 (zit. als *Schuster/Banas/Bergler*, *dialyse-akt* 24 2020).
- Schwarzkopf, Andreas*, Resistente Varianten von *Staphylococcus epidermidis*: MRSE, in: Christian Jassoy, Andreas Schwarzkopf (Hrsg.), *Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie*, 3., aktualisierte Auflage, 2018 (zit. als *Schwarzkopf*).
- Sellarés, J./Freitas, D. G. de/Mengel, M./Reeve, J./Einecke, G./Sis, B./Hidalgo, L. G./Famulski, K./Matas, A./Halloran, P. F.*, Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence, *Am J Transplant* 12 (2012), 388–399 (zit. als *Sellarés et al.*, *Am J Transplant* 12 2012).
- Sert, Ismail/Colak, Hulya/Tugmen, Cem/Dogan, Sait Murat/Karaca, Cezmi*, The effect of cold ischemia time on delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 25 (2014), 960–966 (zit. als *Sert et al.*, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 25 2014).
- Shimada, Shuichi/Nakagawa, Haruo/Shintaku, Ichiro/Saito, Seiichi/Arai, Yoichi*, Acute renal failure as a result of bilateral ureteral obstruction by *Candida albicans* fungus balls, *Int J Urol* 13 (2006), 1121–1122 (zit. als *Shimada et al.*, *Int J Urol* 13 2006).
- Silbernagl, Stefan*, Entzündung, in: Stefan Silbernagl, Florian Lang (Hrsg.), *Taschenatlas Pathophysiologie*, 6., vollständig überarbeitete Auflage, 2019, S. 64-67 (zit. als *Silbernagl*).
- Snyder, Jon J./Kasiske, Bertram L./Gilbertson, David T./Collins, Allan J.*, A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients, *Kidney Int* 62 (2002), 1423–1430 (zit. als *Snyder et al.*, *Kidney Int* 62 2002).
- van Roijen, J. H./Kirkels, W. J./Zietse, R./Roodnat, J. I./Weimar, W./Ijzermans, J. N.*, Long-term graft survival after urological complications of 695 kidney transplantations, *J Urol* 165 (2001), 1884–1887, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371873/> (zit. als *van Roijen et al.*, *J Urol* 165 2001).
- Vereerstraeten, P./Abramowicz, D./Pauw, L. de/Kinnaert, P.*, Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery, *Transplantation* 63 (1997), 1739–1743,

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9210497/> (zit. als *P. Vereerstraeten et al.*, *Transplantation* 63 1997).

- Visser, Isis J./van der Staaij, Jasper P. T./Muthusamy, Anand/Willicombe, Michelle/Lafranca, Jeffrey A./Dor, Frank J. M. F.*, Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Med* 8 (2019) (zit. als *Visser et al.*, *J Clin Med* 8 2019).
- Wagner, Martin/Earley, Amy K./Webster, Angela C./Schmid, Christopher H./Balk, Ethan M./Uhlir, Katrin*, Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients, *Cochrane Database Syst Rev* 2015, CD007746 (zit. als *Wagner et al.*, *Cochrane Database Syst Rev* 2015).
- Webster, Angela C./Ruster, Lorenn P./McGee, Richard/Matheson, Sandra L./Higgins, Gail Y./Willis, Narelle S./Chapman, Jeremy R./Craig, Jonathan C.*, Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients, *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (2010), CD003897 (zit. als *Webster et al.*, *Cochrane Database Syst Rev* 2010 2010).
- Webster, Angela C./Woodroffe, Rebecca C./Taylor, Rod S./Chapman, Jeremy R./Craig, Jonathan C.*, Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data, *BMJ* 331 (2005), 810 (zit. als *Webster et al.*, *BMJ* 331 2005).
- Wilson, Colin H./Rix, David A./Manas, Derek M.*, Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients, *Cochrane Database Syst Rev* 2013, CD004925 (zit. als *Wilson/Rix/Manas*, *Cochrane Database Syst Rev* 2013).
- Wissing, Karl M./Fomegné, Guy/Broeders, Nilufer/Ghisdal, Lidia/Hoang, Anh Dung/Mikhalski, Dimitri/Donckier, Vincent/Vereerstraeten, Pierre/Abramowicz, Daniel*, HLA mismatches remain risk factors for acute kidney allograft rejection in patients receiving quadruple immunosuppression with anti-interleukin-2 receptor antibodies, *Transplantation* 85 (2008), 411–416 (zit. als *Wissing et al.*, *Transplantation* 85 2008).
- Wu, Xiaohui/Dong, Yanyan/Liu, Yunhong/Li, Yingxia/Sun, Yu/Wang, Jingna/Wang, Shuihui*, The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis, *Am J Infect Control* 44 (2016), 1261–1268 (zit. als *Wu et al.*, *Am J Infect Control* 44 2016).
- Zeier, Martin*, Mögliche Komplikationen, in: Mark Dominik Alscher (Hrsg.), *Referenz Nephrologie*, 2019, S. 649–651 (zit. als *Zeier*).
- Zeier, Martin*, Nierentransplantation, in: Mark Dominik Alscher (Hrsg.), *Referenz Nephrologie*, 2019, S. 645-657 (zit. als *Zeier*).

Zeier, Martin/Döhler, Bernd/Opelz, Gerhard/Ritz, Eberhard, The effect of donor gender on graft survival, *J Am Soc Nephrol* 13 (2002), 2570–2576 (zit. als *Zeier et al.*, *J Am Soc Nephrol* 13 2002).

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Vorklinischer Abschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Steitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage.

Klinischer Abschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Cabanel, Carl, Cubayko, Damanakis, Denkert, Dettmeyer, Dvchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Grgic, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Haas, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirchner, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Koehler, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Minski, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Ruchholtz, Rüsck, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Swaid, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwiorek.

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich an allen beteiligten Personen bedanken, welche mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Haas für seine hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Bearbeitung meiner Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Kortus-Götze und Frau Dr. Kamalanabaiah für ihre fachliche Betreuung und Beratung bedanken.

Ein weiterer besonderer Dank geht an meine Freundin und Kommilitonin Svenja Thiele, welche mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mich auf meinem Weg begleitet hat.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie, Marius und Katharina für ihre Unterstützung bedanken, welche mir Tag und Nacht mit gutem Rat zur Seite standen.