

Diplomarbeit

**Reduktion Ureter-assoziiierter Komplikationen durch
intraoperative Schienung des Ureters**

eingereicht von

Vivien Lustig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Alexander Kirsch

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Alexander Rosenkranz

Graz, 14.03.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz am 14.03.2017

Vivien Lustig eh

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinen Betreuern, welche mich immer sehr gut unterstützt haben. Des Weiteren möchte ich meinen Eltern und Großeltern hiermit einen Dank aussprechen, da ich ohne sie nie die Möglichkeit zum Medizinstudium hätte und zu allerletzt bedanke ich mich bei Christoph und Iris, deren Nerven ich sicherlich schon öfter strapaziert habe.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNG	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
DIAGRAMMVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ZUSAMMENFASSUNG	VII
ABSTRACT	VIII
I GRUNDLAGEN	1
1.1. NIERENTRANSPLANTATION	1
1.1.1. <i>Implantation</i>	1
1.1.2. <i>Postoperative Komplikationen</i>	2
1.1.3. <i>Immunsuppressiva</i>	5
1.2. JJ-STENT	7
1.2.1. <i>Form und Lage</i>	7
1.2.2. <i>Risiko</i>	7
II MATERIAL UND METHODEN	8
2.1. STUDIENDESIGN	9
2.1.1. <i>Erhobene Daten</i>	9
III ERGEBNISSE	11
3.1. BASELINE-CHARAKTERISTIKA	11
3.2. RISIKO DER URETER-ASSOZIIERTEN KOMPLIKATIONEN UND HARNWEGSINFEKTE	13
IV DISKUSSION	19
V LITERATURVERZEICHNIS	22

Abkürzungsverzeichnis

AA	Aminosäuren
AB	Antibiotikum
AK	Antikörper
AKI	acute kidney injury
CKD	chronic kidney disease
CMV	Cytomegalie Virus
CRP	C-reaktives Protein
CWI	chirurgische Wundinfekte
DAMP	damage-associated molecular pattern molecules
DGF	delayed graft function
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESRD	end-stage renal disease
HBWI	Haut- und Bindegewebsinfekte
HD	Hämodialyse
HWI	Harnwegsinfekt
NBK	Nierenbecken
NTX	Nierentransplantation
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
OAG	Oberflächenantigen
PD	Peritonealdialyse
UAK	ureter-assoziierte Komplikationen
UTI	urinary tract infection

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Die Anzahl der Infektionen zu gewissen Zeitpunkten	4
Diagramm 2 UAK-Verteilung in beiden Gruppen	15
Diagramm 3 HWI-Verteilung in beiden Gruppen	15
Diagramm 4 Keimverteilung bei geschienten PatientInnen	17
Diagramm 5 Keimverteilung bei ungeschienten PatientInnen	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der verabreichten Immunsuppressiva der 210 ausgewerteten PatientInnen und ihre Wirkung	6
Tabelle 2 Baseline-Charakteristika der PatientInnen	11
Tabelle 3 Altersverteilung der Ureter-assoziierten Komplikationen	12
Tabelle 4 Altersverteilung der Harnwegsinfekte	12
Tabelle 5 UAK und HWI-Verteilung	13
Tabelle 6 HWI-Keimverteilung unserer PatientInnen	16
Tabelle 7 HWI-Risiko mit antibiotischer Abschirmung	18

Zusammenfassung

Einleitung

Seit 2014 ist eine intraoperative Schienung des Ureters mittels Double-J-Stent bei Nierentransplantationen am LKH Universitätsklinikum Graz Standard. Die Schienung wird durchgeführt, um urologische Komplikationen wie zum Beispiel Leckagen oder Stenosen des Ureters zu vermeiden. Daher stellt sich in dieser Studie die Frage, ob eine Schienung mit einem JJ-Stent tatsächlich die Anzahl der urologischen Komplikationen vermindert.

PatientInnen und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit 210 NierentransplantatempfängerInnen am LKH Universitätsklinikum Graz vom 11. Dezember 2009 bis 04. Oktober 2014. Der Beobachtungszeitraum beträgt 60 Tage post-operativ. Insgesamt wurde der JJ-Stent bei 124 Transplantationen intraoperativ eingesetzt, 17 PatientInnen wurden postoperativ geschient, und 86 PatientInnen erhielten keine Schienung.

Ergebnis

Unsere Studie zeigt keine signifikante Abnahme an Ureter-assoziierten Komplikationen oder Zunahme von Harnwegsinfektionen im Zusammenhang mit der intraoperativen JJ-Stent-Implantation. Es ergab sich ein relatives Risiko für UAKs von 1,344 (95 %-CI 0,970-1,862) und für HWIs von 1,127 (95 %-CI 0,799-1,590). Von diesen UAKs stellten 15,96 % schwere dar, die restlichen 84,04 % entfielen auf leichte Formen. Die häufigsten Keime unserer PatientInnen waren Enterokokken und E. coli.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse über die Häufigkeit von Ureter-assoziierten Komplikationen im Zusammenhang mit JJ-Stents decken sich nicht mit gängigen Studien, welche eine Abnahme von UAKs bei geschienten PatientInnen zeigen. Gleichzeitig zeigte unsere Studie keinen signifikanten Anstieg der HWIs bei gestenteten PatientInnen.

Abstract

Introduction

Since 2014 the intraoperative stenting with a double-J stent of kidney transplant recipients is a standard treatment at the LKH Universitätsklinikum Graz. The ureteral catheter is used to avoid urological complications like fistulae and stenosis. The aim of this study was to assess whether ureteral stenting reduces the rate of major urological complications in renal transplant recipients.

Patients and methods

In this retrospective study, 210 kidney transplant recipients who received their transplant between December 11th 2009 and October 4th 2014 at the LKH Universitätsklinikum were observed for 60 days post operatively. In 124 patients a ureteral stent was inserted intraoperatively, 17 patients were stented postoperatively and in 86 cases there was no stenting.

Results

Our study showed no significant decrease in ureter-associated complications or increase in urinary tract infections through the use of ureteric stents. There is a relative risk for a ureter-associated complication of 1,344 (95 %-CI 0,970-1,862) and for UTI of 1,127 (95 %-CI 0,799-1,590). There were 15,96 % major and 84,04 % minor ureter-associated complications. The most common pathogens in our patients were Enterococci and Escherichia coli.

Conclusion

Our results of the ureter-associated complications do not match with current studies, which show a decrease of ureter-associated complications in stented patients. The UTIs are slightly but not significantly increased in stented patients.

I Grundlagen

Im Jahr 2015 wurden in Österreich insgesamt 418 Nierentransplantationen (NTX) durchgeführt. Somit ist im Vergleich zu Herz-, Pankreas-, Lungen- und Lebertransplantationen die Nierentransplantation die häufigste in Österreich (1). Seit 2014 wird eine intraoperative Schienung des Ureters bei Nierentransplantationen im LKH Universitätsklinikum Graz routinemäßig durchgeführt mit dem Ziel Ureter-assoziierte Komplikationen zu vermindern. Davor wurde die Entscheidung, ob eine intraoperative Schienung durchgeführt werden sollte, individuell von jedem Operateur gefällt.

Deshalb stellte sich die Frage, ob durch die routinemäßige Schienung bei allen NTX-PatientInnen (und nicht nur in ausgesuchten Fällen) urologische Komplikationen minimiert werden könnten.

Im folgenden Abschnitt werden die NTX und der Double-J-Stent näher erklärt.

1.1. Nierentransplantation

1.1.1. Implantation

Das Transplant wird extraperitoneal in den rechten oder linken unteren Quadranten, lateral des *Os illium* und nach ventral von den Bauchmuskeln geschützt, implantiert. *V.* und *A. renalis* werden mit einer End-zu-Seit-Anastomose mit der *V. illiaca externa* und *A. illiaca externa* verbunden. Die Auswahl der Körperseite erfolgt durch die Beurteilung der Gefäße. Alternativ kann eine Anastomisierung mit der *A. illiaca communis* oder *A. illiaca interna* erfolgen. Der Ureter wird durch die Lich-Gregoir-Methode, bei welcher extravescical durch den *M. detrusor vesicae* die Mucosa der Blase und des Ureters anastomosiert und über dem Ureter der Detrusor verschlossen wird, durchgeführt. Diese Operationstechnik wird eingesetzt, da dadurch die Wahrscheinlichkeit für einen Reflux sinkt. Anschließend kann ein Double-J-Katheter zwischen Harnblase und Niere eingesetzt werden, um das Risiko von Ureterlecks oder -Stenosen zu mindern (2,3).

1.1.2. Postoperative Komplikationen

Urologische Komplikationen

Urinlecks an der Anastomose können von der Blase oder dem Harnleiter ausgehen. Meist ist eine insuffiziente Naht verantwortlich. Es gibt auch nicht-technische Risikofaktoren: Alter, Anzahl renaler Arterien, Seite der arteriellen Anastomose, Abstoßungsreaktion, vesikuläre Probleme und Immunsuppression. Eine unzureichende arterielle Versorgung des Ureters kann nach einigen Tagen zu einer Ureternekrose führen. Durch diese Nekrose kann im Laufe Harn austreten und in den Extraperitonealraum fließen. Hier wird meist sonographisch der Harn detektiert und eine Punktion sowie hohe Kreatininkonzentration bestätigen die Verdachtsdiagnose. Das Legen eines Blasenverweilkatheters kann manchmal zu einer spontanen Heilung der Anastomosen-Leckage führen, bei einer Ureternekrose muss diese aber operativ saniert werden, da hier nicht mehr von einer Spontanheilung ausgegangen werden kann. Harnabflussstörungen können aufgrund von Kompression des Ureters durch Flüssigkeitsansammlungen, Verwachsungen, Tumore, den *Ductus deferens* oder das *Ligamentum teres uteri*; Obstruktionen durch Thromben, Nekrosen oder Steine entstehen. Während der Operation können kleinste Überlastungen die Arterienanastomose des Ureters gefährden. Daraus ergibt sich, dass die meisten Ureterkomplikationen durch die chirurgische Intervention entstehen (3,4).

Lymphozele

Lymphozelen sind eine der häufigsten Komplikationen nach einer Nierentransplantation mit einer Inzidenz von bis zu 18 % (5). Sie zählen zu den perirenal Flüssigkeitsansammlungen wie z. B. Serom oder Urinom. Bemerkbar machen sich Lymphozelen laut einer Publikation mit insgesamt 27 PatientInnen durch abdominale Beschwerden (41 %), Fieber mit Wundinfektion (30 %), arteriellen Hypertonus (30 %), Dysurie (26 %) und Wunddehiszenz (4 %) (6). In einer Studie von *Iwan-Zietek et al.* mit 158 PatientInnen, welche eine terminale Niereninsuffizienz hatten, zeigte sich eine über 50-prozentige Erfolgsrate mittels Ultraschall-gezielter Anlegung einer perkutanen Drainage (n=18). Laparoskopische Eingriffe (n=10) hatten einen über 70-prozentigen Erfolg, wobei hier die Risiken größer sind und daher eine ultraschallgezielte Drainierung das Mittel der ersten Wahl sein sollte (7).

Akutes Transplantatversagen

Das akute Transplantatversagen wird als Bezeichnung für eine akute Verschlechterung der Funktion der Transplantatniere nach der Implantation durch eine Ischämie oder immunologische Prozesse verwendet. Kommt es postoperativ zu einer deutlichen Verzögerung der Aufnahme der Funktion durch das Transplantat, so spricht man von delayed graft function (DGF). In den meisten Studien wird das Geschehen so definiert, dass in der ersten postoperativen Woche noch Dialysebehandlungen notwendig sind (8).

Die Häufigkeit des akuten Transplantatversagens variiert je nach Spenderorgan.

Lebendspenden zeigen eine Häufigkeit von 4-10 % und Kadaverspenden eine Häufigkeit von 2-50 % (9).

In einer Studie hatten die PatientInnen mit einem akuten Transplantatversagen im 1. und 7. Jahr nach der Transplantation eine 4,5 % und 11,4 % geringere Überlebensrate als solche ohne akutes Transplantatversagen. Vermehrt traten bei diesen PatientInnen kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen auf, welche zum Tod führten (10).

Diese Signifikanz lässt sich durch den Pathomechanismus erklären. Das Versagen führt unmittelbar zur Tubulusnekrose und die DAMP, welche durch die Nekrose freigesetzt werden, führen zu einer erhöhten donorspezifischen AK-Ausschüttung sowie humoralen als auch zellulären Abstoßung (3). Die hinzukommenden Immunsuppressivtherapien bei vorhandener Urämie haben alle einen negativen Effekt auf die Langzeitüberlebensrate nach DGF (10).

Infektionen

In 16 % der post Transplant Todesfälle ohne Transplantatversagen sind Infektionen der Auslöser (11). „*Infekte als Ursache des Transplantatversagens nehmen signifikant zu (1990–1996: 6,3%, 1997–2006: 9,1%; $p < 0,001$) mit inverser Korrelation zur Rejektionsrate. Dies illustriert den Gebrauch potenter moderner Immunsuppressiva seit 1995 sowie die oft routinemäßige Induktions- und Triple-Therapie seit Anfang 2000*“ (11, p307)

Man unterscheidet Infekte, die vor der Transplantation, vom Spender übertragen oder nach der Transplantation erworben werden. Zu ihnen zählen vor allem das Humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis, das Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Herpes-Simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Harnwegsinfekte, Nokardiose, Tuberkulose, Tollwut, Kathetersepsis, versch. Pilzkrankungen und Infekte der Wunde bzw. der Lymphozele (11).

In Diagramm 1 ist die Häufigkeit verschiedener Infektionen nach der Transplantation ersichtlich.

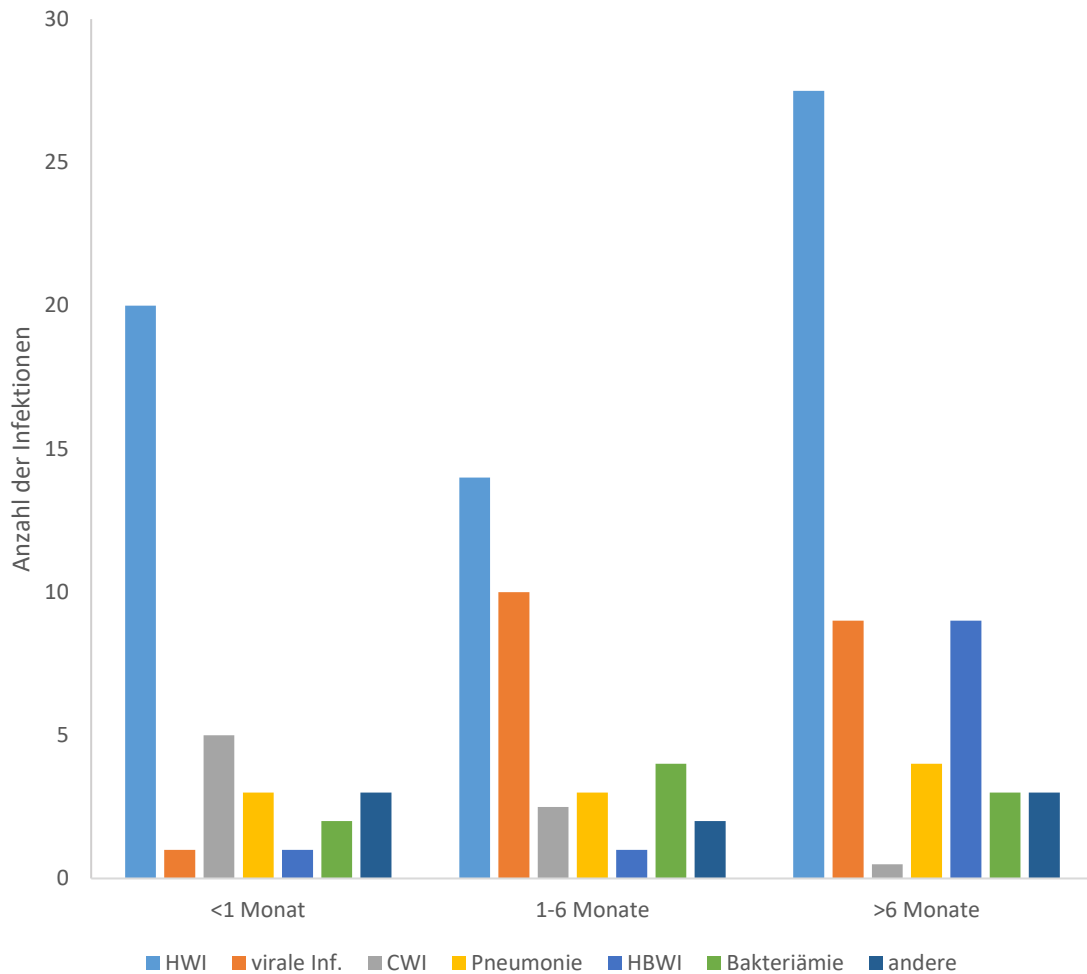


Diagramm 1 Die Anzahl der Infektionen zu gewissen Zeitpunkten; (n=127); HWI= Harnwegsinfekt, CWI= chirurgische Wundinfektionen, HBWI= Haut und Bindegewebsinfektionen (11)

Besonders wichtig sind daher die genaue Einstellung der Immunosuppressiva, Überwachung der Viruslast, Behandlung/Vorbeugung mit Antibiotika, Antimykotika oder Virustatika und Monitoring nach der Transplantation.

1.1.3. *Immunsuppressiva*

Das Ziel der immunsuppressiven Therapie ist die Verhinderung einer Abstoßungsreaktion.

Dabei gibt es drei verschiedene Behandlungsphasen, wobei die erste die Induktionstherapie darstellt, welche vor der Transplantation unter bestimmten Umständen verabreicht wird. Da diese meist sehr hoch dosiert ist und das Immunsystem stark unterdrückt, besteht hier eine große Infektionsgefahr. Die Art der immunsuppressiven Induktionstherapie unterscheidet sich je nach lokalem Gebrauch am Zentrum. Meistens grundlegend setzt sich die Induktionstherapie vor NTX jedoch aus einem monoklonalen Antikörper gegen die Alpha-Kette des Interleukin-2-Rezeptors oder einem polyklonalen Anti-Thymozyten-Serum sowie hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden und Kalzineurininhibitoren zusammen (Tabelle 1).

Die ersten drei Monate nach der Transplantation werden als Initialphase bezeichnet, in dieser Phase muss das Immunsystem am stärksten unterdrückt werden, um eine Transplantatabstoßung zu vermeiden. Ab dem 3. Monat beginnt die Erhaltungsphase, in welcher die Abstoßungsgefahr sinkt, aber die Infektionsgefahr steigt. Die Basistherapie besteht aus drei oder in manchen Fällen zwei Immunsuppressiva (12).

Zur Erhaltungstherapie können Glukokortikoide, Kalzineurininhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Mykophenolate verabreicht werden (Tabelle 1) (13).

Wirkstoffklasse	Vertreter	Wirkungsmechanismus der Vertreter
Kalzineurininhibitoren	Cyclosporin A Tacrolimus	verhindert T-Zell Proliferation durch Inhibierung von Interleukin-2 Synthese
Glukokortikoide	Prednisolon Methylprednisolon	wirken als Steroidhormone
Monoklonale AK	Basiliximab	bindet und inhibiert das CD25 Antigen und die IL-2r α -Kette, somit wird die Proliferation von T-Lymphozyten verhindert
mTOR-Inhibitoren	Sirolimus Everolimus	bildet einen Komplex mit dem Protein mTOR, somit stoppt es die Progression der T-Lymphozyten von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus.
Mykophenolate	Mycophenolat Mofetil Mycophenolat Natrium	hemmt Synthese von Guanodin und daher Wachstum von B- und T-Lymphozyten
Polyklonale AK	Antithymozytenglobulin	Blockierung von T-Zell OAG, Zerstörung von Lymphozyten

Tabelle 1 Einteilung der verabreichten Immunsuppressiva der 210 ausgewerteten PatientInnen und ihre Wirkung (12,14)

1.2. JJ-Stent

JJ-Stents werden in der Urologie eingesetzt, um den Ureter offen zu halten. Im Falle einer Nierentransplantation wird die Double-J-Endoprothese während der Operation eingesetzt, um etwaige urologische Komplikationen wie z. B. Ureterfisteln, Hydronephrosen durch Ureterstenosen oder Ureterleckagen zu vermeiden.

1.2.1. Form und Lage

Die Endoprothese ist eine dünne aus Polyurethan bestehende Schiene mit einer individuellen Länge. An beiden Enden befindet sich je ein „pigtail“, dieser rollt sich am cranialen Ende in der Niere und am caudalen Ende in der Harnblase zur Fixierung für wenige Zentimeter auf (15).

1.2.2. Risiko

Da die Schiene einen Fremdkörper aus Kunststoff darstellt, ist das Risiko der Ansiedlung von Keimen erhöht. Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2013 bestätigt, dass die Anzahl der Harnwegsinfekte mit der Durchführung von Ureterschienen signifikant zunimmt. Dabei wurden hier Studien herangezogen, in denen das Bestehen eines HWI sowohl mikrobiologisch durch das Vorhandensein von Bakteriurie als auch klinisch durch das Auftreten entsprechender Symptome diagnostiziert wurde. Es zeigte sich auch, dass eine antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol 460mg/d das HWI-Risiko bei geschienten dem der ungeschienten PatientInnen angleicht (16). Dennoch kann dieses Antibiotikum in Graz wegen der aktuellen Resistenzrate nicht eingesetzt werden. Der Resistenzbericht 2015 des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz zeigte eine höhere Resistenzrate von sowohl Enterokokken als auch E. Coli für Cotrimoxazol (17).

II Material und Methoden

Im Zeitraum von Dezember 2009 bis Oktober 2014 wurden die Daten von insgesamt 243 PatientInnen im PatientInnen-Dokumentationssystem openMEDOCS erfasst und als retrospektive Studie entsprechend aufgezeichnet. Das PatientInnenkollektiv setzte sich aus allen TransplantatempfängerInnen zusammen, welche im Zeitraum vom 11. 12. 2009 bis 04. 10. 2014 am LKH Universitätsklinikum Graz nierentransplantiert wurden.

Die klinische Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz stellte die PatientInnenliste und eine vorab erstellte Tabelle bereit. 163 PatientInnen waren bereits in der Tabelle erfasst – zu ergänzen waren hier nur noch die UAKs –, die restlichen 80 PatientInnen mussten komplett neu dokumentiert werden. Die Erfassung der für uns wichtigen Daten erfolgte durch Arztbriefe und Labordaten.

Folgende Parameter wurden dokumentiert: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Gesamtzeit der Dialyse, Nierengrunderkrankung, Anzahl der erfolgten Transplantationen, Modalität der Dialyse (HD/PD), Diabetes mellitus, rezidivierende Harnwegsinfekte vor NTX, Antibiotika post-NTX, Nephrektomie der Eigenniere oder der NTX, immunsuppressive Therapie (Induktions- und Erhaltungstherapie), Zeitpunkt der Anlage einer Ureterschleife, Zeitpunkt der Entfernung der Ureterschleife, Ureterkomplikation, Art der Ureterkomplikation, Zeitpunkt eines eventuellen Harnwegsinfektes in der postoperativen Phase (60 Tage). Ein HWI wurde in unserer Studie als eine positive Harnkultur im Hygiene-Befund entweder im Katheterharn oder im spontanen Mittelstrahlurin definiert.

Ebenso wurden TX- und Patientenüberleben bis 60 Tage nach der Operation erfasst.

An Labordaten wurden folgende Daten dokumentiert: Nierenfunktion mittels Plasma-Kreatinin, Plasma-Harnstoff und eGFR, C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenverlauf bis 60 Tage nach NTX, Keimnachweis im Harn, Leukozyten im Harn, Nitrit im Harn, Cytomegalie-Virus (CMV) (PCR), Immunsuppressivspiegel bis 60 Tage nach NTX.

210 PatientInnen wurden von uns ausgewertet, da 33 von insgesamt 243 PatientInnen die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Die folgende statistische Datenauswertung fand im Zeitraum von März 2016 bis Mai 2016 in anonymisierter Form statt.

0-Hypothese: PatientInnen mit einer intraoperativen Ureterschienung während der NTX haben gleich viele urologische Komplikationen in der unmittelbaren Posttransplantationsphase wie PatientInnen ohne Harnleiterschiene.

Alternativ-Hypothese: PatientInnen mit intraoperativer Ureterschienung während der NTX entwickeln signifikant weniger Ureterkomplikationen in der unmittelbaren Posttransplantationsphase.

Ethikkommission: Für die Durchführung der Studie waren aufgrund der retrospektiven Aufarbeitung keine PatientInnenaufklärung und kein Versicherungsschutz notwendig. Vorab wurde die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz begutachtet und bewilligt.

Ethikkommissionsnummer: 28-107 ex 15/16

2.1. Studiendesign

Einschlusskriterien:

- ≥ 18 . Lebensjahr

Ausschlusskriterien:

- postoperative Schienung des Ureters

2.1.1. Erhobene Daten

Demographie:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße
- Körpergewicht
- Gesamtzeit an der Dialyse
- Nierengrunderkrankung
- Anzahl der erfolgten Transplantationen
- Modalität der Dialyse (Hämodialyse [HD]/Peritonealdialyse [PD])
- Diabetes mellitus

- Rezidivierende Harnwegsinfekte vor NTX
- Antibiotika post-NTX
- Nephrektomie Eigenniere oder Transplantationsniere
- Immunsuppressive Therapie (Induktions- und Erhaltungstherapie)
- Zeitpunkt der Anlage einer Ureterschiene
- Zeitpunkt der Entfernung der Ureterschiene
- Ureterkomplikation
- Art der Ureterkomplikation
- Zeitpunkt eines eventuellen Harnwegsinfektes (bis 60 Tage postoperativ)

Labor:

- Nierenfunktion mittels Plasma-Kreatinin, Plasma-Harnstoff und eGFR
- CRP und Leukozytenverlauf bis 60 Tage nach NTX
- Keimnachweis im Harn (Hygienebefunde)
- Leukozyten im Harn
- Nitrit im Harn
- CMV (PCR)
- Immunsuppressivaspiegel bis 60 Tage nach NTX

Mortalitätsdaten:

- NTX und Patientenüberleben bis 60 Tage nach NTX

Statistik

- Die Fallzahlberechnung ($n = 243$) setzt einen Fehler 1. Art von 0,05 und eine Power (1 - Fehler 2. Art) von 0,80 voraus.
- Deskriptive Statistik (Median, Häufigkeiten)

III Ergebnisse

3.1. Baseline-Charakteristika

210 PatientInnen erfüllten unsere Einschlusskriterien und wurden über einen Zeitraum von 60 Tagen nach der Nierentransplantation beobachtet und aufgezeichnet. Zwei Gruppen stellten jene PatientInnen mit und ohne intraoperatives Stenting dar. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Kategorien Geschlecht, Alter, Körpergröße und Diabetes mellitus in den zwei verschiedenen Gruppen. In Tabelle 2 sind die Baseline-Charakteristika ersichtlich und in Tabelle 3 sowie 4 die Altersverteilung der beiden Gruppen.

Baseline-Charakteristika	Metrische Maße	PatientInnen mit Stent	PatientInnen ohne Stent
Alter*	Jahre	52,12	50,97
Körpergewicht *	Kg	74,5	77
Körpergröße *	cm	172,75	175
Dialyse Monate*	Monate	23,73	27,53
Geschlecht männlich	%	72	70
Geschlecht weiblich	%	28	30
Diabetes mellitus	%	23	23
Dialyse HD	%	73	56
Dialyse PD	%	15	26
Dialyse HD/PD	%	3	1

Tabelle 2 Baseline-Charakteristika der PatientInnen (=Median)*

Alter	PatientInnen mit Stent			PatientInnen ohne Stent		
	gesamt	mit UAK	ohne UAK	gesamt	mit UAK	ohne UAK
unter 20	0	0	0	4	2	2
20 bis 25	4	1	3	3	0	3
25 bis 30	7	3	4	3	1	2
30 bis 35	6	4	2	4	1	3
35 bis 40	8	4	4	6	3	3
40 bis 45	14	5	9	6	2	4
45 bis 50	16	9	7	13	4	9
50 bis 55	18	12	6	17	7	10
55 bis 60	19	9	10	12	7	5
60 bis 65	14	5	9	6	2	4
65 bis 70	9	4	5	12	3	9
70 bis 75	6	3	3	0	0	0
75 bis 80	3	3	0	0	0	0
über 80	0	0	0	0	0	0
gesamt	124	62	62	86	32	54

Tabelle 3 Altersverteilung der Ureter-assoziierten Komplikationen

Alter	PatientInnen mit Stent			PatientInnen ohne Stent		
	gesamt	mit HWI	ohne HWI	gesamt	mit HWI	ohne HWI
unter 20	0	0	0	4	1	3
20 bis 25	4	0	4	3	0	3
25 bis 30	7	4	3	3	1	2
30 bis 35	6	1	5	4	0	4
35 bis 40	8	3	5	6	3	3
40 bis 45	14	4	10	6	2	4
45 bis 50	16	6	10	13	4	9
50 bis 55	18	10	8	17	6	11
55 bis 60	19	10	9	12	4	8
60 bis 65	14	7	7	6	3	3
65 bis 70	9	5	4	12	8	4
70 bis 75	6	1	5	0	0	0
75 bis 80	3	1	2	0	0	0
über 80	0	0	0	0	0	0
gesamt	124	52	72	86	32	54

Tabelle 4 Altersverteilung der Harnwegsinfekte

3.2. Risiko der Ureter-assoziierten Komplikationen und Harnwegsinfekte

Insgesamt haben 210 Patienten unsere Einschlusskriterien erfüllt, davon entwickelten 94 (44,76 %) eine UAK im Beobachtungszeitraum von 60 Tagen. Wir unterteilten die UAK in minor und major-Formen, dies ist in Tabelle 5 ersichtlich.

- minor-Komplikationen: Nierenbeckendilatation (NBK-Dilatation), Ureterdilatation, Harnstau bzw. Hydronephrose Grad 1 und Grad 2
- major-Komplikationen: intraoperativ schlecht durchbluteter Ureter, Ureterfistel, -nekrose, -stenose, Harnstau bzw. Hydronephrose >Grad 2, Urinom durch Ureterleck.

	PatientInnen	UAK	minor-UAK	major-UAK	HWI
mit Stent	124	62	49	13	52
ohne Stent	86	32	30	2	32

Tabelle 5 UAK und HWI-Verteilung

Die Hydronephrose wurde mittels Ultraschall detektiert, der Begriff wird mittlerweile häufig für jegliche Art von NBK-Dilatationen verwendet (18). Das Grading erfolgt folgendermaßen:

„**Grad I:** Parenchym normal breit; Pyelon aufgeweitet, Transversaldurchmesser über der 95. Perzentile, Kelche nicht dilatiert.

Grad II: Parenchym normal breit; Pyelon deutlich erweitert, Kelchhalse leicht erweitert und Kelche aufgeweitet. Erhaltene Papillenspitzen, Fornixwinkel spitz.

Grad III: Parenchym verschmälert; deutliche Nierenbeckenkelcherweiterung. Kelche verplumpt, d.h. Papillen abgeflacht und Fornixwinkel stumpf.

Grad IV: Erhebliche Parenchymverschmälerung; extreme Nierenbeckenkelcherweiterung. Kelche breit ausgewalzt, Grenzen zwischen Pyelon und Kelchsystem teilweise bis vollständig aufgehoben.“ (18, p 497)

Von den 210 PatientInnen erhielten 124 einen Stent während der Operation und 86 PatientInnen wurden nicht geschient. Von den geschienten PatientInnen entwickelten 62 Personen eine UAK (50 %) und 52 einen HWI (41,94 %). Von den nicht geschienten PatientInnen wurden 32 mit einer UAK (37,21 %) und 32 mit einem HWI (37,21 %) diagnostiziert. Die Verteilungen in den Gruppen (mit und ohne Stent) sind in den Diagrammen 2 und 3 grafisch dargestellt.

Somit ergab sich ein relatives Risiko für UAKs von: 1,344 (95 %-CI 0,970-1,862) und für HWIs von 1,127 (95 %-CI 0,799-1,590).

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Ureter-assoziierten Komplikationen ($p=0,067$) und den Harnwegsinfekten ($p=0,492$) in beiden Gruppen.

2 PatientInnen verloren innerhalb der 60 Tage das Transplantat und 2 verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums.

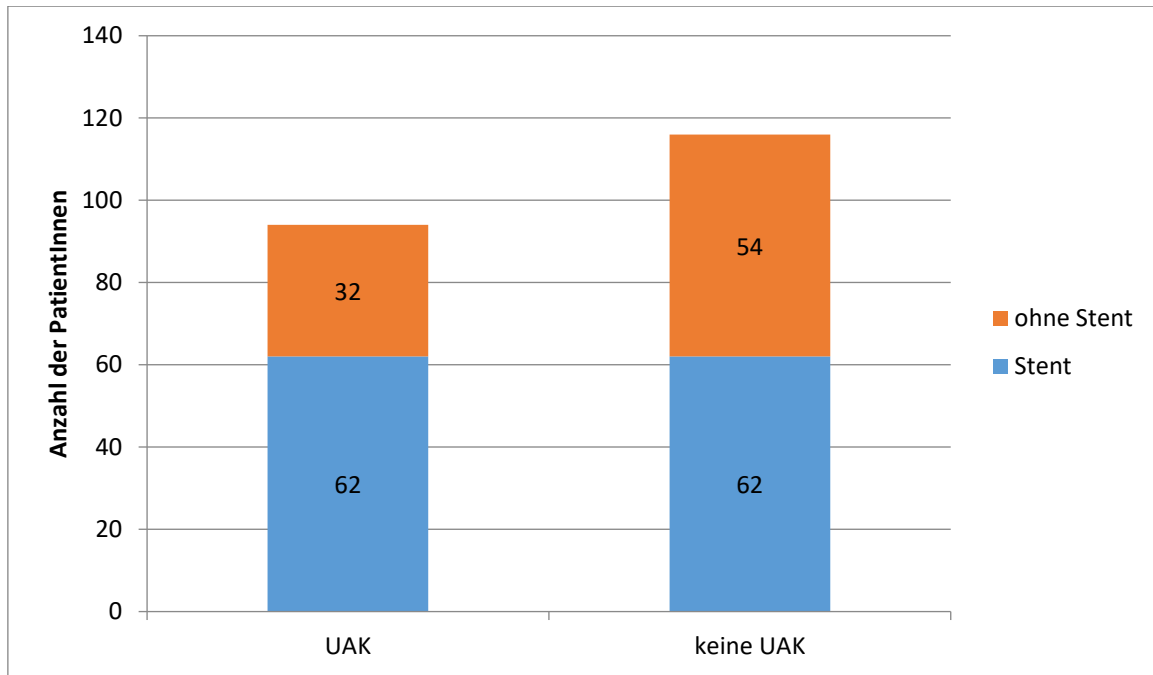


Diagramm 2 UAK-Verteilung in beiden Gruppen

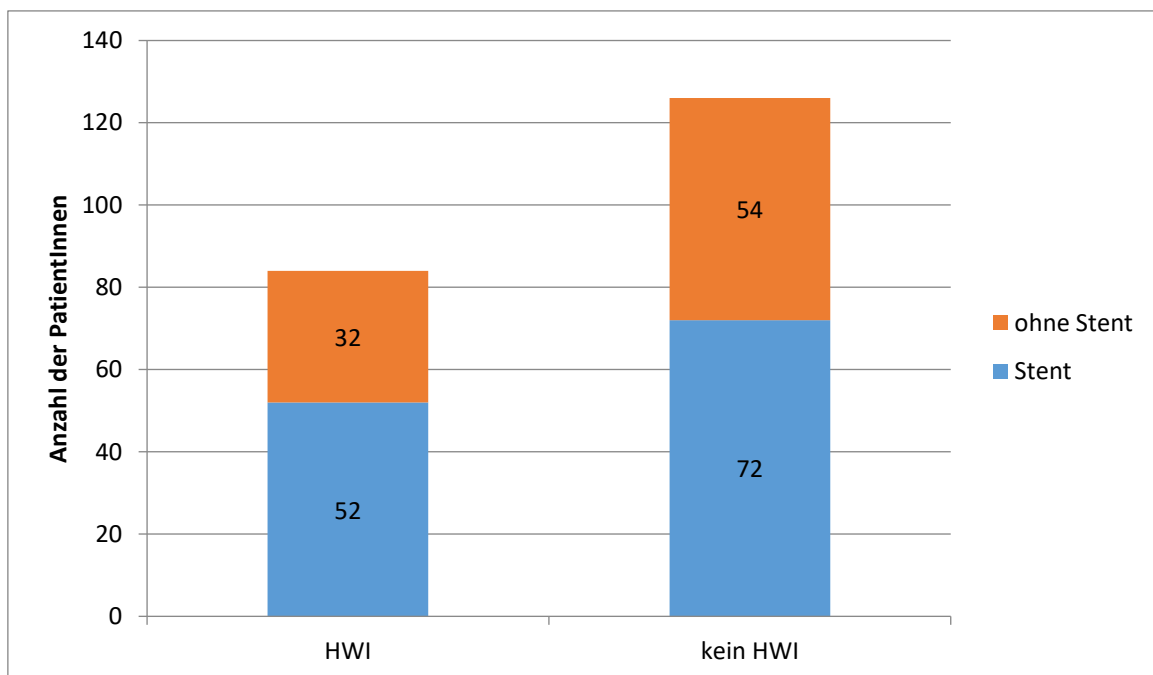


Diagramm 3 HWI-Verteilung in beiden Gruppen

Bei der Analyse der Keime wurden 36 verschiedene Keimbezeichnungen erhoben (Tabelle 6). Die häufigsten Erreger waren Enterokokken (32,26 %), Escherichia coli mit 16,77 % und Klebsiella mit 12,9 %. Bei beiden PatientInnengruppen überwogen die Enterokokken (Diagramm 4 und 5).

Keim-Legende	Abkürzung	Gesamt	mit Stent	ohne Stent
Acinobacter sp.	ABSP	1	1	0
Candida albicans	CANA	3	1	2
Candida glabrata	CANG	4	3	1
Candida krusei	CANK	3	2	1
Candida parapsilosis	CANP	1	1	0
Candida sp	CAN	2	2	0
Citrobacter freundii	CITF	1	0	1
Enterobacter cloacae	EBAC	2	1	1
Enterobacter cloacae ssp cloacae	EBACC	3	3	0
Enterobacter sp	EBA	4	2	2
Enterococcus faecalis	ECOFS	11	9	2
Enterococcus faecium	ECOFM	7	4	3
Enterococcus sp.	ECOSP	5	1	4
Enterokokken	ECO	27	18	9
Escherichia coli	ESCC	25	14	11
E. coli ESBL	ESCCBL	1	0	1
Klebsiella oxytoca	KLEO	2	0	2
Klebsiella pneumoniae	KLEP	5	5	0
Klebsiella pneumoniae pneumoniae	KLEPP	2	1	1
Klebsiella sp	KLE	9	6	3
Klebsiella terrigena	KLET	2	1	1
Koagulase-negative- Staphylokokken	STAKN	6	5	1
Mischflora	MISCH	2	1	1
Mischflora mit Sprosspilzen	MISCHS	1	1	0
Proteus sp.	PTSP	1	0	1
Pseudomonas aeruginosa	PSEA	6	4	2
Pseudomonas sp	PSE	3	2	1
Staphylococcus epidermidis	STAE	8	8	0
Staphylococcus hominis	STAH	1	1	0
Staphylococcus hominis ssp. hominis	STAHH	1	1	0
Stenotrophomonas maltophilia	STEM	2	0	2
Streptokokken viridans (α - hämolyisierend)	STKA	0	0	0
Streptokokken B	STKB	1	0	1
Streptokokken sp.	STKSP	1	1	0
Ureaplasma urealyticum	UREU	2	1	1

Tabelle 6 HWI-Keimverteilung unserer PatientInnen

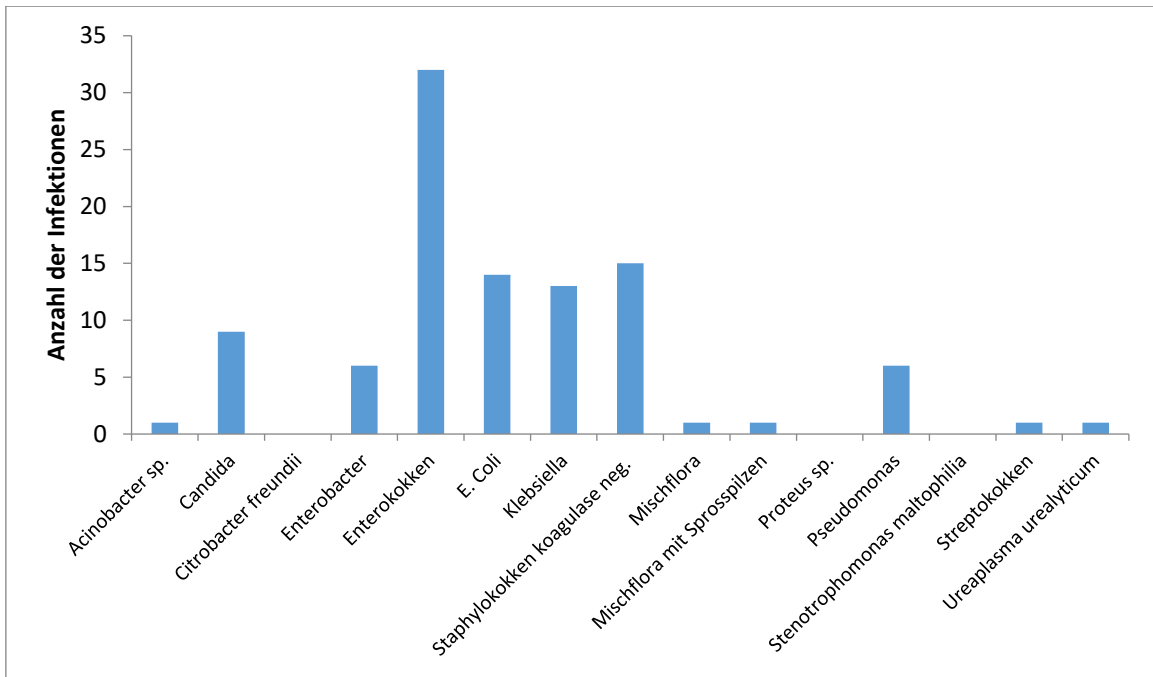


Diagramm 4 Keimverteilung bei geschienten PatientInnen

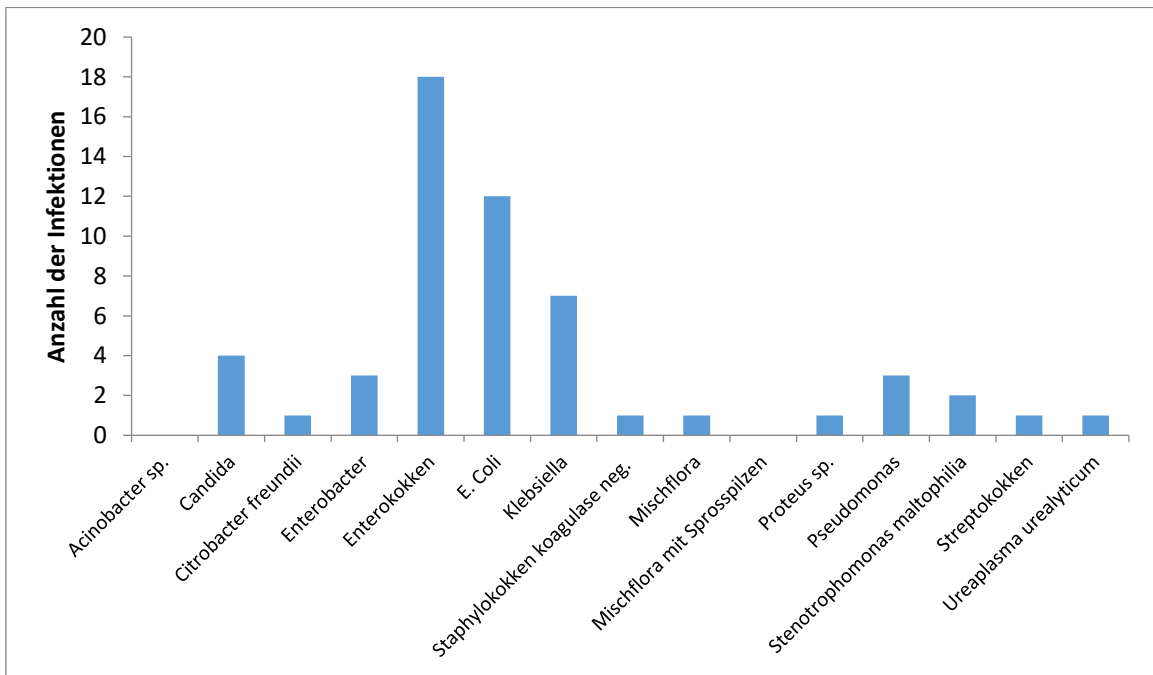


Diagramm 5 Keimverteilung bei ungeschienten PatientInnen

Zur bakteriellen Abschirmung erhielten 192 PatientInnen das Breitbandantibiotikum Ceftriaxon. Generell ergaben unsere Beobachtungen ein geringeres HWI-Risiko mit antibiotischer Abschirmung, das relative Risiko für Harnwegsinfekte war bei PatientInnen mit Stent und ohne antibiotische Therapie größer (RR=1,667) als bei nicht gestenteten PatientInnen ohne Antibiose (RR=1,584) (Tabelle 7). Dieses Ergebnis ist jedoch, durch den großen Unterschied in der der Abschirmung in den Gruppen, nicht verwertbar.

	PatientInnen mit Stent			PatientInnen ohne Stent		
	gesamt	Ceftriaxon	kein AB	gesamt	Ceftriaxon	kein AB
Anzahl	124	115	9	86	77	9
HWI-Risiko	42 %	40 %	67 %	37 %	35 %	56 %
	RR: 1,667			RR: 1,584		

Tabelle 7 HWI-Risiko mit antibiotischer Abschirmung

IV Diskussion

Die CKD stellt eine bedeutende Ursache für frühe und erhöhte Morbidität und Mortalität dar. Insbesondere die CKD im Endstadium (end-stage renal disease – ESRD) stellt einen der potentesten kardiovaskulären Risikofaktoren dar (19).

Die therapeutischen Möglichkeiten, die PatientInnen mit ESRD angeboten werden, beinhalten das konservative Management, die Nierenersatztherapie im Rahmen der HD und PD und die Nierentransplantation. PatientInnen mit Nierenersatztherapie haben trotz rezenter technologischer Fortschritte immer noch eine, im Vergleich zu nierengesunden Vergleichspopulationen, deutlich schlechtere Prognose. Somit stellt die NTX die mit Abstand beste therapeutische Möglichkeit für PatientInnen mit ESRD dar.

Chirurgische Komplikationen, insbesondere urologische Komplikationen, stellen vor allem in der frühen postoperativen Phase eine bedeutende Ursache für Morbidität bis hin zum Transplantatversagen dar. In der hier vorliegenden Diplomarbeit wurden die Vor- und Nachteile eines möglichen Verfahrens zur Reduktion dieser Komplikationen, der JJ-Schienung, genauer untersucht.

Diese retrospektive Studie hatte das Ziel, herauszufinden, ob eine Schienung des Ureters während der Nierentransplantation einen positiven Effekt auf die Reduzierung von Ureter-assoziierten Komplikationen hat. Weiters erhoben wir zusätzlich die Auswirkung auf die Harnwegsinfekt-Rate bei unseren PatientInnen.

Momentan wird die Schienung von vesikoureteralen Anastomosen an unserem Zentrum routinemäßig durchgeführt, da mehrere Studien eine Reduktion der Ureterkomplikationen ergaben (16,20,21), dennoch wird in Fachkreisen eine Implantation des Stents noch nicht explizit empfohlen.

Um mehr Klarheit zu schaffen, ermittelten wir die Häufigkeit von Ureter-assoziierten Komplikationen und Harnwegsinfekten bei 210 PatientInnen, welche während der Operation entweder mit oder ohne einen JJ-Stent versorgt worden sind.

Eine Ureter-assoziierte Komplikation trat während unseres Beobachtungszeitraums bei 44,76 % und ein HWI bei 40 % der PatientInnen auf. Von den PatientInnen mit UAKs bekamen nur 15,96 % eine major-UAK, die restlichen 84,04 % entfielen auf minor-Varianten.

Somit ergab sich ein relatives Risiko für UAKs mit 1,344 (95 %-CI 0,970-1,862) und für HWIs von 1,127 (95 %-CI 0,799-1,590).

Eine Schienung des Ureters ergab in unserer Studie eine nicht signifikante Erhöhung des Risikos für UAKs und HWIs. Hierfür lassen sich mehrere Begründungen aufzeigen. Zum einen wurden die zu dieser Thematik publizierten Studien zu einem Großteil nicht im zentraleuropäischen Raum durchgeführt und unterscheiden sich somit potentiell im Patientengut und den HWI-verursachenden Keimen (16). Außerdem unterschieden sich die einschlägigen Publikationen durch die verwendete antibiotische Prophylaxe von unserer retrospektiven Untersuchung. Zuletzt besteht noch die Möglichkeit, dass aufgrund der zu geringen Fallzahl und des relativ langen Einschlusszeitraums eine größere Zahl an PatientInnen notwendig gewesen wäre, um das auch in anderen Publikationen als relativ geringgradig erhöht ausgewiesene HWI-Risiko durch JJ-Stents zu detektieren.

In der 1. Woche wurden die von uns analysierten PatientInnen meist mit Ceftriaxon vor bakteriellen Infektionen abgeschirmt, was jedoch unwirksam gegen Enterokokken und *Pseudomonas aeruginosa* ist. In unserer Untersuchung waren Enterokokken die häufigsten im Zusammenhang mit HWIs bei NTX-EmpfängerInnen auftretenden Keime, gefolgt von *E. coli* und an Platz 7 *Pseudomonas aeruginosa*. Dennoch kann an unserem Zentrum nicht auf das Kombinationspräparat Cotrimoxazol 460mg/d umgestiegen werden, da die Resistenzrate zu groß ist (16,17).

Die Fallzahl und unser retrospektives Studiendesign stellen natürlich eine Limitation unserer Studie dar.

Abschließend lässt sich jedoch sagen, dass Ureterstents bei Nierentransplantationen in unserer Studie mit häufigeren Ureter-assoziierten Komplikationen und einem nicht signifikanten Trend für häufigere Harnwegsinfekte für die PatientInnen einhergingen. Hierbei ist es jedoch wichtig zu ergänzen, dass die PatientInnen ohne Ureterstents zum großen Teil in früheren Jahren transplantiert wurden, während bei den rezenteren Transplantationen die große Mehrheit intraoperativ geschient wurde. Dies ist von Bedeutung, da es in den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg des Spenderalters im gesamten Eurotransplant-Raum gegeben hat und es somit eventuell bedeutende Unterschiede auf Seiten des Spenders zwischen den PatientInnen mit und ohne intraoperativer Ureterschienung gegeben haben könnte, welche aufgrund des Studiendesigns im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit nicht erfasst wurden.

Es sind weitere Studien nötig, um bei unseren PatientInnen zu zeigen, ob eine Ureterschienung einen signifikanten Unterschied in UAKs bringt und ob auf ein anderes Antibiotikum umgestiegen werden soll.

V Literaturverzeichnis

1. Gesundheit Österreich GmbH. Gesundheit Österreich GmbH ÖBIG-Transplant [Internet]. 2015. [cited 2016 Jun 9]. Available from: http://www.goeg.at/cxdata/media/download/tx_statistik20052014.pdf,
2. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner and Rector's The Kidney. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. 2251-2252 p.
3. Kuhlmann U, Walb D. Nephrologie. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2016. 770-773 p.
4. Kayler L, Kang D, Molmenti E, Howard R, Tillou X, Raynal G, et al. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc.* 2010 Jun;42(5):1413–20.
5. Howard RJ, Simmons RL, Najarian JS. Prevention of lymphoceles following renal transplantation. *Ann Surg.* 1976 Aug;184(2):166–8.
6. Ziętek Z, Iwan-Ziętek I, Sulikowski T, Sieńko J, Nowacki M, Zukowski M, et al. The outcomes of treatment and the etiology of lymphoceles with a focus on hemostasis in kidney recipients: a preliminary report. *Transplant Proc.* 2011 Oct;43(8):3008–12.
7. Iwan-Zietek I, Zietek Z, Sulikowski T, Nowacki M, Zair L, Romanowski M, et al. Minimally invasive methods for the treatment of lymphocele after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Oct;41(8):3073–6.
8. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Sep;23(9):2995–3003.
9. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet (London, England).* 364(9447):1814–27.
10. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):153–61.
11. Schwarz A. Infektion nach Nierentransplantation. *Der Nephrol.* 2012 Jul 6;7(4):307–13.
12. Thiyagarajan UM, Ponnuswamy A, Bagul A. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: A review. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):586–601.
13. Herold G. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2016. 640,644-647,653.

14. MacDonald AS, RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001 Jan 27;71(2):271–80.
15. Amecath. Amecath [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 1]. Available from: <http://www.amecath.com/>
16. Wilson CH, Rix DA, Manas DM. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(6):CD004925.
17. Feierl G, Buzina W, Masoud-Landgraf L. Resistenzbericht 2015 [Internet]. 2015. Available from: https://hygiene.medunigraz.at/fileadmin/institute-oes/hygiene/pdf/berichte-publikationen/Resistenzbericht_2015.pdf
18. APN-Konsensusgruppe: Beetz R, Bökenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper M.J., Kirschstein M, Kuwertz-Bröking F, Misselwitz J, Müller-Wiefel D.E. RW. Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege. *Der Urol A*. 2001 Nov 1;40(6):495–509.
19. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.
20. Sansalone CV, Maione G, Aseni P, Mangoni I, Soldano S, Minetti E, et al. Advantages of short-time ureteric stenting for prevention of urological complications in kidney transplantation: An 18-year experience. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2511–5.
21. Gomes G, Nunes P, Castelo D, Parada B, Patrão R, Bastos C, et al. Ureteric stent in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(3):1099–101.