

Diplomarbeit

**Evaluierung der Vorbereitungsuntersuchungen der
NierentransplantatKandidatInnen mit terminaler
Niereninsuffizienz: eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Alexander Scherzer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für

Nephrologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Dr.med. Andras Tamas Deak, PhD.

und

Ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Sabine Zitta

Graz, am 03.05.2021

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 03.05.2021

Alexander Scherzer eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei all meinen Freunden bedanken, die mich während der Studienzeit und besonders auch während des Schreibens der Diplomarbeit unterstützt haben und mit denen ich eine unvergessliche Studienzeit verbracht habe.

Mein größter Dank gilt meine Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir immer zur Seite gestanden sind.

Danke an meine Betreuer Herrn Univ. FA Dr.med. Andras Tamas Deak, PhD und Frau Ao.Univ.-Prof.in Dr.in med.univ. Sabine Zitta.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen und deren Erklärung.....	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract.....	11
1 Einleitung	12
1.1 Die Niere	12
1.2 Akutes Nierenversagen	13
1.3 Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease - CKD).....	13
1.3.1 Ätiologie	14
1.3.2 Stadieneinteilung	15
1.3.3 Klinisches Erscheinungsbild der CKD	16
1.3.4 Diagnostik.....	17
1.4 Nierenersatzverfahren	17
1.4.1 Hämodialyse	18
1.4.2 Peritonealdialyse.....	19
1.5 Nierentransplantation.....	20
1.5.1 Voruntersuchungen/Evaluierung	21
1.5.2 Operation und postoperative Phase	30
1.5.3 Immunsuppression nach Transplantation	31
1.6 Organallokation	32
1.7 Ziel der Diplomarbeit.....	33

2	Material und Methoden	33
2.1	PatientInnenkollektiv	33
2.2	Hauptzielgrößen und Statistik.....	34
2.2.1	Baseline-Charakteristiken.....	34
2.2.2	Statistik.....	35
2.3	Kategorisierung der Gründe für eine „Nicht-NTX-Tauglichkeit“.....	35
2.4	Ethikkommission	35
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	35
4	Diskussion	43
5	Literaturverzeichnis.....	48

Abkürzungen und deren Erklärung

A	Arterie
ADPKD	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ANV	Akutes Nierenversagen
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic Kidney Disease
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
DM	Diabetes mellitus
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
ESRD	End Stage Renal Disease
ET	Eurotransplant
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HSV	Herpes simplex Virus
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoprotein
MEDOCS	Krankenhausinformationssystem LKH Graz
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum

NTX	Nierentransplantation
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplanregister
OP	Operation
PAP	Papanicolaou
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
PRA	Panel-Reaktiver Antikörper
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RRT	Renal Replacement Therapy
TBC	Tuberkulose
TCG	Transplantzentrum Graz
VZV	Varizella zoster Virus
ZAVK	Zentrale arterielle Verschlusskrankheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Ätiologien der chronischen Niereninsuffizienz(4)	15
Abbildung 2: Basisabklärung vor Aufnahme auf die Warteliste zur Nierentransplantation (27):	30
Abbildung 3: Auswahl des Studienkollektivs	34
Abbildung 4: Altersverteilung der untersuchten Studienpopulation	36
Abbildung 5:Häufigkeit der Nierenersatzverfahren	36
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des BMI	37
Abbildung 7:Häufigkeit bereits erhaltener NTX	37
Abbildung 8: Häufigkeiten der vorangegangenen NTX	38
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilungen der Komorbiditäten	39
Abbildung 10: Einteilung der zugrundeliegenden Nierenerkrankung	40
Abbildung 11: Häufigkeit der Gründe der Nicht-Tauglichkeit zur NTX	41
Abbildung 12: Status des PatientInnenkollektivs mit Stichtag 30.09.2019	42
Abbildung 13: Häufigkeit der Todesursachen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO-Leitlinie 2012 (6)	16
Tabelle 2: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva der Erhaltungstherapie laut KDIGO Leitlinien 2009 (39)	32

Zusammenfassung

Einleitung: PatientInnenen mit terminaler Niereninsuffizienz werden vor der Aufnahme auf die Warteliste zur Nierentransplantation (NTX) einer umfassenden Durchuntersuchung unterzogen. Diese Evaluierung umfasst eine Reihe von immunologischen, chirurgischen, kardiologischen, radiologischen und onkologischen Untersuchungen. Anhand dieser Evaluierung wird die Entscheidung nach Nutzen-/Risikoabwägung durch TransplantexpertInnen (NephrologInnen, TransplantchirurgInnen) getroffen, ob der/die Betroffene bereits für eine NTX geeignet ist oder ob noch weiterführende Untersuchungen für eine NTX-Tauglichkeit erforderlich sind. In manchen Fällen werden jedoch die Transplantationskriterien aufgrund verschiedener Komorbiditäten nicht erfüllt oder die Evaluierung wird auf Wunsch der PatientInnen abgebrochen.

Das Ziel dieser Studie war die statistische Auswertung der für die NTX nicht geeigneten KandidatInnen am Transplantzentrum Graz (TCG), sowie die Erhebung der Gründe für die „Nicht-NTX-Tauglichkeit“.

Methoden: In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurde das Patientenkollektiv untersucht, welches zwischen 1995 und 2017 am TCG als untauglich für eine NTX evaluiert wurde. Folgende Parameter wurden zur deskriptiven Analyse herangezogen: Alter, Geschlecht, Beginn der Nierenersatztherapie, Art der Nierenersatztherapie, BMI, frühere NTX und Anzahl der früheren NTX, Komorbiditäten, Renale Grunderkrankung, Grund der Nicht-Tauglichkeit für NTX

Ergebnisse: 203 PatientInnen wurden in diese Studien eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren, der jüngste Patient war 19 und der älteste 76. Zwei Drittel aller untersuchten PatientInnen waren männlich und 90% erhielten eine Hämodialyse als Nierenersatztherapie. In 20% der Fälle hatten die PatientInnen bereits eine oder mehrere NTX erhalten. Die häufigsten renalen Grundkrankheiten stellten mit insgesamt fast 50% die diabetische Nephropathie und die vaskuläre Nephropathie bei Hypertonie dar. Der häufigste Grund für die Nichterhaltung einer NTX stellte der patientenbezogene Grund dar, sprich es wurde entweder dezidiert aus persönlichen Gründen keine NTX gewünscht oder der/die PatientIn erschien nicht mehr zu den geplanten Untersuchungsterminen.

Diskussion:

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass nicht-taugliche KandidatInnen im Vergleich zu tauglichen älter und häufiger männlich waren und öfter an kardiovaskulären Erkrankungen,

Diabetes mellitus und Adipositas litten. Des Weiteren ergab sich die diabetische und die vaskuläre Nephropathie deutlich häufiger als primäre Nephropathie als in den tauglichen Kohorten, was sich auch mit den Ergebnissen anderer Studien deckt.

Abstract

Introduction: Patients with end-stage renal failure undergo comprehensive screening before being placed on the waiting list for kidney transplantation. This evaluation includes a series of immunological, surgical, cardiological, radiological and oncological examinations. Based on this evaluation a decision is made by a team of transplant experts (nephrologists, transplant surgeons), after risk-benefit analysis, whether the patient is a suitable candidate for transplantation or whether further examination is required. In some cases, however, the candidate does not meet the transplantation criteria due to existing comorbidities or the evaluation is terminated at the patient's request.

The aim of this study was to statistically evaluate the patients not suitable for transplantation at the Transplant Center Graz (TCG), as well as to determine the reasons for the ineligibility.

Methods: In this retrospective monocentric study patients were examined who were deemed to be ineligible for a kidney transplantation between 1995 and 2017 at the TCG. The following parameters were used for descriptive analysis: Age, gender, start of renal replacement therapy, type of renal replacement therapy, BMI, previous transplantations and number of previous transplantations, comorbidities, basic renal disease and reason for not being suitable for transplantation

Results: 203 patients were included in this study. The mean age was 55 years, the youngest patient was 19 and the oldest 76. Two thirds of all patients studied were male and 90% received hemodialysis as renal replacement therapy. In 20% the patients had already received one or more previous transplantations. The most common underlying renal diseases were diabetic nephropathy and vascular nephropathy with hypertension, accounting for almost 50% of the total. The most frequent reason for not receiving transplantation was patient related, i.e. the patient either did not want a transplantation for personal reasons or did not appear for agreed appointments.

Discussion: In this study it could be shown that ineligible candidates were older and more often male compared to eligible candidates and also suffered more often from cardiovascular diseases, diabetes mellitus and obesity. Furthermore, diabetic and vascular nephropathy were found to be significantly more frequent as primary nephropathy than in the eligible cohorts, which is in line with the results of other studies.

1 Einleitung

1.1 Die Niere

Die paarig angelegten Nieren liegen zusammen mit den Nebennieren im Retroperitoneum, umgeben von einer Fettschicht, der sogenannten Fettkapsel. Aufgebaut ist die Niere außen aus der Nierenrinde und innen aus dem Nierenmark. Innerviert wird sie ausschließlich von sympathischen Nervenfasern (1).

Zu den wichtigsten Aufgaben der Niere gehören (1):

- Entfernung wasserlöslicher Endprodukte und anderer toxischer Substanzen
- Regulation des Volumenhaushalts des Körpers
- Konstanthaltung der Elektrolytkonzentration
- Ausbildung eines Säure-Basen-Gleichgewichts
- Glukoneogenese und Proteinabbau
- Blutbildung (Erythropoietinsynthese)
- Beteiligung am Knochenstoffwechsel
- Blutdruckregulation durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Die Nieren sind etwa 10-12 cm lang, 5-6 cm breit, 4 cm dick und wiegen in etwa 150-300 Gramm. Durchblutet werden sie von der Nierenarterie (A. renalis), die über ein nachgeschaltetes Verzweigungssystem in die afferenten Arteriolen (Vasa afferentes) und schließlich in kleine, kugelige Kapillarknäule, den sogenannten Nierenkörperchen oder Glomeruli, übergeht. Jede Niere besteht aus ca. 1 bis 1,5 Millionen Glomeruli, in denen der Primärharn entsteht. Aus diesem werden im anschließenden Tubulussystem, bestehend aus dem proximalen und distalen Tubulus, noch wertvolle Stoffe rückresorbiert, bis schließlich der Endharn entsteht (1).

Mit 1 bis 1,2 Litern Blut pro Minute haben die Nieren eine extrem hohe Gewebsdurchblutung, die etwa 20-25% des Herzzeitvolumens in Ruhe entspricht, welche aber auf Grund der vielfältigen Aufgaben der Niere und der Filtration des Harnes notwendig ist (1).

1.2 Akutes Nierenversagen

Beim akuten Nierenversagen (ANV) nimmt die glomeruläre Filtration abrupt (Stunden bis Tage) ab, dies ist aber in der Regel reversibel. Nach den KDIGO-Kriterien im Jahr 2012 trifft beim ANV eine der folgenden Kriterien zu (2):

- Kreatinin-Zunahme von 0,3 mg/dL in 48 Stunden
- Kreatinin-Zunahme auf das 1,5-fache des Ausgangswertes innerhalb der letzten 7 Tage
- Urinvolumen von weniger als 0,5 mL/kg pro Stunde über 6 Stunden.

Beim akuten Nierenversagen wird zwischen prärenalem, renalem und postrenalem Nierenversagen unterschieden (3):

- Prärenal (ca. 60%): Hypotonie, Volumenmangel (z.B. Sepsis, Blutung), schwere Organinsuffizienz wie Herzversagen oder Leberversagen, Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB), ACE-Hemmer und Cyclosporin
- Renal (etwa 35%): Akute Tubulusnekrose (durch längeres prärenales Versagen, Röntgenkontrastmittel, Medikamente wie Aminoglykoside oder nephrotoxische Substanzen), akute interstitielle Nephritis (medikamenteninduziert), Gefäßentzündungen (Vaskulitis), arterioläre Insulte, Fettembolien, intrarenale Ablagerungen (wie beim Tumorlysesyndrom, erhöhter Harnsäureproduktion und Proteinen des Multiplen Myelom-Bence-Jones), Rhabdomyolyse
- Postrenal (etwa 5%): Extrinsische Kompression (Prostatahypertrophie, Karzinom), intrinsische Obstruktion (Steine, Tumore, Gerinnsel), verminderte Funktion (neurogene Blase)

Mit einer Häufigkeit von ca. 60% ist somit das prärenale Nierenversagen am häufigsten.

1.3 Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease - CKD)

Die chronische Nierenerkrankung im Endstadium geht meist mit einer verminderten Harnproduktion durch progressiven und meist irreversiblen Nephronverlust einher. Die

Folgen davon sind die Ansammlung von Harnsubstanzen im Blut (Urämie) sowie Ödeme und Hypertonie durch die Retention von Wasser und Natrium und ferner Hyperkaliämie und metabolische Azidose durch die gestörte Elimination von Kalium und Säuren. Weiters kommt es zur renalen Anämie aufgrund der verminderten Erythropoetinbildung und Knochenerkrankungen durch eine Regulationsstörung von Vitamin-D und Parathormon. Die anfängliche Behandlung ist nierenschützend (nephroprotektiv). Das Ziel der Nephroprotektion beinhaltet die Beibehaltung der Nierenfunktion, die Verhinderung des progressiven Nephronverlustes, sowie eine Minimierung des Schadens, welcher zum Nephronverlust führt. Die anfängliche Behandlung beinhaltet auch, sofern möglich, die Therapie der Grunderkrankung wie eine optimale Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus bzw. Blutdruckeinstellung mit regelmäßigen Blutdruckkontrollen bei Hypertonie. Wenn eine Niereninsuffizienz im Endstadium vorliegt, sind eine Dialyse und ggf. eine Nierentransplantation erforderlich (4).

Von einer chronischen Nierenkrankheit spricht man, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden (4):

- Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ über einen Zeitraum von 3 Monaten
- Und/oder Zeichen einer Nierenschädigung (pathologische Veränderungen im Serum bzw. im Urin oder in der Bildgebung bzw. Histologie)

1.3.1 Ätiologie

Die chronische Niereninsuffizienz bzw. die chronische Nierenkrankheit ist das Endstadium vieler renaler Erkrankungen. Zu den häufigsten Gründen zählen folgende (4):

- Diabetische Nephropathie (35%)
- Hypertensive Nephropathie (24%)
- Glomerulonephritis (15%)
- tubulointerstitielle Nierenerkrankungen (8 %)
- polyzystische Nierenerkrankung (4%)

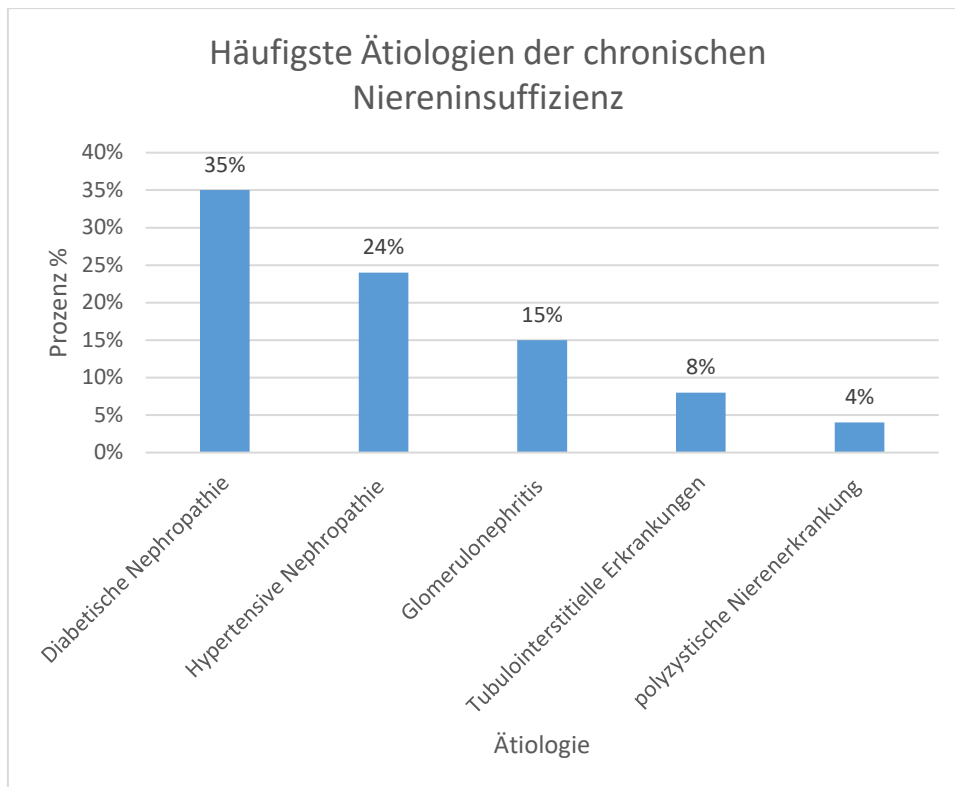


Abbildung 1: Häufigste Ätiologien der chronischen Niereninsuffizienz(4)

Mit knapp 60% sind die diabetische Nephropathie und die hypertensive Nephropathie die häufigsten Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz (4).

Aufgrund der steigenden Anzahl von Personen mit arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus, sowie der steigenden Lebenserwartung, wird die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz auch weiterhin steigen (5).

1.3.2 Stadieneinteilung

Die Einteilung der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt nach GFR und Albuminurie und ist in der folgenden **Tabelle 1** aufgeführt (4):

Prognosis of CKD by GFR
and albuminuria categories:
KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO-Leitlinie 2012 (6)

1.3.3 Klinisches Erscheinungsbild der CKD

Die Klinik der chronischen Niereninsuffizienz ist vielfältig, zumeist treten Symptome allerdings erst ab Stadium G4 bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min auf. Durch die eingeschränkte Fähigkeit der Niere harnpflichtige Substanzen auszuscheiden kommt es zu einer Anreicherung des Blutes mit ebenjenen Substanzen (Urämie). Typische Symptome einer Urämie können Müdigkeit, Mattheit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit bis hin zu Erbrechen, Juckreiz, urämischer Foetor, Muskelschwäche, Sensibilitätsstörungen, gelbliches Hautkolorit, Störungen im Säure-Basen-Haushalt mit metabolischer Azidose und Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hyperphosphatämie, Hyperkalziämie) beinhalten. Des Weiteren kann es durch die Störung der inkretorischen Nierenfunktion zur renalen Anämie mit verminderter EPO-Bildung, sekundärem Hyperparathyreoidismus mit renaler Osteopathie und beschleunigter Atherosklerose kommen (4).

Die meisten PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz sterben nicht an der Grundkrankheit, sondern an Herz-Kreislauf-Komplikationen wie dem Myokardinfarkt. Die

kardiovaskuläre Mortalität von PatientInnen mit Nierenversagen im Endstadium ist 10- bis 20-mal höher als die der Allgemeinbevölkerung (4,7).

1.3.4 Diagnostik

Zur Diagnosestellung gehören neben den typischen Symptomen, der Anamnese und der körperlicher Untersuchung auch eine Urin- und Labordiagnostik, die folgende Punkte beinhalten sollte (4):

- Bestimmung von Retentionsparametern im Serum (Kreatinin, Harnstoff). Da die Kreatinin Konzentration erst bei einer GFR unter 50 % ansteigt, ist hier der sogenannte kreatininblinde Bereich zu beachten. Dadurch ist Kreatinin als alleiniger Marker für die Früherkennung einer Nierenerkrankung ungeeignet.
- Messung der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin, Harneiweißanalyse
- Blutbild mit Elektrolyten, immunologische Untersuchung (ANA, ANCA, etc.)
- Blutgasanalyse (BGA)
- Sonografie
- Nierenbiopsie

1.4 Nierenersatzverfahren

Die Nierenersatztherapie (RRT) ersetzt die nicht-endokrine Nierenfunktion bei PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD, end-stage renal disease) und wird gelegentlich auch bei einigen Vergiftungsformen eingesetzt. Zu den 3 häufigsten Arten der Nierenersatztherapien zählen die Hämodialyse (HD), die Peritonealdialyse (PD) und die Nierentransplantation (NTX). Auf die NTX als Nierenersatzverfahren wird genauer in Kapitel 1.5 eingegangen.

Die NTX ist einer chronischen Dialysebehandlung für PatientInnen mit einer CKD vorzuziehen, da sich durch die NTX sowohl die Lebensqualität und das Langzeitüberleben verbessert, als auch kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden (8–10). Umgekehrt erhöht sich die Mortalitätsrate sowie die Entstehung von Komorbiditäten je länger der Verbleib auf der Warteliste für die NTX und die Zeit an der Dialyse ist (11). Langfristig gesehen ist die NTX außerdem die weit günstigere Variante als die chronische Dialysebehandlung. Die Kosten im ersten Jahr nach der NTX belaufen sich auf nahezu dasselbe wie ein Jahr Dialyse, halbieren sich jedoch bereits im zweiten Jahr nach der Transplantation(12). Bezüglich der Dialysekosten gilt die PD als günstigere Variante gegenüber der HD (13).

Alle Formen der RRT, mit Ausnahme der PD, erfordern einen Gefäßzugang. Kontinuierliche Techniken erfordern einen direkten arteriovenösen oder venovenösen Zugang.

Die Wahl der Technik hängt von mehreren, auch nicht medizinischen, Faktoren ab, einschließlich der zugrunde liegenden Indikation (z. B. akutes oder chronisches Nierenversagen, Intoxikation), des Gefäßzugangs, der hämodynamischen Stabilität, der Verfügbarkeit, des lokalen Fachwissens und der Präferenz sowie dem psychischen und physischen Zustand des/der PatientenIn (z. B. für die Hemodialyse) (14–16).

Die Inzidenz und Prävalenz der PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine RRT erfordert, steigen weiterhin an (17).

1.4.1 Hämodialyse

Normalerweise wird die HD mit 3 Behandlungen pro Woche zu je 3 bis 5 Stunden durchgeführt. Das zu reinigende Blut wird bei der HD aus dem Körper zum Dialysefilter gepumpt, welcher aus vielen Kapillaren besteht, deren Wände als Dialysemembran dienen. Das Blut wird dann durch ebendiese gepumpt, während um die Röhrchen herum das Dialysat fließt. Entlang der Dialysemembran findet dann der Stoffaustausch auf Basis der Diffusion statt. Die Dialysemembran weist Poren einer bestimmten Größe auf, die keine Hindernisse für den Durchgang von Wasser und kleinen Molekülen darstellen. Je größer der molekulare Radius der Substanz ist, desto geringer ist die Permeabilität der Membran für die Substanz. Der eigentliche Dialysevorgang besteht demnach im Übertritt der zu entfernenden Stoffe aus dem Blut ins Dialysat. Das Blut wird also auf dem Weg durch den Filter gereinigt und danach wieder in den Körper gepumpt (18).

Für die Dialyse ist außerdem ein Gefäßzugang notwendig, da für das Verfahren ein ausreichend hoher Blutfluss erforderlich ist. Die optimale Form ist eine arteriovenöse Fistel. Dieser native Shunt wird durch eine chirurgische Anastomose einer Vene und einer Arterie entweder am Handgelenk (Verbindung von A. radialis und V. cephalica) oder am Oberarm (Verbindung der A. brachialis mit der oberflächlich verlaufenden V. cephalica oder Verbindung der A. brachialis mit der tiefer verlaufenden V. basilica) hergestellt. Die Fistel muss danach noch 4-6 Wochen reifen, um für die Dialyse verwendet werden zu können. Eine weitere Möglichkeit des Gefäßzugangs ist ein Prothesenshunt, ein synthetisches Transplantat zwischen einer Arterie und einer Vene. Dies ist jedoch ein größerer Eingriff als bei einer Fistel und kann erforderlich sein, wenn die Venen nicht ausreichen, um eine Fistel herzustellen. Die Halbwertszeit einer Shuntprothese ist in der Regel geringer als bei einer

Fistel. Wenn sowohl die Anlage einer Fistel als auch das Einsetzen eines Implantates nicht möglich ist, kann die Dialyse auch über einen zentralen Venenkatheter durchgeführt werden. Dies stellt aber keine Langzeitlösung dar (19,20).

Die obere Extremität wird für den Gefäßzugang gegenüber der unteren Extremität bevorzugt, da die Kanülierung einfacher ist, es für die PatientInnen angenehmer ist und das Auftreten von Komplikationen wie Infektionen deutlich geringer ist (21).

Des Weiteren ist, um eine effiziente und adäquate Dialyse zu gewährleisten, eine regelmäßige Antikoagulation während der Dialysesitzung notwendig, da, sobald das Blut mit der Dialyseleitung bzw. den Membranen in Berührung kommt, die extrinsische Gerinnungskaskade aktiviert wird. Dies geschieht durch die i.v. Gabe von unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin (19). Für PatientInnen mit hohem Blutungsrisiko oder bei Kontraindikationen gegen Heparin stehen Alternativen wie die regionale Citrat-Antikoagulation, Prostazyklin, Danaparoid, Argatroban und Lepirudin zur Verfügung (21). Beispiele für absolute Indikationen für eine Dialyse sind eine konservativ nicht beherrschbare symptomatische Hypervolämie, eine Urämie mit urämischen Komplikationen oder eine auf konservative Maßnahmen nicht ansprechende Hyperkaliämie (20).

1.4.2 Peritonealdialyse

Bei der PD fungiert die Peritonealhöhle als Behälter für 2 bis 2,5 Liter sterile, meist glukosehaltige, Dialyseflüssigkeit, die vier- bis fünfmal täglich über einen permanent Dauerverweilkatheter von den PatientInnen selbst oder einer Hilfsperson ausgetauscht wird. Die Dialyseflüssigkeit wird dabei in Plastikbeuteln bereitgestellt. Die Peritonealmembran wirkt über die Peritonealkapillaren als körpereigene Dialysemembran. Über diese Membran diffundieren Abfallprodukte in die Dialysierflüssigkeit und überschüssige Körperflüssigkeit wird durch Osmose, die durch die Glukose oder ein anderes osmotisches Mittel in der Dialysierflüssigkeit induziert wird, entfernt. Die PD wird normalerweise 24 Stunden/Tag und 7 Tage/Woche in Form der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) durchgeführt. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer automatisierten Peritonealdialyse (APD), bei der der nächtliche Austausch über eine Pumpe durchgeführt wird. Da tagsüber keine Wechsel notwendig sind, sehen manche PatientInnen die APD im Vergleich zur CAPD als vorteilhafter an. Besonders von berufstätigen PatientInnen wird die APD gerne angenommen, da dies eine Erleichterung im Berufsalltag darstellt. Eine dritte Möglichkeit stellt die intermittierende Peritonealdialyse (IPD) dar, bei welcher die PatientInnen für die

Durchführung, ähnlich wie bei der HD, in ein Dialysezentrum müssen. Diese Möglichkeit kann zum Beispiel genutzt werden, wenn technisch keine HD möglich ist (20,21).

Als absolute Kontraindikation für die Durchführung einer PD gelten PatientInnen oder Hilfspersonen, die nicht in der Lage sind, sich die Technik adäquat anzueignen, Leisten-Nabel-, oder Zwerchfellbrüche, eine Illeostomie oder Kolostomie und Bauchwandinfektionen bzw. eine intraabdominelle Sepsis bei z.B. einer Divertikulitis (19).

1.5 Nierentransplantation

Die NTX wird als die Therapie der Wahl für PatientInnen mit beginnender oder bereits ausgeprägter terminaler Niereninsuffizienz und PatientInnen an der Dialyse angesehen (22–24).

Die größte Anzahl an Transplantationen wird in den USA, China, Brasilien und Indien durchgeführt, obwohl der Zugang der Bevölkerung zu Transplantationen in Österreich, den USA, Kroatien, Norwegen, Portugal und Spanien am größten ist (25). 2018 wurden in Österreich insgesamt 414 NTX durchgeführt, davon 70 Lebendspenden (26).

Um potentiell von einer NTX zu profitieren, sollte der Patient folgende Kriterien erfüllen (22):

- Eine progressive, irreversible renale Erkrankung
- Keine aktive maligne Erkrankung oder Infektion
- Keine unbehandelte systemische Erkrankung, die die Rehabilitation einschränkt
- Bereitschaft zur Einhaltung der Behandlungs- und Nachsorgevorschriften

Jeder Patient, der an einer terminalen Niereninsuffizienz leidet, sollte - unabhängig von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und sozioökonomischem Status - für eine mögliche NTX evaluiert werden, sofern nicht bereits eine absolute Kontraindikation besteht (27).

Kontraindikationen beinhalten unter anderem (22):

- Aktive Tumorerkrankung
- Schwere respiratorische oder kardiale Erkrankung
- Fortgeschrittene oder dekompensierte Leberzirrhose
- Aktiver Alkohol- und Drogenmissbrauch

- Schwere periphere vaskuläre Erkrankung
- fehlende Compliance der PatientInnen bzw. schwere psychiatrische Erkrankung

Darüber hinaus sollte immer eine Lebendspende in Betracht gezogen werden und eine kombinierte Organtransplantation sollte dann erwogen werden, wenn die Transplantation durch eine Erkrankung nicht-renaler Organe verhindert wird (27).

Wesentliche Vorteile der Lebendspende sind das im Vergleich zur postmortalen Spenderniere bessere Outcome beim Empfänger, die Möglichkeit einer präemptiven Transplantation vor der Dialyse und die bessere Planbarkeit des Eingriffes, die eine Optimierung des Zustandes des Empfängers ermöglicht (21). Eine präemptive Transplantation führt zu einem längeren Überleben des Allotransplantats als Transplantationen, die nach Beginn der Dialyse durchgeführt werden, insbesondere wenn sich um eine Lebendspende handelt (28).

Statistisch gesehen funktionieren Nieren von Lebendspendern bei perfekter Übereinstimmung der HLA-Antigene 25 bis 30 Jahre (29). Es konnte sowohl hinsichtlich der 5-Jahre-Überlebensrate der PatientInnen (94,7% vs. 92%), sowie auch des Transplantats (87,1% vs. 81,1%) ein Vorteil der Lebendspende gegenüber der postmortalen Spende gezeigt werden (30).

1.5.1 Voruntersuchungen/Evaluierung

Der Abklärungsvorgang beginnt mit einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die NTX mit einer anschließenden schriftlichen Einverständniserklärung der PatientInnen. Im Laufe des Gesprächs werden die PatientInnen über den Nutzen und Risiken der Transplantation informiert sowie über die Operation an sich, die nötigen Voruntersuchungen und über die Notwendigkeit der Nachuntersuchungen. Der Patient hat auch das Recht sich jederzeit eine zweite Meinung einzuholen (27).

Der nächste Schritt ist die Anamneseerhebung. Diese sollte möglichst exakt und noch ehe spezifische Voruntersuchungen veranlasst werden erfolgen. Im Zuge der allgemeinen Anamnese werden die Vorerkrankungen und Voroperationen sowie auch Unverträglichkeiten und Allergien gegen Medikamente erhoben. Des Weiteren wird außerdem auch eine Familienanamnese erhoben, um das Gesamtrisiko der PatientInnen einschätzen zu können und für die Möglichkeit der Lebendnierenspende ist die Familienanamnese unerlässlich (27).

In der renalen Anamnese sollten folgende Punkte erfasst werden (27):

- Die renale Grunderkrankung bzw. Diagnose
- Art und Dauer der (immunsuppressiven) Therapie
- Zeitpunkt des Beginns und Art der Nierenersatztherapie
- Infektionen der Eigennieren (z. B. bei Zystennieren)
- Vorausgegangene Nephrektomie, Anzahl der bereits erhaltenen NTX
- Ursachen für einen Transplantatverlust
- Unverträglichkeiten von Immunsuppressiva

Essenziell ist es, die PatientInnen auch dahingehend zu informieren, dass gewisse Nierenerkrankungen zur Rekurrenz neigen und damit im Transplantat wieder auftreten können. Dies betrifft mit 80-100% am häufigsten die primäre Oxalose, die membranproliferative GN Typ II, die diabetische Nephropathie und gewisse Formen der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) bzw. des Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) (27).

In der Empfängeranamnese ist es außerdem von Bedeutung Ereignisse zu erheben, die zu einer allospezifischen Sensibilisierung geführt haben könnten, wie beispielsweise Blutkonserven, Schwangerschaften, Aborte und frühere Transplantationen. Der Transplantationserfolg kann durch den Grad der Sensibilisierung, welcher durch den Nachweis allospezifischer Antikörper im Serum des Transplantatempfängers erhoben werden kann, beeinträchtigt werden. Das Bestehen einer Sensibilisierung spielt in weitere Folge auch eine Rolle für die Auswahl des Spenderorgans und der postoperativen Immunsuppressiva. Neben der ausführlichen Anamnese wird auch der klinisch-physikalische Status der PatientInnen mit Größe, Gewicht und BMI erhoben (27).

1.5.1.1 Kardiale Abklärung

Herzerkrankungen sind die häufigsten Todesursachen nach Nierentransplantationen (7). Außerdem haben PatientInnen mit CKD ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie einen Insult, Herzversagen, einen letalen oder nicht letalen Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod, insbesondere bei niedriger GFR (31). Herzerkrankungen bei PatientInnen mit CKD sind das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels dreier unterschiedlicher Prozesse: Atherosklerose, Arteriosklerose und linksventrikuläres Hypertrophie und Dysfunktion (32).

Bei der Atherosklerose entwickeln sich lipidreiche Intima-Plaques und dies ist auch der wichtigste pathophysiologische Prozess, welcher kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle verursacht. PatientInnen mit CKD weisen außerdem eine höhere Prävalenz atherosklerotischer Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Bluthochdruck und Diabetes auf, sodass die Vermutung nahe liegt, dass ihre Neigung zur Plaque-Entwicklung höher sein könnte. Darüber hinaus ist außerdem bekannt, dass das urämische Milieu das vaskuläre Endothel direkt schädigt. Zusätzlich dazu können auch eine chronische Entzündung und oxidativer Stress zum erhöhten kardiovaskulären Risiko beisteuern (32).

Daher sollten alle PatientInnen, die für eine Transplantation in Betracht gezogen werden, auf Erkrankungen der Herzkranzgefäße und Herzfunktionsstörungen untersucht werden. Mit diesen Untersuchungen werden zwei Ziele verfolgt. Erstens, um PatientInnen zu identifizieren, die an einer Krankheit leiden und von einer weiteren Behandlung oder Intervention vor der Transplantation profitieren würden, um die Lebenserwartung nach der Transplantation zu verbessern. Zweitens kann das perioperative Risiko minimiert werden (22).

Alle potenziellen Transplantationskandidaten haben ein höheres Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße, es gibt jedoch einige Untergruppen mit sehr hohem Risiko. Zu den Untergruppen mit hohem Risiko gehören PatientInnen mit längerer Dialysedauer (mehr als 5 Jahre), Familienanamnese einer Koronararterienerkrankung (CAD) bei erstgradiger Verwandtschaft, Rauchen in der Anamnese, Dyslipidämie (HDL kleiner als 0,9 mmol / l, LDL größer als 3,4 mmol / l), Body Mass Index (BMI) über 30, Hypertonie in der Anamnese und vor allem Diabetes mellitus (22).

Zur kardialen Abklärung gehören ein EKG, eine Echokardiographie und ein Thorax-Röntgen (27).

In Österreich erhalten PatientInnen mit einem bekannten Diabetes mellitus, einer KHK oder mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren seit der Einführung eines umfassenden kardiovaskulären Screening-Programms 2007 vor einer NTX signifikant häufiger ein CT oder eine Koronarangiographie. Obwohl jedoch seit Beginn des Screening-Programms mehr und auch invasiver gescreent wird, zeigte sich kein verbessertes kardiovaskuläres Outcome und keine Verringerung des Auftretens von major adverse cardiac events (MACE) im Vergleich zu PatientInnen vor Einführung des Screening-Programms (33).

1.5.1.2 Vaskuläre/angiologische Abklärung

PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung weisen eine hohe Prävalenz von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen auf, die auch schwerwiegend, aufgrund einer Zunahme der Entzündungsmediatoren und der Gefäßverkalkung als Folge eines Hyperparathyreoidismus renalen Ursprungs, verlaufen können (31).

Bei der vaskulären Abklärung wird der Gefäßstatus der PatientInnen beurteilt. Die Untersuchung beinhaltet eine Auskultation der Karotiden und einen peripheren Gefäßstatus mit Begutachtung der Leisten- und Fußpulse. Bei pathologischen Befunden müssen weitere Untersuchungen (z.B.: Angio-CT) angeschlossen werden. Des Weiteren werden eine Duplexsonographie der extrakraniellen Halsgefäße empfohlen, sowie auch eine Begutachtung der intrakraniellen Gefäße bei positiver Familienanamnese zum Ausschluss von Aneurysmen (27).

1.5.1.3 Pulmologische Abklärung

Diese umfasst ein Thorax-Röntgen und eine kleine Spirometrie (27). Je nach Ergebnis können weiterführende Untersuchungen notwendig sein, beispielsweise empfehlen die KDIGO-Leitlinien ein Thorax CT für PatientInnen mit Nikotinabusus mit mehr als 30 pack-years (6). PatientInnen sollte außerdem der Verzicht auf Tabakprodukte vor und besonders nach der Transplantation nahegelegt werden.

Eine pulmologische Abklärung ist insofern wichtig, da Lungenfunktionsstörungen und insbesondere restriktive Lungenfunktionsstörungen bei sinkender GFR eine erhöhte Prävalenz haben und ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bei CKD-PatientInnen sind (34). Des Weiteren wird von der KDIGO-Leitlinie der Ausschluss von PatientInnen mit schwerer irreversibler obstruktiver oder restriktiver Lungenerkrankung von der Nierentransplantation empfohlen (6).

1.5.1.4 Gastrointestinale Abklärung

Neben der Anamnese ist eine Sonographie des gesamten Abdomens, eine digital-rektale Untersuchung sowie eine Testung des Stuhls auf okkultes Blut durchzuführen. Des Weiteren wird eine Koloskopie ab dem fünfzigsten Lebensjahr empfohlen; wenn eine positive Familienanamnese für Tumore im Gastrointestinaltrakt vorliegt, wird ebenjene Untersuchung auch schon in jüngeren Jahren angeraten (27). Die KDIGO-Leitlinien

empfehlen außerdem die Transplantation beim Vorliegen eines Ulcus, einer Divertikulitis, einer Pankreatitis oder Cholelithiasis zu postponieren, bis die Erkrankung ausgeheilt ist (6).

1.5.1.5 Gynäkologische Abklärung

Bei jeder Patientin sollte ein gynäkologisches Konsil erfolgen sowie ein PAP-Abstrich und eine Mammographie ab dem 40. Lebensjahr durchgeführt werden. Dies stellt in erster Linie ein Screening für Malignitäten, wie beispielsweise Mamma- oder Cervixkarzinom, dar (27).

1.5.1.6 Dermatologische Abklärung

Die PatientInnen sollten von einem Dermatologen auf Neoplasien untersucht werden, da Hauttumore unter Immunsuppression (z.B.: mit Cyclosporin, Tacrolimus oder einer Kombinationstherapie aus Cyclosporin and Azathioprin (35)) häufig vorkommen (27). Vorranging handelt es sich dabei um nicht-melanozytärer Hautkrebs wie Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome, Kaposi-Sarkome und kutane Lymphome (35).

Diese hohe Inzidenz oben genannter Hauterkrankungen ist für eine erhebliche Morbidität verantwortlich, daher ist es wichtig, eine regelmäßige dermatologische Nachsorge der EmpfängerInnen von Nierentransplantaten zu gewährleisten, was die Prävention, eine frühzeitige Diagnose und eine effiziente Behandlung fördert (36).

1.5.1.7 Ophthalmologische Abklärung

Auch eine augenärztliche Begutachtung inklusive Fundoskopie sollte vor Aufnahme auf die Warteliste durchgeführt werden (27).

Die ophthalmologische Abklärung ist essenziell, da es durch die hochdosierte Steroidtherapie im Rahmen einer NTX zu einem Anstieg des Augeninnendrucks (grüner Star oder Glaukom) mit nachfolgender Schädigung des Sehnervs kommen bzw. die Trübung der Augenlinse (grauer Star) beschleunigt werden kann (21).

1.5.1.8 Infektiologische Abklärung/Immunisierung

Die infektiologische Abklärung wird durchgeführt, um aktive bakterielle, virale oder Pilz-Infektionen oder das Vorliegen von Infektionsherden auszuschließen, da ansonsten keine Transplantation durchgeführt werden kann. Die Abklärung umfasst ein HNO-Konsil, ein Zahn-Panoramaröntgen und ein zahnärztliches Konsil. Es erfolgt des Weiteren ein Screening

auf Hep-A, Hep-B, Hep-C, CMV, EBV, VZV, HSV, HIV, TBC, Lues und Toxoplasmen (27).

Virusinfektionen sind eine häufige Ursache für Morbidität nach Transplantation. Die Immunisierung vor der Transplantation ist eine wirksame Strategie, um dieses Risiko zu verringern und ist außerdem am effektivsten, wenn sie vor der Transplantation durchgeführt wird. Alle potenziellen Transplantatempfänger sollten vor der Transplantation gemäß ihrer Vorgeschichte immunisiert werden (22).

PatientInnen sollten vor der Transplantation folgende Impfungen erhalten (22):

- DTP (Diphtherie/Tetanus/Pertussis)
- Poliomyelitis
- Hepatitis A/B
- Pneumokokken
- Meningokokken
- Hib (Haemophilus influenzae Typ b)
- MMR (Masern/Mumps/Röteln)
- Varizellen

Lebendimpfstoffe (MMR und Varizellen), die vor der Transplantation verabreicht werden, müssen mindestens sechs Wochen vor der Transplantation abgeschlossen sein. Eine jährliche Influenza-Immunisierung ist für alle immunsupprimierten Personen empfohlen (12).

Eine Erkrankung an HIV ist per se keine Kontraindikation für eine Transplantation, jedoch wird empfohlen, HIV PatientInnen nur unter bestimmten Bedingungen auf die Warteliste zu setzen (37):

- Der Patient muss compliant sein, besonders im Hinblick auf die HAART-Therapie
- Die CD4+ T-Zell-Zahl sollte unter 200/ μ L liegen und in den letzten 3 Monaten stabil gewesen sein
- HIV RNA sollte in den letzten 3 Monaten nicht nachweisbar gewesen sein
- Keine opportunistischen Infektionen sollten während der letzten 6 Monate aufgetreten sein

- Es sollten sich keine Symptome zeigen, die mit progressiver, multifokaler Leukenzephalopathie, chronisch intestinaler Kryptosporidiose oder einem Lymphom kompatibel sind

Durch die derzeit verfügbaren antiretroviralen Therapieschemen für HIV PatientInnen stellt die NTX heute eine sinnvolle Alternative zur Dialyse dar. Das auch bei HIV-positiven PatientInnen nach der NTX ein gutes Outcome erwartet werden kann, konnte ein Review und eine Meta-analyse von Zheng et al. aufzeigen, bei welchen 27 Kohortenstudien und 1670 Fallserien analysiert wurden, die das Überleben von HIV-positiven NierentransplantationspatientInnen evaluierten. (38).

1.5.1.9 Transplantchirurgische Stellungnahme

Die Stellungnahme der Transplantchirurgie muss obligatorisch für eine NTX vorliegen und ist besonders dann von Bedeutung, wenn bei PatientInnen bestimmte Pathologien wie PAVK, Thrombose der Beckenvenen, höhergradige Sklerose etc. vorliegen, da es zu Schwierigkeiten mit der Anlage einer Anastomose kommen kann (27).

1.5.1.10 Compliance

Die Compliance ist besonders in der Phase nach der Transplantation wichtig, da regelmäßig immunsupprimierende Medikamente eingenommen werden müssen. Deshalb sollte kein chronischer Alkohol- oder Drogenabusus bei PatientInnen vorliegen (27).

1.5.1.11 Laborbefunde

Wichtige Laborparameter, die vor der Aufnahme auf die Warteliste erhoben werden sollten, beinhalten (27):

- Blutbild, Differenzialblutbild
- Serum-Elektrolyte, BUN, Kreatinin
- GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), GGT (Gamma-Glutamyltransferase), AP (Alkalische Phosphatase), Bilirubin
- Cholesterin, Triglyzeride
- Amylase, Lipase
- Glukose
- HbA1c
- Ferritin

- CRP (C-reaktives Protein)
- Gesamteiweiß
- Albumin
- Serum-Elektrophorese
- Immunglobuline quantitativ
- C3, C4
- TSH (Thyreoidea-stimulierendes Hormon)
- PTH (Parathormon)
- NT, PTT (Partielle Thromboplastinzeit), Fibrinogen, AT III (Antithrombin III)
- Hämocult
- Harnbefund, Harnkultur
- PSA (Prostata-spezifisches Antigen) (Männer ab 50. Lebensjahr)

1.5.1.12 Immunologische Abklärung

Die immunologische Abklärung dient zur Beurteilung des Risikos einer Abstoßung nach der NTX. Neben der Bestimmung der HLA-Kompatibilität, werden eine Kreuzprobe und ein Screening auf Anti-HLA-Antikörper durchgeführt (27).

HLA-Antigene sind auf Chromosom 6 kodiert, wobei eine Hälfte von jedem Elternteil vererbt wird. Die Haupthistokompatibilitätsklasse I HLA-A und HLA-B sowie die Klasse II HLA-DR-Antigene werden routinemäßig bestimmt, weil angenommen wird, dass Abstoßungsreaktionen am häufigsten auf Nichtübereinstimmungen an diesen Allelen zurückzuführen sind (21). Eine Übereinstimmung mit sechs Antigenen (HLA-A, HLA-B und HLA-DR) führt zu einem Überlebensvorteil des Transplantats im Vergleich zu Null-Antigen-Matches, sowohl für die Transplantation von verstorbenen Spendern als auch von Lebendspendern von 10 % nach 10 Jahren (21).

Eine HLA-Sensibilisierung kann durch Bluttransfusionen, Schwangerschaft oder vorherigen Transplantationen erfolgen, weshalb diese Ereignisse anamnestisch erhoben werden müssen (27). Das Vorhandensein von Antikörpern im Empfänger gegen spenderspezifische HLA-Antigene kann zu einer hyperakuten Abstoßung führen. Die Kreuzprobe von Spender-Lymphozyten mit Empfänger-Serum ermöglicht ein Screening auf diese Möglichkeit (21).

1.5.1.13 Weitere Untersuchungen

Außer den oben bereits genannten Untersuchungen müssen bei gegebener Indikation weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um als tauglich für eine NTX zu gelten, beispielsweise bei Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung ein psychiatrisches Konsil oder bei einer Epilepsie ein Neurologie-Konsil (27).

PatientInnen mit neu aufgetretenen Erkrankungen während der Wartezeit werden als nicht tauglich für eine NTX gemeldet, bis diese Erkrankung (z.B. eine Infektion) wieder abgeklungen ist (27).

1.5.1.14 Zusammenfassung

Alle bereits erwähnten, notwendigen Untersuchungen, die lt. dem österreichischen Konsens vor einer NTX erfolgen, werden noch einmal in **Abbildung 2** zusammengefasst. Während der Wartezeit auf eine NTX ist eine Re-evaluierung in regelmäßigen Abständen durchzuführen (27).

<p>Präambel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jeder ESRD-Patient sollte in Hinblick auf eine Nierentransplantation (oder eine kombinierte Organtransplantation) evaluiert werden. 2. Die Möglichkeit einer Lebendspende sollte bei Kandidaten in Betracht gezogen werden. 3. Die Basisuntersuchungen sind bei allen Patienten vor der Aufnahme auf die Warteliste erforderlich, darüber hinausgehende Untersuchungen sind bei entsprechender Anamnese, Risikokonstellation oder pathologischen Befunden situationsbedingt durchzuführen. 	<p>Laborbefunde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Differenzialblutbild • Serum-Elektrolyte, BUN, Kreatinin • GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin • Cholesterin, Triglyzeride • Amylase, Lipase • Glukose • HbA_{1c} • Ferritin • CRP • Gesamteiweiß • Albumin • Serum-Elektrophorese • Immunglobuline quantitativ • C3, C4 • TSH • PTH • NT, PTT, Fibrinogen, AT III • Hämoocult • Harnbefund, Harnkultur • PSA (Männer ab 50. Lebensjahr) <p><i>Nur bei Voranamnese:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AFP (bei Cirrhosis hepatis) • ASLO, ANA, ANCA, Anti-GBM-Ak • APC-Resistenz, Faktor-V- und Prothrombin-Gen-Mutationen, Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Protein S und Protein C, Antithrombin III und Homocystein
<p>Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familienanamnese • allgemeine Anamnese • renale Anamnese • Sensibilisierungs-Anamnese (Blutkonserven, Schwangerschaften, frühere Transplantationen) 	<p>Infektiologische Abklärung</p> <p><i>Virologische Untersuchungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV (ev. PCR) • HAV • HBV (Titer nach Impfung), (ev. PCR) • HCV (evtl. PCR) • CMV • HSV • EBV • VZV • BK-V (Polyoma); (bei früherem Polyoma-assoziiertem Transplantatverlust) <p><i>Andere Infektionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • VDRL • Toxoplasmose • Tuberkulose (intrakutaner Mendel-Mantoux-Test, wenn verfügbar Quantiferon-Test)
<p>Compliance-Einschätzung</p> <p>Einverständniserklärung</p> <p>Untersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG • Echo • Koronarangiographie¹ bei <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - bekannter KHK - oder bei mehr als 1 der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> Alter > 45 Jahre Hypertonie CAVK-Anamnese PAVK-Anamnese Nikotinabusus Dyslipidämie • peripherer Gefäßstatus² • Karotis-Duplex • Thorax-Röntgen • Sonographie Abdomen • Sonographie Nieren • Mammographie (ab 40. Lj.) • kleine Spirometrie • digital-rektale Untersuchung⁴ • Stuhltestung auf okkultes Blut⁴ • Koloskopie (ab 50. Lebensjahr)³ • urologisches Konsil⁵ • gynäkologisches Konsil inkl. Zervikal-Abstrich (Pap) • dermatologisches Konsil • ophthalmologisches Konsil • HNO-Konsil • zahnärztliches Konsil <ul style="list-style-type: none"> - Zahn-Panoramaröntgen 	<p>Oberprüfung des Impfstatus</p> <p><i>Impfungen (bei Seronegativität):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Virus, Varizellen • Pneumokokken, Hämophilus, Influenza, Masern, Mumps, Rubella, Tetanus und Diphtherie • Bei Lebendimpfstoffen genug Abstand (zumindest 1 Monat) zur Transplantation
<p>Immunologische Untersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutgruppe • HLA-Typisierung • PRA (= Panel-reactive Antibodies, zytotoxische Antikörper) 	<p>Transplantchirurgische Stellungnahme⁶</p>

Abbildung 2: Basisabklärung vor Aufnahme auf die Warteliste zur Nierentransplantation (27): Grafik wurde nach dem österreichischen Consens „Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation“ adaptiert und modifiziert (27).

1.5.2 Operation und postoperative Phase

Die zu transplantierende Niere wird heterotop in der Fossa iliaca platziert. Die inferioren epigastrischen Gefäße werden ligiert, ebenso das runde Ligamentum uteri bei weiblichen Patientinnen. Bei männlichen Patienten wird der Samenstrang mobilisiert und erhalten. Die Nierenvene wird End-zu-Seit an die Vena iliaca externa anastomosiert. Die arterielle Anastomose entsteht entweder End-zu-Seit an die Arteria iliaca externa oder End-zu-End an die geteilte Arteria iliaca interna. Eine gut perfundierte Niere sollte sofort rosa werden mit einer tastbaren arteriellen Pulsation einhergehen (21). Normalerweise wird die erkrankte Niere dabei nicht entfernt (29). Die KDIGO-Leitlinien empfehlen eine Nephrektomie vor der Transplantation bei symptomatischer polyzystischer Nierenerkrankung mit

rezidivierenden Schmerzen und Infektionen, Malignomverdacht und bei ungenügend Platz für eine Transplantation (6).

Nach der Operation erfolgt die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH) und wird bis zur Entlassung fortgesetzt. Mit der Gabe oraler Flüssigkeiten und Nahrungsaufbau kann unmittelbar nach der Operation begonnen werden und die Immunsuppressiva können oral verabreicht werden. Bei unkomplizierter Genesung werden der Blasenkatheter und die Wunddrainagen in der Regel am 5. postoperativen Tag entfernt und der Empfänger ist nach 7 bis 10 Tagen unter nachfolgender engmaschiger ambulanter Überwachung entlassungsfähig (21).

1.5.3 Immunsuppression nach Transplantation

Eine Immunsuppression (IS) wird Empfängern von Nierentransplantaten verabreicht, um Abstoßungsepisoden und den Verlust des Nieren-Allotransplantats zu verhindern und somit auch das langfristige Überleben des Transplantats und der PatientInnen zu gewährleisten. Die immunsuppressive Therapie besteht aus der Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie.

Die Induktionstherapie wird zum Zeitpunkt der Transplantation verabreicht und besteht aus der Kombination von einem T-Zell-depletierenden Antikörper oder einem Interleukin-2-Rezeptorblocker-Antikörper mit einem Glukokortikoid (39). Zu den verfügbaren T-Zell-depletierenden Wirkstoffen gehören Antithymozytenglobulin (ATG), Antilymphozytenglobulin (ALG) und Monomurab-CD3. Die derzeit am häufigsten verwendeten IL2-Ras sind Basiliximab und Daclizumab (39).

Auf die Induktionstherapie folgt unmittelbar die lebenslange Erhaltungstherapie. Verschiedene Immunsuppressiva stehen für diese zur Verfügung. Entsprechend der 2009 KDIGO Leitlinien besteht die derzeit gängige Erhaltungstherapie aus einer Dreifachkombination, bestehend aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A, Tacrolimus) oder mTOR-Inhibitor (Sirolimus, Everolimus), einem Antimetaboliten (Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin) und Glukokortikoiden (Methylprednisolon, Prednisolon) (39).

Eine Übersicht über die Nebenwirkungsprofile der einzelnen Immunsuppressiva gibt die folgende **Tabelle 2**:

	Steroide	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
Diabetes mellitus	+	+	++	+	-	-
Dyslipidämie	+	+	-	++	-	-
Hypertonie	++	++	+	-	-	-
Osteopenie	++	++	+/-	-	-	-
Anämie/ Leukopenie	-	-	-	+	+	+
Proteinurie	-	-	-	++	-	-
GFR Abnahme	-	+	+	-	-	-

CsA: Cyclosporin A, Tac: Tacrolimus, mTORi: mTOR-Inhibitoren, MMF: Mycophenolat-Mofetil, AZA: Azathioprin

Tabelle 2: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva der Erhaltungstherapie laut KDIGO Leitlinien 2009 (39)

Die für den/die PatientIn individuell passende Ausgewogenheit zwischen einer adäquaten Immunsuppression, der Abstoßungsprophylaxe und den Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (**Tabelle 2**) zu finden, stellt nach wie vor eine Herausforderung in der Nephrologie dar.

Infolge der Immunsuppression besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für Malignome (vorrangig nicht-melanozytärer Hautkrebs und die Posttransplant-lymphoproliferative-Erkrankung (PTLD)), Infektionen und kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) (40).

1.6 Organallokation

Unter Organallokation versteht man die Zuteilung verfügbarer Spenderorgane auf mögliche Empfänger nach bestimmten Kriterien. Die Koordination der postmortalen Organverteilung erfolgt in Österreich und 7 weiteren Ländern (Deutschland, Ungarn, Kroatien, Slowenien und den Beneluxländer Belgien, Luxemburg und den Niederlanden) über Eurotransplant (ET), einer 1969 gegründeten Stiftung und heute zentralen Vermittlungsstelle für Organspenden (41).

Die Zuteilung der Organe erfolgt innerhalb der ET-Länder streng strukturiert mit Hilfe eines EDV-Punktesystems. Miteinbezogen werden hierbei die Dringlichkeit der Transplantation, die medizinische Eignung des Organs für den Empfänger, die Reihung auf der Warteliste, die regionale Nähe (Transportzeiten) sowie das Herkunftsland des Spenders (41). Lebendspenden hingegen werden vom jeweiligen Transplantzentrum selbst organisiert.

1.7 Ziel der Diplomarbeit

Wie beschrieben werden PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz vor der Aufnahme auf die Warteliste zur NTX einer umfassenden Durchuntersuchung unterzogen. In manchen Fällen erfüllen die KandidatInnen jedoch die Transplantationskriterien (im Wesentlichen muss die NTX technisch und immunologisch durchführbar sein, der Patient muss physisch in der Lage sein die OP zu überleben und muss geeignet für die postoperative Immunsuppression sein) aufgrund vorliegender Komorbiditäten nicht, oder die Evaluierung wird auf PatientInnenwunsch oder anderen Gründen abgebrochen. Eine genaue Statistik über dieses PatientInnenkollektiv liegt am Transplantzentrum Graz (TCG) nicht vor. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist deshalb die statistische Auswertung der nicht tauglichen NTX Kandidaten, die zwischen 1995 und 2017 am TCG Graz evaluiert wurden. Es werden, neben den standardmäßig erhobenen klinischen und demographischen Parametern, die Gründe für die „Nicht-NTX-Tauglichkeit“ erhoben und ausgewertet.

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnenkollektiv

In dieser retrospektiven monozentrischen Datenanalyse wurden anfangs die Daten aller PatientInnen erhoben, die zwischen 1995 und 2017 am TCG für eine NTX evaluiert wurden bzw. bei welchen eine Evaluierung begonnen wurde, die aber schlussendlich als nicht tauglich evaluiert oder bei welchen die Evaluierung auf eigenen Wunsch abgebrochen wurde.

Die Daten wurden mit Hilfe des elektronischen Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser MEDOCS, dem österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister ÖDTR sowie PatientInnenakten auf der Abteilung für Nephrologie des Universitätsklinikum Graz erhoben.

Von den 209 evaluierten PatientInnen wurden jene ausgeschlossen, die folgende Kriterien nicht erfüllten:

- Zwischen 1995 und 2017 am TCG als untauglich für eine NTX evaluiert oder nicht abgeschlossene Evaluierung
- Alter > 18 Jahre
- Vollständige Datenerfassung

Durch den Ausschluss von 6 PatientInnen aus oben genannten Gründen (**Abbildung 3**), ergab sich somit ein 203 PatientInnen umfassendes Kollektiv.

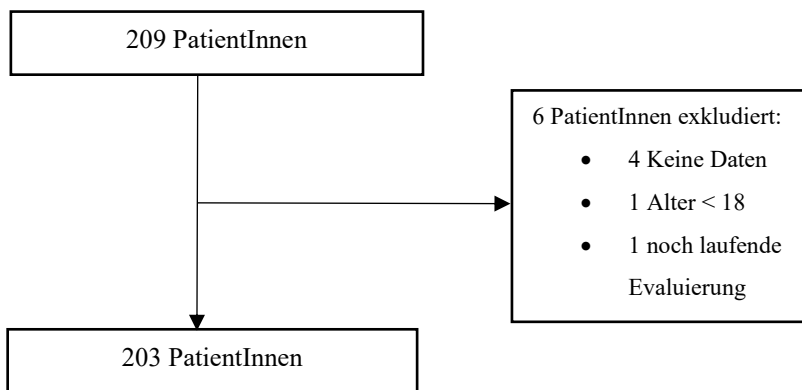


Abbildung 3: Auswahl des Studienkollektivs

2.2 Hauptzielgrößen und Statistik

2.2.1 Baseline-Charakteristiken

Folgende klinische und demographische Charakteristika wurden erhoben:

- Alter (zum Zeitpunkt des Beginns der Evaluierung)
- Beginn der Evaluierung
- Geschlecht
- Nierenersatzverfahren (Hämodialyse/Peritonealdialyse)
- Körpergröße und -gewicht, Body Mass Index
- Anzahl der früheren NTX
- Komorbiditäten: Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonus, Koronare Herzkrankheit/stattgehabter Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK), Hyperlipidämie, Raucherstatus
- Renale Grunderkrankung
- Grund der Nicht-Tauglichkeit für NTX
- Todesdatum und –ursache, wenn zutreffend

2.2.2 Statistik

Die erstellten Auswertungen wurden alle direkt in der passwortgeschützten Excel-Datei unter Erhaltung der Anonymität der PatientInnen angefertigt.

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

Für die graphische Darstellung von Daten wurden Diagramme, wie Balken- und Tortendiagramme, verwendet.

2.3 Kategorisierung der Gründe für eine „Nicht-NTX-Tauglichkeit“

In einer Excel-Tabelle erfolgte die Kategorisierung der Nichttauglichkeitsgründe für eine NTX, wobei die PatientInnen zu einem der folgenden Gründe zugeteilt wurden:

- Immunologische Gründe
- Kardiovaskuläre Gründe
- Onkologische Gründe/aktives Malignom
- Patientenbezogene Gründe (Noncompliance oder eine Ablehnung der NTX aus persönlichen Gründen)
- Tod während der Evaluierung
- Zentrumswechsel (Wechsel in ein anderes Transplantzentrum während der Evaluierung)
- Chronische Infektion (z.B. Tuberkulose)
- Chirurgische Gründe (keine OP-Freigabe durch die Transplantchirurgie)
- Andere Gründe, die sich nicht in eine andere Kategorie einteilen ließen

2.4 Ethikkommission

Ein positives Votum der Ethikkommission (31-280 ex 18/19) liegt für diese Diplomarbeit vor.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die retrospektiven Datenerhebung ergab, unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien, ein Kollektiv von 203 PatientInnen (n=203).

Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Evaluierung lag bei 55 Jahren, das Minimum bei 19 Jahren und das Maximum bei 76 Jahren. (**Abbildung 3**)

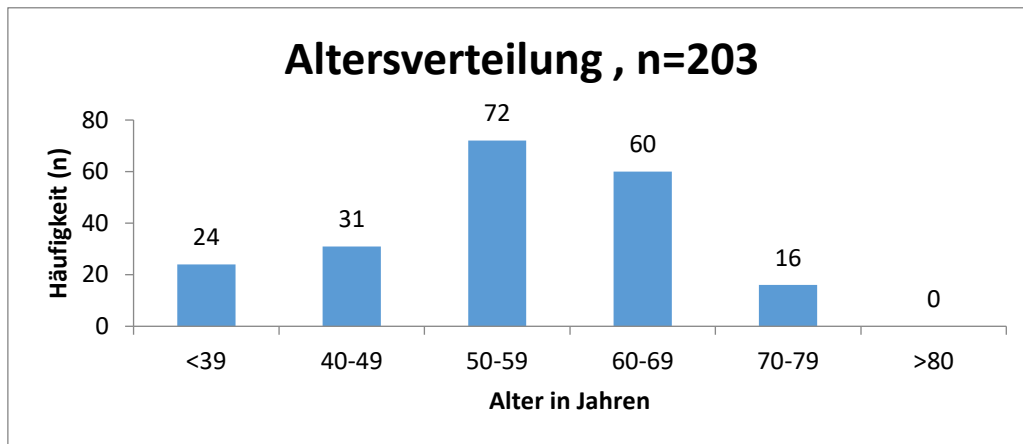


Abbildung 4: Altersverteilung der untersuchten Studienpopulation

Es wurden 137 männliche Patienten (67%) und 66 weibliche Patientinnen (33%) evaluiert. Betreffend das Nierenersatzverfahren erhielten 181 PatientInnen (89%) eine Hämodialyse und 22 PatientInnen eine Peritonealdialyse (11%). (**Abbildung 4**)

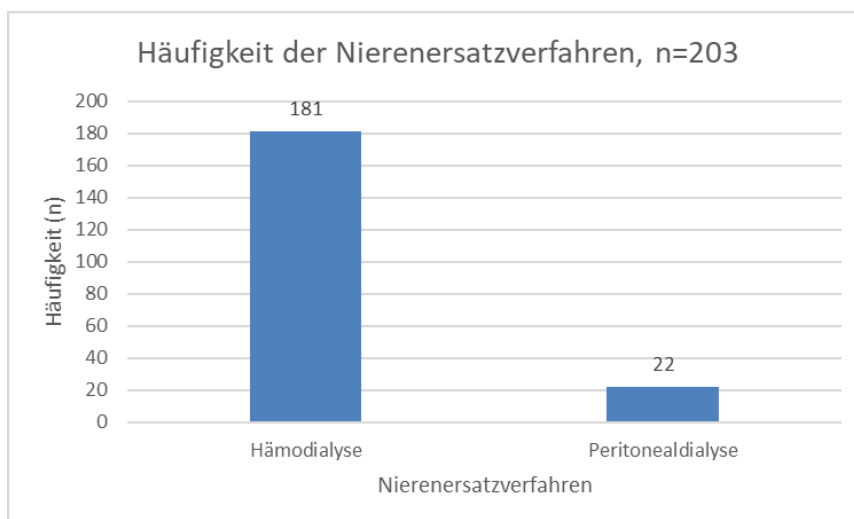


Abbildung 5: Häufigkeit der Nierenersatzverfahren

Der mediane BMI lag bei 25,6, das Minimum bei 15,2, das Maximum bei 40. Bei 2 PatientInnen konnte auf Grund fehlender Daten kein BMI erhoben werden. Wie in

Abbildung 5 dargestellt waren, entsprechend dem BMI, 8 PatientInnen (4%) untergewichtig, 84 (42%) normalgewichtig, 67 (33%) übergewichtig und 42 (21%) stark übergewichtig bzw. adipös.

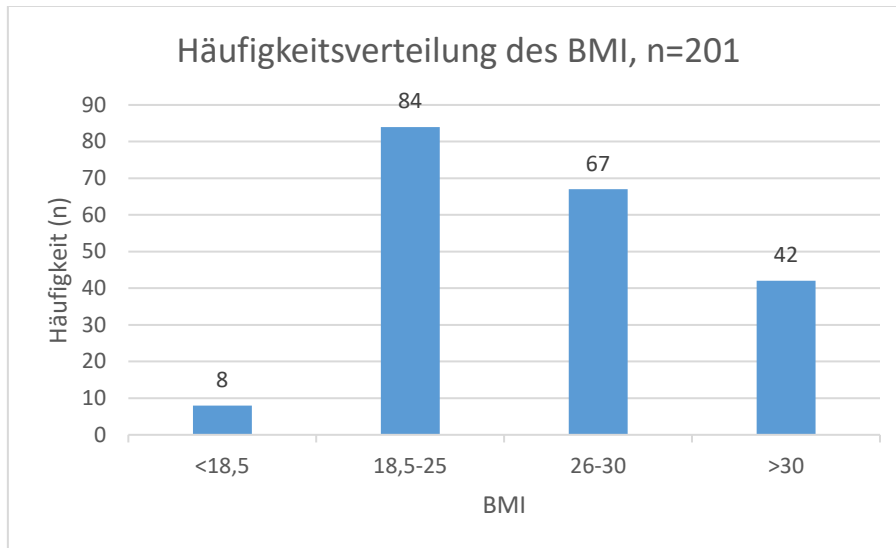


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des BMI

Bei 160 PatientInnen (79%) erfolgte noch keine vorangegangene NTX, 43 PatientInnen (21%) erhielten bereits eine oder mehrere NTX und wurden damit für eine Retransplantation evaluiert. (**Abbildung 6**)

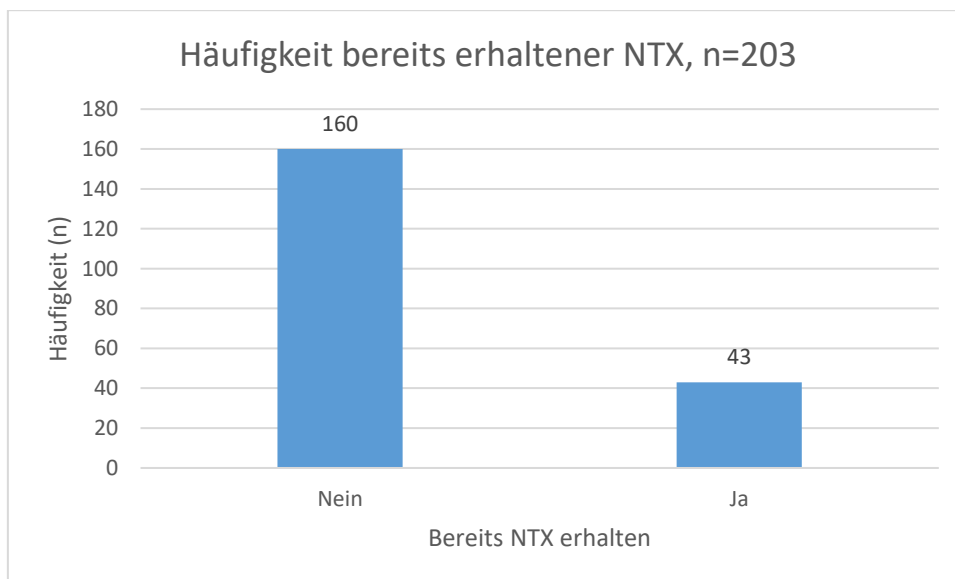


Abbildung 7: Häufigkeit bereits erhaltener NTX

Wie in **Abbildung 7** ersichtlich, erhielten von allen PatientInnen, die bereits zuvor eine NTX erhalten hatten, 33 (77%) davon eine Nierentransplantation, 7 PatientInnen (16%) zwei vorangegangene Transplantationen und 3 PatientInnen (7%) bereits drei Transplantationen.

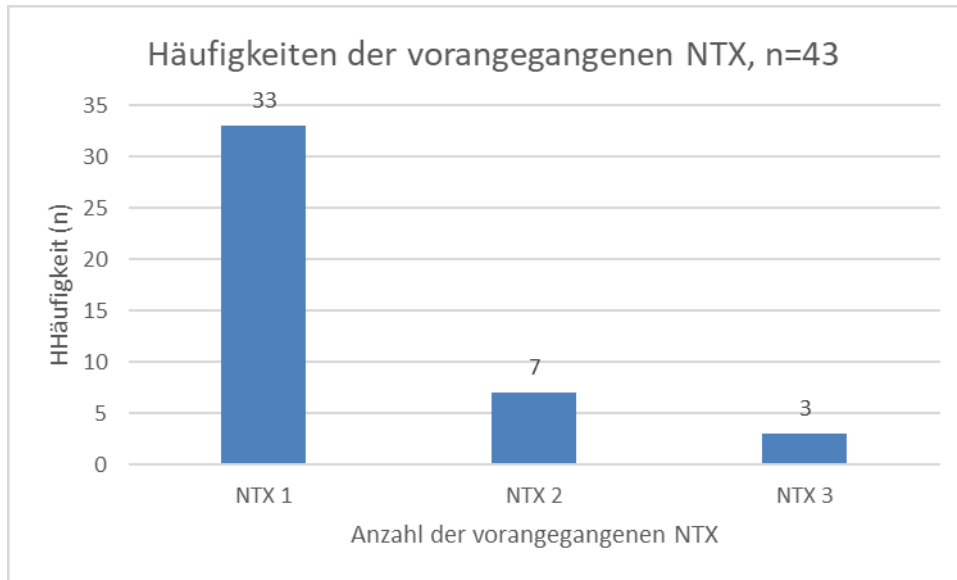


Abbildung 8: Häufigkeiten der vorangegangenen NTX

Die Prävalenz der Komorbiditäten des Studienkollektivs werden in **Abbildung 8** dargestellt. Im analysierten Kollektiv wiesen 82 PatientInnen (40%) einen Diabetes mellitus auf. Davon wiederum zeigte sich bei 16 PatientInnen (20%) ein Diabetes mellitus Typ 1 und bei 66 PatientInnen (80%) ein Diabetes mellitus Typ 2. Die Anzahl der PatientInnen mit einem bekannten und diagnostizierten arteriellen Hypertonus beträgt 194 (96%). Bei 111 PatientInnen (55%) wurde eine koronare Herzkrankheit festgestellt bzw. wurde bereits einmal ein Myokardinfarkt diagnostiziert. 78 PatientInnen (38%) weisen eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) auf und 35 (17%) eine zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK). Eine Hyperlipidämie konnte bei 92 PatientInnen (45%) festgestellt werden und 56 PatientInnen (27%) gaben an, Raucher zu sein.

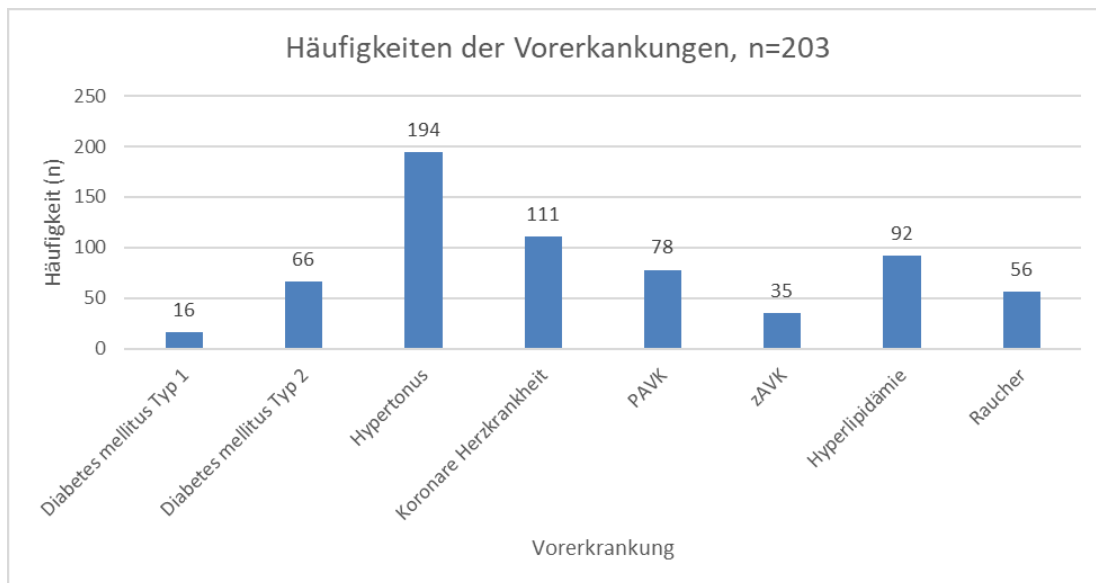


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilungen der Komorbiditäten

Wie in **Abbildung 9** zeigt, wurden die zugrundeliegenden Nierenerkrankungen in 8 Kategorien, entsprechend den PRD-Codes des ERA-EDTA-Registers (42,43), einem europäischen Datenregister für Nierenersatztherapie, eingeteilt:

- Glomeruläre Nierenerkrankung
- Tubulointerstitielle Erkrankung
- Diabetische Nephropathie
- Vaskuläre Nephropathie/Hypertension
- Systemische Erkrankung mit Nierenbeteiligung
- Hereditäre Nephropathie
- Sonstige Nierenerkrankung
- Niereninsuffizienz unklarerer Genese

Gemäß diesen Kategorien ergab sich bei 38 PatientInnen eine glomeruläre Nierenkrankheit (19%), bei 12 eine tubulointerstitielle Erkrankung (6%), bei 53 eine diabetische Nephropathie (26%), bei 38 eine vaskuläre Nephropathie (19%), bei 6 eine systemische Erkrankung mit Nierenbeteiligung (3%), bei 22 eine hereditäre Nephropathie (11%) und bei 34 eine sonstige Nierenerkrankung bzw. eine Niereninsuffizienz unklarerer Genese (16%).

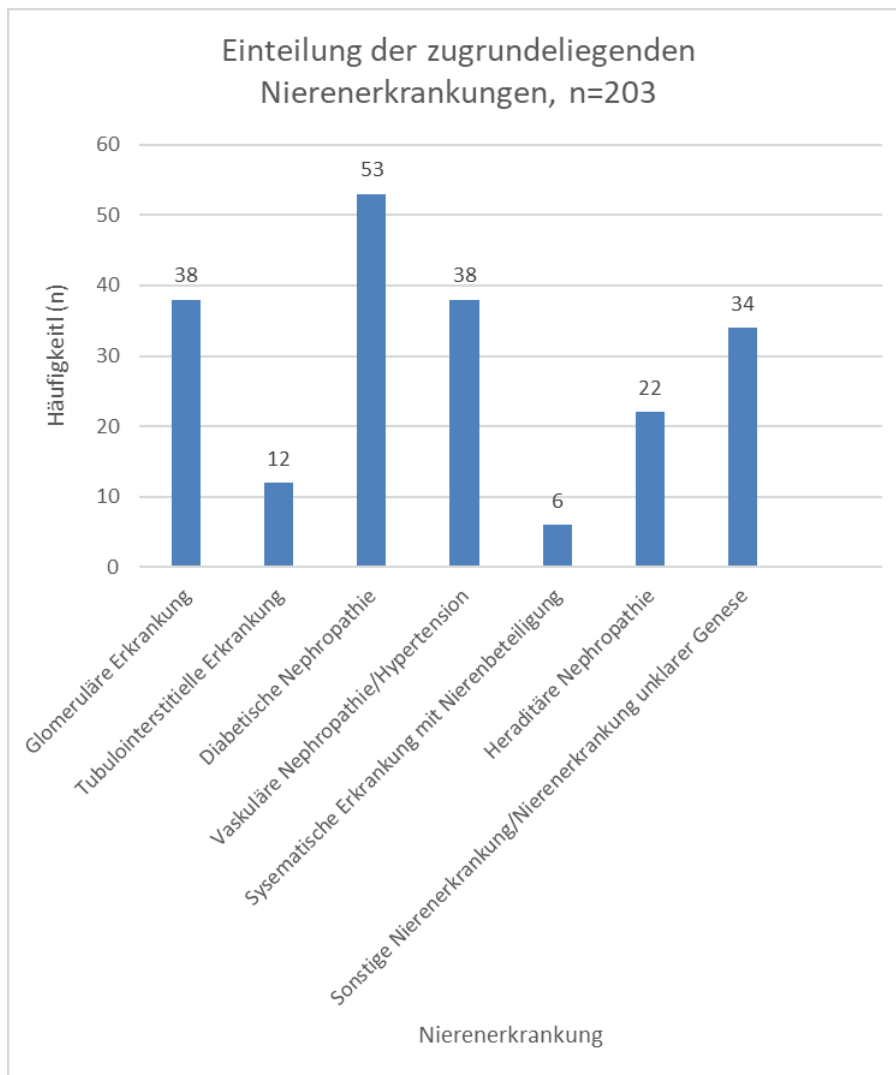


Abbildung 10: Einteilung der zugrundeliegenden Nierenerkrankung

Der Grund der Nicht-Tauglichkeit zur NTX wurde wie in Kapitel 2.3 beschrieben erhoben und in 8 Kategorien unterteilt:

- Immunologische Gründe
- Kardiovaskuläre Gründe
- Onkologische Gründe/aktives Malignom
- Patientenbezogene Gründe (Noncompliance oder eine NTX wurde aus persönlichen Gründen abgelehnt)
- Tod während der Evaluierung
- Zentrumswechsel (Wechsel in ein anderes Transplantzentrum während der Evaluierung)

- Chronische Infektion (z.B. Tuberkulose)
- Chirurgische Gründe (keine Freigabe durch die Transplantchirurgie)
- Andere Gründe, die sich nicht in eine andere Kategorie einteilen ließen

Die Häufigkeit der einzelnen Kategorien ist in **Abbildung 11** aufgelistet.

Der häufigste Grund für eine Nicht-Tauglichkeit war der Patientenbezogene Grund (26%), sprich, entweder war der/die PatientIn non compliant und hielt sich nicht an Termine und Vorgaben seitens des Transplantationszentrums und musste darum von der Liste gestrichen werden, oder es wurde dezidiert aus persönlichen Gründen eine Abmeldung von der Liste gewünscht.

In den anderen Kategorien erhaben sich folgende Häufigkeiten: Kein/e PatientIn wurde wegen eines immunologischen Grundes von der Liste gestrichen (0%), 19 PatientInnen aus kardiovaskulären Gründen (9%), 18 PatientInnen auf Grund einer onkologischen Erkrankung (9%), 18 PatientInnen verstarben (9%), 38 PatientInnen wechselten vom TCG in ein anderes Transplantationszentrum (19%), 4 PatientInnen litten an einer chronischen Infektion (2%), 31 PatientInnen erhielten seitens der Chirurgie keine Freigabe (15%) und bei 22 PatientInnen gab es andere Gründe, die sich nicht in diese dieser Kategorien einteilen ließen (11%).

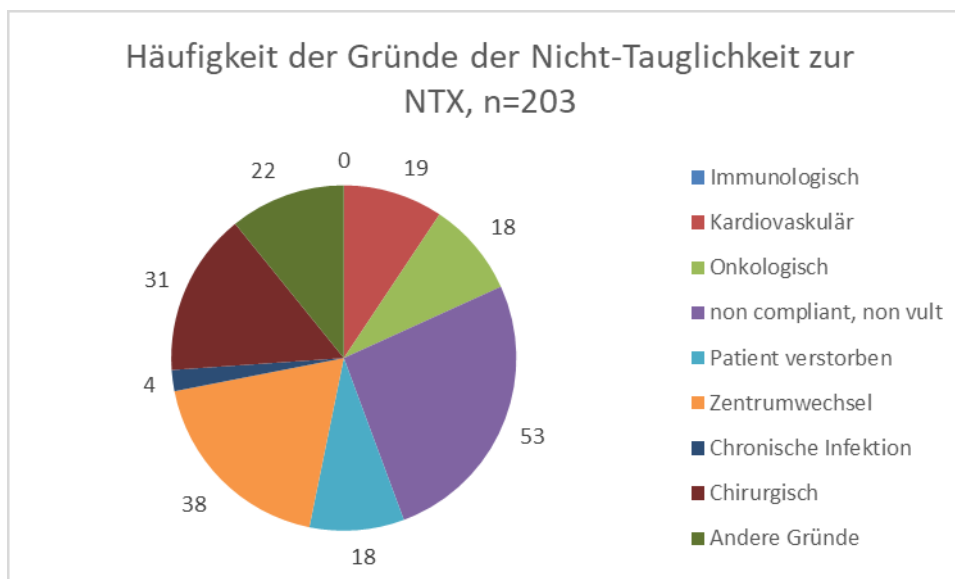


Abbildung 11: Häufigkeit der Gründe der Nicht-Tauglichkeit zur NTX

Des Weiteren wurde erhoben, ob zum Zeitpunkt der Datenerhebung, mit Stichtag 30.06.2019, die PatientInnen noch lebten. 73 PatientInnen der Studienpopulation waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben (36%), 116 waren bereits verstorben (57%) und bei 14 PatientInnen konnte der Status nicht erhoben werden (7%). (**Abbildung 12**)

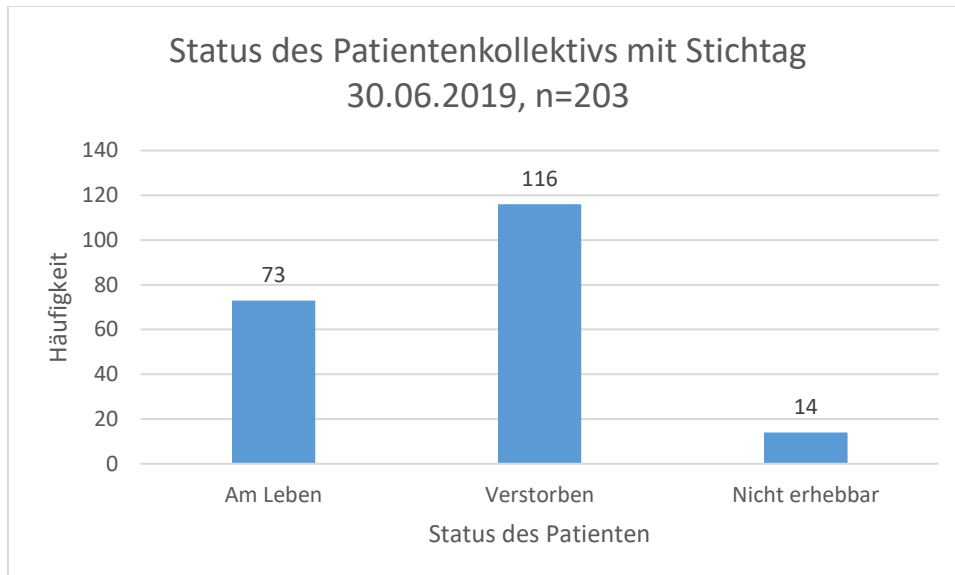


Abbildung 12: Status des PatientInnenkollektivs mit Stichtag 30.09.2019

Von den zum genannten Zeitpunkt verstorbenen PatientInnen wurde, sofern möglich, die Todesursache erhoben und analysiert. (**Abbildung 13**) Die häufigste Todesursache stellte mit insgesamt 40 Fällen (35%) die kardiale Ursache dar, also eine Zusammenfassung des Myokardinfarkts (18 Fälle/16%) und der Herzinsuffizienz (22 Fälle/19%).

Andere, häufige Todesursachen stellten mit 24 Fällen (21%) die Infektion bzw. die Sepsis, mit 9 Fällen (8%) eine Tumorerkrankung und mit 6 Fällen (5%) der Insult dar.

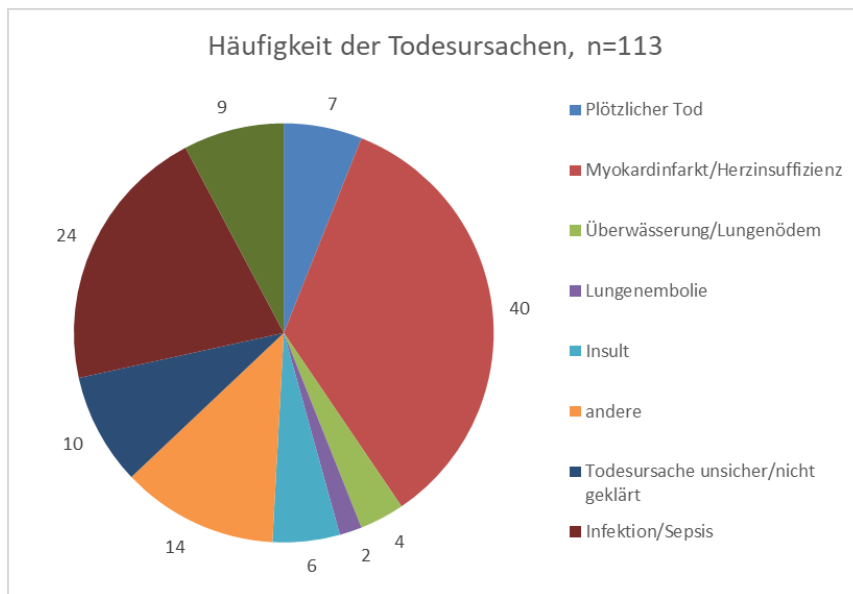


Abbildung 13: Häufigkeit der Todesursachen

4 Diskussion

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der deskriptiven Analyse von Gründen der Nicht-Erhaltung einer NTX von PatientInnen, die zwischen 1995 und 2017 am TCG evaluiert wurden, aber schlussendlich keine erhalten haben. Dabei wurden patientenspezifische Zielgrößen bzw. Parameter und die Gründe der Nicht-Erhaltung von 203 PatientInnen analysiert.

Die erhobenen patientenspezifischen Parameter wie Alter, BMI, Komorbiditäten und die renale Grundkrankheit sind wichtige Kenngrößen, um das Patientenkollektiv einschätzen zu können, welches sich als nicht tauglich für eine NTX erwies. Diese Informationen sind in erster Linie für die Nephrologen, aber auch für die Transplantationschirurgen und alle anderen beteiligten Fachdisziplinen von großer Relevanz für die Risikostratifizierung zukünftiger NTX-KandidatInnen.

Die vorliegende Arbeit kann in Bezug auf die Fragestellung dieser retrospektiven Analyse mit anderen Studien verglichen werden, die sich ebenfalls mit der Thematik der Untauglichkeit für eine NTX auseinandersetzen (44–46).

In der durchgeführten Analyse lag das durchschnittliche Alter des PatientInnenkollektivs bei 55 Jahren (**Abbildung 3**), zwei Drittel davon waren männlich und 21% stark adipös mit einem BMI über 30 (**Abbildung 5**).

Bezüglich dieser Parameter war das Kollektiv der Studie von Kianda et al mit durchschnittlich 60 Jahren etwas älter, mit fast 40% häufiger stark übergewichtig und mit 78% auch häufiger männlich als in der durchgeführten Analyse (45).

Bei Bayat et al lag das durchschnittliche Alter des Kollektivs bei 72% bereits bei über 65 Jahren, bei 60% wurde ein BMI von über 25 festgestellt und 60% sind hier männlich (44).

Das Kollektiv der Studie von Villar et al war im Durchschnitt 58 Jahre alt und zwei Drittel waren, wie auch in der durchgeführten Analyse, männlich (46).

Dieser hohe Anteil an männlichen, untauglichen NTX Kandidaten in den genannten Studien sowie auch in der durchgeführten Analyse, steht im Gegensatz zu mehreren Studien, die hauptsächlich aus den USA kommen. In diesen zeigte sich, dass Frauen seltener zur Transplantation gelistet und transplantiert wurden als Männer (47–49). Die Gründe dafür sind nicht eindeutig geklärt, scheinen aber nicht-medizinisch zu sein und Unterschiede in den Gesundheitssystemen widerzuspiegeln.

Sowohl in der vorliegenden Analyse (**Abbildung 4**), als auch in den vergleichbaren Studien erhielten untaugliche PatientInnen mit jeweils über 80% deutlich öfter eine HD als eine PD (44–46). Dies ist allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da die Art der ersten Dialyse je nach Allgemeinzustand, Grunderkrankung, Verträglichkeit oder Präferenz der PatientInnen gewählt wird. Zudem kommt es vor, dass PatientInnen im Laufe ihrer Behandlung auch zwischen den Dialysemodalitäten wechseln.

Bezüglich der erhobenen Komorbiditäten der Studienpopulation fällt auf, dass bei 96% ein arterieller Hypertonus festgestellt wurde (**Abbildung 8**). Auch der DM mit 40% aller PatientInnen der Studie, die koronare Herzkrankheit bzw. der bereits einmal diagnostizierte Myokardinfarkt mit 55%, die Hyperlipidämie mit 45% und die PAVK mit 38% waren häufige Komorbiditäten (**Abbildung 8**). Dies erklärt sich dadurch, dass die arterielle Hypertonie ein überaus häufiges Phänomen bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz darstellt (7). Weiters ist DM generell häufig mit arterieller Hypertonie vergesellschaftet und PatientInnen mit ESRD haben außerdem ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (50–52).

Bayat et al kam zu ähnlichen Ergebnissen. 45% der untauglichen PatientInnen litten hier an einer kardiovaskulären Erkrankung und 41% an Diabetes mellitus (44).

In der Kianda et al Studie litten 53% des PatientInnenkollektivs an einer kardiovaskulären Erkrankung, 50% der PatientInnen an Diabetes mellitus und 83% an arterieller Hypertonie (45).

Vergleichbare Ergebnisse liegen auch in der Studie von Villar et al vor. Hier wiesen rund 40% der PatientInnen einen DM auf, fast 80% einen arteriellen Hypertonus, 40% eine koronare Herzerkrankung und 36% eine PAVK (46).

Bei nahezu der Hälfte aller PatientInnen in der vorliegen Studie ergab sich als renale Grundkrankheit entweder die diabetische Nephropathie oder die vaskuläre Nephropathie bei Hypertonie (**Abbildung 9**). Dies spiegelt sich auch in allen anderen genannten Studien wider, in welchen die primäre Nephropathie jeweils über 50% diabetisch oder hypertensiv bedingt war (44–46).

Die hohe Anzahl an PatientInnen mit DM sowie die ebenfalls hohe Anzahl der diabetischen Nephropathie als primäre Nephropathie in der vorliegenden Analyse kann dadurch erklärt werden, dass DM mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, aufgrund zusätzlicher Komorbiditäten, einhergeht. Somit werden diese PatientInnen öfter als untauglich für eine NTX evaluiert. Dies konnte auch in verschiedenen Studien gezeigt werden (53,54).

Des Weiteren ist es von Bedeutung, das in dieser Diplomarbeit analysierte PatientInnenkollektiv mit einem Kollektiv zu vergleichen, welches als tauglich für eine NTX evaluiert wurde. Hierfür wird eine retrospektive Studie von Deak et al aus dem Jahr 2020 herangezogen. In dieser wurden 551 PatientInnen analysiert, die zwischen 2003 und 2015 am TCG Graz eine NTX erhalten haben (33).

Vergleichend mit oben genannter Studie fällt auf, dass die Kohorte der nichttauglichen Gruppe im Durchschnitt nur minimal älter (55 Jahre vs 52 Jahre) war und einen durchschnittlich nur leicht höheren BMI hatte (25.6 vs 24.6), jedoch mehr PatientInnen eine HD als RRT hatten (89% vs 79%). Bezüglich der Anzahl von PatientInnen, die bereits eine NTX erhalten haben (21% vs 22%), sowie der Anzahl an männlichen Patienten (jeweils rund 67%) ergaben sich nahezu deckungsgleiche Werte.

Vergleicht man die Komorbiditäten fällt hier besonders auf, dass die nichttauglichen Kandidaten signifikant öfter an DM litten als die tauglichen (40% vs 13.6%), sowie öfter an einer PAVK (38% vs 13%), zAVK (17% vs 14%) und geringfügig öfter an arterieller Hypertonie (96% vs 95%). Allerdings litten die nichttauglichen Kandidaten weniger oft an einer Hyperlipidämie (45% vs 52%) und waren deutlich weniger oft Raucher (27% vs 44%). Hinsichtlich der zugrundeliegenden Nierenerkrankung gab es deutliche Unterschiede. Die häufigste renale Grunderkrankung stellte bei den nichttauglichen Kandidaten mit 26% (vs 8%) die diabetische Nephropathie dar, wohingegen bei den tauglichen Kandidaten die glomeruläre Nierenerkrankung die häufigste Gruppe mit 34% (vs 19%) darstellte. Dass die diabetische Nephropathie die häufigste renale Grundkrankheit der nichttauglichen Kandidaten darstellt, deckt sich auch mit der oben erwähnten Tatsache, dass die nichttauglichen Kandidaten auch häufiger an DM litten. Dies ist, wie bereits erwähnt, am wahrscheinlichsten auf die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufgrund zusätzlicher Komorbiditäten bei PatientInnen mit DM zurückzuführen.

Auch in anderen Studien wurden patientenspezifische Parameter von untauglichen NTX Kandidaten mit tauglichen verglichen (44–46). Diese Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die nichttauglichen Kandidaten wären älter und häufiger männlich und litten öfter an kardiovaskulären Erkrankungen, DM und Adipositas. Des Weiteren ergab sich in allen genannten Studien die diabetische und die vaskuläre Nephropathie deutlich häufiger als primäre Nephropathie als in den tauglichen Kohorten.

Obwohl die PatientInnen in den untauglichen Kohorten in allen genannten Studien älter waren und ein höheres Alter mit einem schlechteren kardiovaskulärem Outcome assoziiert ist (55,56), sollten ältere ESRD-PatientInnen nicht nur aufgrund ihres Alters als untauglich evaluiert werden, da sie maßgeblich, im Vergleich zur Dialyse, von einer NTX profitierten (8).

Zum Zeitpunkt der Analyse waren bereits fast 60% der PatientInnen verstorben. Diese hohe Zahl kann durch den angelegten Zeitraum der Untersuchung von über 20 Jahren und durch die Tatsache, dass PatientInnen, die für eine NTX evaluiert werden, in der Regel PatientInnen mit bereits vielen Vorerkrankungen sind, erklärt werden.

Die häufigste Todesursache stellte mit 35% (**Abbildung 13**) wie zu erwarten die kardiale Ursache dar, da PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz eine im Vergleich zu Gesunden höhere Inzidenz und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben (7).

Aus der Studie ergab sich, dass der häufigste Grund der Nicht-Erhaltung einer NTX mit 26% der patientenbezogene Grund war. Entweder nahmen also die PatientInnen ihre Untersuchungstermine nicht wahr, oder wünschte aus persönlichen Gründen eine Abmeldung von der Transplantationsliste. Dies könnte auch mit den 21% der PatientInnen korrelieren, die bereits eine oder mehrere NTX erhalten haben und daher wissen, was auf sie zukommt und sich dadurch bewusst gegen eine neuerliche NTX entscheiden. Auch die Tatsache, dass sehr viele Untersuchungen bis zu einer Freigabe für eine Transplantation notwendig sind und sich dies für PatientInnen als sehr zeitintensiv darstellt, könnte für die relativ hohe Zahl der nicht willigen PatientInnen sprechen.

Limitationen:

Die Größe der untersuchten Kohorte von nicht-tauglichen PatientInnen für die NTX kann als begrenzt angesehen werden. Des Weiteren wurde diese Studie retrospektiv und monozentrisch durchgeführt.

In dieser Studie wurden weiters Daten von über 20 Jahren analysiert (1995-2017). Dies könnte die Studie insofern beeinflussen, als dass PatientInnen die Ende, der 90er Jahre aus gewissen medizinischen Gründen nicht tauglich für eine NTX waren, 2017, auf Grund des medizinischen Fortschritts bereits durchaus als tauglich eingestuft worden wären.

Ein weiteres Problem stellte der Umzug von PatientInnen ins Ausland da, da hier der Status der PatientInnen nicht mehr weiterverfolgt werden konnte und somit beispielsweise auch nicht erhoben werden konnte, ob der/die PatientIn zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben war.

Darüber hinaus wurden nur PatientInnen ab dem 18. Lebensjahr analysiert, da Kinder mit Nierenerkrankungen auf der Abteilung für Kinderheilkunde betreut werden. In zukünftigen Studien könnte man auch dieses Kollektiv miteinbeziehen.

5 Literaturverzeichnis

1. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. Duale Reihe Physiologie. 2012.
2. Sandiya Bindroo; Bryan S. Quintanilla Rodriguez; Hima J. Challa. Renal Failure. StatPearls. 2020;
3. Friedman EA. Acute renal failure. Vol. 335, The New England journal of medicine. United States; 1996. p. 1321; author reply 1321-2.
4. Herold G. Innere Medizin 2020. 2019.
5. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. Prim Care. 2008 Jun;35(2):329–44, vii.
6. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. Transplantation. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11–103.
7. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:713–22.
8. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2011 Oct;11(10):2093–109.
9. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Dec;4(12):2040–4.
10. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. N Engl J Med. 1994 Aug;331(6):365–76.
11. Smits JM, van Houwelingen HC, De Meester J, Persijn GG, Claas FH. Analysis of the renal transplant waiting list: application of a parametric competing risk method. Transplantation. 1998 Nov;66(9):1146–53.
12. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int. 1996 Jul;50(1):235–42.
13. Shih Y-CT, Guo A, Just PM, Mujais S. Impact of initial dialysis modality and

- modality switches on Medicare expenditures of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2005 Jul;68(1):319–29.
14. Hechanova LA, Texas Tech University. Overview of Renal Replacement Therapy. *Genitourin Disord.* 2019;
 15. Ledebro I, Ronco C. The best dialysis therapy? Results from an international survey among nephrology professionals. *NDT Plus.* 2008 Dec;1(6):403–8.
 16. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011 Nov;18(6):428–32.
 17. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006 Feb;21(2):411–8.
 18. Gerberth K. *Praxis der Nephrologie.* 2010.
 19. Steddon S, Cunningham J. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension.* 2014.
 20. Matthias K, Doreen B. *Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren.* 2017.
 21. John F, Jürgen F, Marcello T, Richard J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 2019.
 22. Vancouver Coastal Health. *Clinical Guidelines For Kidney Transplantation.* 2018;
 23. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec;341(23):1725–30.
 24. Evans RW, Manninen DL, Garrison LPJ, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985 Feb;312(9):553–9.
 25. Garcia GG, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. Vol. 17, *Current opinion in organ transplantation.* United States; 2012. p. 362–7.
 26. Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister. *Jahresbericht 2018.* 2019;
 27. Österreichische Gesellschaft für Nephrologie U-PDGM und, ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I. „R.E.N. Transplant 07“– Highlights. *Consens „Vorbereitungsuntersuchungen zur Nierentransplantation“.* 2007;(3).

28. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(10):726–31.
29. Boston Medical Center. A Manual for Patient Education. *Kidney Transplant*. 2020;
30. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomović F, Golan E, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clin Kidney J*. 2021 Jan;14(1):107–23.
31. Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, Pellikka PA, Sidhu MS, Boden WE, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int*. 2017 Apr;91(4):797–807.
32. Tangri N, Komenda PVJ, Rigatto C. Chronic kidney disease and heart disease: after 179 years, do we yet understand the link? *Kidney Int*. 2015 Jul;88(1):11–3.
33. Deak AT, Ionita F, Kirsch AH, Odler B, Rainer PP, Kramar R, et al. Impact of cardiovascular risk stratification strategies in kidney transplantation over time. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2020;35(10):1810–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa131>
34. Mukai H, Ming P, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Stenvinkel P, et al. Lung Dysfunction and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(2):522–35.
35. Tepeoğlu M, Ayva Ş, Ok Atılgan A, Tunca MZ, Özdemir BH, Moray G, et al. Nonmelanoma skin cancer after kidney transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2014 Jun;12(3):233–7.
36. Garrido PMC, Borges-Costa J. Skin disorders in renal transplant recipients: a retrospective study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):638–41.
37. group TERBP (ERBP) T guideline development, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, et al. Guideline. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2013 Aug 1;28(suppl_2):ii1–71. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft218>
38. Zheng X, Gong L, Xue W, Zeng S, Xu Y, Zhang Y, et al. Kidney transplant outcomes in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther*. 2019 Nov;16(1):37.
39. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.

40. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2019 Jun;73(6):866–79.
41. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplant Proc.* 2012 Sep;44(7):2130–1.
42. Tomson CRV. Primary Renal Disease (PRD) codes. ERA-EDTA Regist. 2018;
43. Venkat-Raman G, Tomson CR V, Gao Y, Cornet R, Stengel B, Gronhagen-Riska C, et al. New primary renal diagnosis codes for the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012 Dec;27(12):4414–9.
44. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briançon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2006 Oct;21(10):2900–7.
45. Kianda MN, Wissing KM, Broeders NE, Lemy A, Ghisdal L, Hoang AD, et al. Ineligibility for renal transplantation: prevalence, causes and survival in a consecutive cohort of 445 patients. *Clin Transplant.* 2011;25(4):576–83.
46. Villar E, Rabilloud M, Berthoux F, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2004 Jan;19(1):207–14.
47. Bloembergen WE, Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Association of gender and access to cadaveric renal transplantation. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1997 Dec;30(6):733–8.
48. Schaubel DE, Stewart DE, Morrison HI, Zimmerman DL, Cameron JI, Jeffery JJ, et al. Sex inequality in kidney transplantation rates. *Arch Intern Med.* 2000 Aug;160(15):2349–54.
49. Holley JL, Monaghan J, Byer B, Bronsther O. An examination of the renal transplant evaluation process focusing on cost and the reasons for patient exclusion. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1998 Oct;32(4):567–74.
50. Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, Arrigain S, Winkelmayr WC, Nally JVJ. Diabetes Control and the Risks of ESRD and Mortality in Patients With CKD. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017 Aug;70(2):191–8.

51. Gowdak LHW, de Paula FJ, César LAM, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007 Nov;18(7):553–8.
52. Charytan D, Kuntz RE, Mauri L, DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2007 Mar;49(3):409–16.
53. Dudley CRK, Johnson RJ, Thomas HL, Ramanan R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation.* 2009 Jul;88(1):96–102.
54. Oniscu GC, Schalkwijk AAH, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JLR. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ.* 2003 Nov;327(7426):1261.
55. Anastasopoulos N-A, Dounousi E, Papachristou E, Pappas C, Leontaridou E, Savvidaki E, et al. Cardiovascular disease: Risk factors and applicability of a risk model in a Greek cohort of renal transplant recipients. *World J Transplant.* 2017 Feb;7(1):49–56.
56. Ribic CM, Holland D, Howell J, Jevnikar A, Kim SJ, Knoll G, et al. Study of Cardiovascular Outcomes in Renal Transplantation: A Prospective, Multicenter Study to Determine the Incidence of Cardiovascular Events in Renal Transplant Recipients in Ontario, Canada. *Can J kidney Heal Dis.* 2017;4:2054358117713729.