

Diplomarbeit

**NIERENTRANSPLANTATION
IM KINDESALTER**

Intraoperatives Management und postoperative Transplantatfunktion

eingereicht von

Nadine Grabner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.⁽ⁱⁿ⁾ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz,

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie,

unter der Anleitung von

Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Christoph Mache

Univ.- FA. Dr. med. univ. Holger Hubmann

Graz, 22.04.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, 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 22.04.2024

Grabner Nadine eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich während meines Studiums und ganz besonders bei der Anfertigung meiner Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Dabei gebührt als erstes ein besonderer Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Ao. Univ. Prof. Dr. Christoph Mache. Von Anfang bis Vollendung der Diplomarbeit stand er mir beratend zur Seite und hat mir durch sein umfassendes Wissen einen Einblick in die Theorie und Praxis der Nierentransplantation im Kindesalter gegeben. Besonders dankbar bin ich für die Unterstützung bei der Datensuche und Auswertung. Ohne das Hintergrundwissen zu den Patient*innen wäre das Zusammentragen der Daten wahrscheinlich nicht in diesem Ausmaß möglich gewesen.

Großer Dank gilt auch Herrn Univ. FA. Dr. Holger Hubmann, der meine Zweitbetreuung übernahm und mich ebenfalls während der gesamten Diplomarbeit tatkräftig unterstützt hat. Ich wage zu behaupten, dass ohne seine Hilfe bei Erstellung der Excel Liste und der Statistik das Endergebnis länger auf sich warten lassen hätte.

Weiters möchte ich mich auch bei Herrn OA. Dr. Johannes Eger bedanken, der unser Team mit seinem Knowhow rund um die anästhesiologischen Fragestellungen unterstützte.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Andreas, meiner Familie und meinen Freund*innen bedanken, welche mich während der ganzen Studienzeit ermutigt und unterstützt haben.

Zusammenfassung

Einleitung:

Eine Nierentransplantation (NTX) ist bei terminalem Nierenversagen die Behandlungsmethode der Wahl, da Lebensqualität und Überlebenszeit im Vergleich zur Dialysetherapie erheblich gesteigert werden können. Nierentransplantationen im Kindesalter stellen eine besondere Herausforderung dar, da die Kinder in den meisten Fällen eine Erwachsenen-Spenderniere erhalten und die gesamte Kreislaufsituation des Kindes an das oft zu große Spenderorgan angepasst werden muss. Daher ist ein optimales intraoperatives Management wichtig, um nach Öffnen der Anastomosen eine primäre Transplantatfunktion erzielen zu können und somit ein weiterer Dialysebedarf verhindert werden kann.

Methoden:

In dieser retrospektiven Datenerhebung wurden 47 Kinder und Jugendliche im Alter von 1-19 Jahren eingeschlossen, die im Zeitraum 29.03.2005-01.03.2022 am Universitätsklinikum Graz ein Nierentransplantat erhalten haben. Da es keine evidenzbasierten Empfehlungen des perioperativen Managements bei Nierentransplantationen im Kindesalter gibt, wurden in dieser retrospektiven Studie Daten der perioperativen Kreislaufsituation und des Volumsmanagements in Bezug zum postoperativen Ausgang gestellt. Eine Primärfunktion wurde dadurch definiert, dass postoperativ keine Dialyse notwendig war.

Ergebnisse:

Bei 47 Nierentransplantationen zeigten 42 (89%) eine Primärfunktion und fünf (11%) eine Nicht-Primärfunktion. Von den Patient*innen mit Nicht-Primärfunktion hatten drei eine verzögerte, zwei eine fehlende Transplantatfunktion. Die Ursachen für die Nicht-Primärfunktion waren unterschiedlich: Transplantatvenenthrombose, Tacrolimus-Toxizität, prolongierte kalte Ischämiezeit, postoperative Blutung, bzw. insuffiziente perioperative Volumsexpansion. Die Volumsexpansion bis zur Transplantatperfusion lag bei Primärfunktion bei 38,61(±17,81)mL/kgKG. Von dieser Gruppe erhielten Patient*innen mit Over Sized Kidney eine Volumsexpansion von 44,4(±14,44)mL/kgKG, Patient*innen mit Size-matched kidney eine Volumsexpansion von 33(±19,35)mL/kgKG.

Bei einer perioperativen Gesamtflüssigkeitszufuhr von über 90mL/kgKG stieg das Risiko für eine Volumenüberladung mit protrahiertem Sauerstoffbedarf auf 28%.

Schlussfolgerung:

Die ausgewerteten Daten zeigen, dass eine zu niedrige Volumsexpansion zu einer Nicht-Primärfunktion führen kann. Eine zu hohe perioperativ verabreichte Gesamtflüssigkeitsmenge führt zu einer Volumenbelastung mit protrahiertem Sauerstoffbedarf.

Abstract

Introduction:

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal failure, as quality of life and survival time can be significantly increased compared to dialysis therapy. Kidney transplantation in children is exceedingly difficult because in many cases children receive an oversized adult donor kidney and the child's circulatory system has to perfuse the graft adequately. Therefore, optimal intraoperative management is important to achieve primary graft function, thus preventing the need for further dialysis postoperatively.

Methods:

This retrospective data collection included 47 children and adolescents aged 1-19 years who underwent kidney transplantation at the University Hospital Graz between 29.03.2005 and 01.03.2022. As there are no evidence-based recommendations regarding perioperative management in childhood renal transplantation, this study related retrospective data regarding perioperative circulation and volume management to postoperative outcome. The aim was to improve perioperative care in order to achieve primary graft function consistently. Primary graft function was defined by no need of dialysis postoperatively.

Results:

Of 47 kidney transplants, 42 (89%) showed primary function and five (11%) non-primary function. Of the patient with non-primary function, three had delayed graft function and two had absent graft function. The causes of non-primary function varied: graft vein thrombosis, tacrolimus toxicity, prolonged cold ischemia time, postoperative hemorrhage, or insufficient perioperative volume expansion, respectively. The volume expansion until graft perfusion was 38.61(\pm 17.81)mL/kgBW in primary function. Within this group, patients with oversized kidneys received volume expansion of 44.4(\pm 14.44)mL/kgBW, patients with sized-matched kidneys 33(\pm 19.35)mL/kgBW. A total perioperative fluid administration of more than 90mL/kgBW led to a risk of volume overload with prolonged oxygen requirement in 28%.

Discussion:

This data indicated that insufficient volume expansion can lead to delayed graft function. Perioperative fluid overload bears the risk of prolonged postoperative oxygen requirement.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Abkürzungen und deren Erklärung	11
Abbildungsverzeichnis	13
Tabellenverzeichnis	14
1) Einleitung.....	15
1.1) Nierentransplantation.....	15
1.2) Aufkommen von Spenderorganen für eine Nierentransplantation.....	16
1.3) Immunologische Voraussetzungen.....	18
1.4) Indikationen zur NTX.....	19
1.4.1) Nierendysplasien.....	19
1.4.2) Kortikale Nierennekrosen.....	20
1.4.3) Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung.....	20
1.4.4) Familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose.....	21
1.4.5) Nephronophthise.....	21
1.4.6) Familiäre fokal-segmentale Glomerulosklerose.....	22
1.4.7) Zystinose.....	22
1.4.8) Hämolytisch-urämisches Syndrom.....	23
1.4.9) Mainzer-Saldino-Syndrom.....	23
1.4.10) Bone marrow transplant nephropathy.....	23
1.4.11) Lupus-Nephritis.....	24
1.4.12) Rapid progressive Glomerulonephritis.....	24
1.4.13) Kongenitales nephrotisches Syndrom.....	25

1.4.14)	Diffuse mesengiale Sklerose.....	25
1.5)	Dialyse	26
1.6)	Grundlagen der Nierentransplantation.....	27
1.6.1)	Nierentransplantation	27
1.6.2)	Präoperative Vorbereitung	28
1.6.3)	Intraoperatives Monitoring.....	29
1.6.4)	Operativer Verlauf.....	29
1.6.5)	Perioperatives Management	30
1.6.6)	Postoperative Nachsorge	31
1.6.7)	Prognose	32
1.6.8)	Primärfunktion vs. Nicht-Primärfunktion	32
1.6.9)	Immunologische Komplikationen	33
1.6.10)	Nichtimmunologische Komplikationen	34
1.6.11)	Immunsuppression	36
1.7)	Fragestellung und Zielsetzung.....	37
2)	Material und Methoden	38
3)	Ergebnisse.....	39
3.1)	Beschreibung der Studienpopulation: Gesamtkollektiv	39
3.2)	Gegenüberstellung Patient*innen mit Primärfunktion (Vergleichsgruppe) und Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe)	44
3.2.1)	Primärfunktion (Vergleichsgruppe) vs. Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe) ...	45
3.3)	Patient*innen mit Primärfunktion unter Berücksichtigung von OSK und SMK.....	51
3.4)	Gegenüberstellung des postoperativen Sauerstoffbedarfs: Vergleichsgruppe und Fallgruppe.....	52
4)	Diskussion	55

Literaturverzeichnis	60
Anhang	64
Case Report Form (CRF).....	64

Abkürzungen und deren Erklärung

a	Jahr
A	Arteria
ABP	arterial blood pressure
AK	Antikörper
ARPKD	autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
BGA	Blutgasanalyse
BMT	bone marrow transplantation
BMTN	bone marrow transplant nephropathy
BW	body weight
CAKUT	congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CIT	cold ischemic time
CKD	chronic kidney disease
CMV	Zytomegalievirus
CNS	Kongenitales nephrotisches Syndrom
d	Tag
DD	deceased donor
DMS	Diffuse mesangiale Sklerose
EBV	Epstein-Barr-Virus
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FFSGS	Familiär fokal-segmentale Glomerulosklerose
FHHNC	Familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose
FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HKT	Hämatokrit
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HZV	Herzzeitvolumen
i.d.R.	in der Regel
ih	inhalativ
iv	intravenös
k.A.	keine Angabe
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KG	Körpergewicht
KOD	Kolloidosmotischer Druck
LD	living donor
LRD	living related donor
LURD	living unrelated donor

MAP	<i>mean arterial pressure</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
min	<i>minimal</i>
Min	<i>Minute</i>
MSS	<i>Mainzer-Saldino-Syndrom</i>
NTX	<i>Nierentransplantation</i>
o.B.	<i>ohne Befund</i>
OP	<i>Operation</i>
OSK	<i>Over Sized Kidney</i>
Pat.	<i>Patient*in</i>
PD	<i>Peritonealdialyse</i>
PTLD	<i>Posttransplantat-lymphoproliferative Erkrankung</i>
RCN	<i>Kortikale Nierennekrose</i>
Rep.....	<i>Reperusionszeitpunkt</i>
RPGN	<i>Rapid progressive Glomerulonephritis</i>
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SLE	<i>Systemischer Lupus erythematodes</i>
SMK	<i>Size-matched kidney</i>
SRNS	<i>steroidresistentes nephrotisches Syndrom</i>
STEC	<i>Shigatoxin produzierende Escherichia coli</i>
SVV	<i>Schlagvolumenvariation</i>
TMA	<i>thrombotische Mikroangiopathie</i>
TX	<i>Transplantat</i>
V.	<i>Vena</i>
vs.....	<i>versus</i>
VUR.....	<i>Vesikoureteraler Reflux</i>
z.B.....	<i>zum Beispiel</i>
ZVD.....	<i>Zentraler Venendruck</i>
ZVK.....	<i>Zentraler Venenkatheter</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Alter der Patient*innen in a.....	40
Abbildung 2 Körpergewicht der Patient*innen in kg.....	40
Abbildung 3 Größe der Patient*innen in cm.....	40
Abbildung 4 OSK vs. SMK.....	41
Abbildung 5 Diagramm Renale Grunderkrankungen.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gesamtkollektiv	39
Tabelle 2 Transplantatfunktion: Primärfunktion (Vergleichsgruppe) vs. Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe)	45
Tabelle 3 Primärfunktion: OSK vs. SMK	51
Tabelle 4 Sauerstoffbedarf >24h, Vergleichsgruppe vs. Fallgruppe	53

1) Einleitung

1.1) Nierentransplantation

Weltweit werden jährlich über 1.300 pädiatrische Nierentransplantationen durchgeführt (1). Seit der ersten Transplantation 1959 hat sich die pädiatrische Nierentransplantation weiterentwickelt (1). Während die pädiatrischen Nierenempfänger im Vergleich zu Erwachsenen in den früheren Jahren schlechtere Ergebnisse hatten, sind die Ergebnisse heutzutage vergleichbar (1). Es hat sich sowohl das Transplantatüberleben als auch die Überlebensrate von Patient*innen verbessert; von einer 1-Jahres-Überlebensrate von 70% im Jahr 1970 bis zu einer aktuellen 1-Jahres-Überlebensrate von 97% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 89% (1). Folglich ist die Nierentransplantation die erste Wahl der Behandlung für Kinder, die an terminalem Nierenversagen erkrankt sind (1).

Die Transplantation bei Kindern unterscheidet sich von der bei Erwachsenen, da besondere pädiatrische Probleme in Zusammenhang mit Entwicklung, Wachstum, Virusinfektionen, angeborenen Störungen und Adhärenz berücksichtigt werden müssen (1). Im Laufe der Jahrzehnte haben Kenntnisse über das kindliche Immunsystem, welches sich bis ins Erwachsenenalter verändert, deutlich zugenommen (2). Somit hat dies auch zur Verbesserung der medikamentösen Immunsuppression geführt (2). Das Bewusstsein für diese Unterschiede sowie die Optimierung der multidisziplinären prä-, peri- und postoperativen Pflege und chirurgischen Techniken trugen zu verbesserten Ergebnissen bei (1). Die präoperative Vorbereitung mit beispielsweise Impfungen gegen vermeidbare Krankheiten vor NTX, optimierte Spenderauswahl, Fortschritte in den pädiatrischen Operationstechniken, bessere postoperative Versorgung und antivirale Prophylaxe haben die Morbidität verringert (2).

Trotz des großen Fortschrittes in der pädiatrischen Nierentransplantation in den letzten Jahren und Jahrzehnten ist es wichtig, die Versorgung dieser Patient*innen weiter zu optimieren.

1.2) Aufkommen von Spenderorganen für eine Nierentransplantation

Österreich ist Teil der Stiftung Eurotransplant (3). Diese ist als gemeinnützige Organisation für die Zuteilung von Nieren verstorbener Spender (DD) innerhalb des Verbundes Österreich, Belgien, Kroatien, Deutschland, Ungarn, Luxemburg, den Niederlanden und Slowenien zuständig (3). Bei einer Organentnahme in Österreich gilt die Widerspruchsregelung (4). Diese besagt, dass eine Organentnahme an einer hirntoten verstorbenen Person dann zulässig ist, wenn diese einer Organentnahme zu Lebzeiten nicht ausdrücklich widersprochen hat (4). Für die Zuteilung von Organen gelten die sogenannten Allokationskriterien (3). Die Vorteile der internationalen Zusammenarbeit ergeben sich aus einem gemeinsamen Meldesystem und einer zentralen Warteliste (3). Über die Aufnahme von Patient*innen in die Warteliste entscheidet das Transplantationszentrum anhand spezieller Richtlinien (3). Kinder, die auf der Warteliste für eine Organtransplantation stehen, werden bei Eurotransplant gegenüber Erwachsenen vorgereiht (3). Aufgrund des großen Patientenpools ist eine bessere HLA-Übereinstimmung möglich (3). Eurotransplant bezieht bei der Zuteilung von Organen verschiedene Kriterien, wie beispielsweise die Blutgruppe und die Gewebemerkmale (HLA) des Spenders und des Empfängers, mit ein (3). Nach der Transplantatentnahme ist die kalte Ischämiezeit (CIT) des Organes zu beachten (5). Sie beschreibt die Zeitspanne zwischen Entnahme des Organes aus dem Körper des Spenders und Öffnen der Anastomosen im Empfänger (5). Die CIT sollte so kurz wie möglich, i.d.R. unter 24h gehalten werden (6).

Es gibt ebenso die Möglichkeit der Transplantation einer Lebendspende (LD) (7). Bei der Nierentransplantation einer LD kann zwischen der isogenen und der allogenen NTX unterschieden werden (7). Bei der isogenen NTX stammt das Organ von einer genetisch identen Person (eineiiger Zwilling) (7). Bei der allogenen NTX wird das Organ einer genetisch nicht identen Person eingesetzt (7). Besonders bei der allogenen NTX ist eine möglichst gute HLA Übereinstimmung (Histokompatibilität¹) zwischen Spender und Empfänger erwünscht, da sonst die Gefahr einer Abstoßungsreaktion höher ist (7).

¹ Erklärung: Siehe 1.3) Immunologische Voraussetzungen

Eine Lebendnierenspende kann beispielsweise von einem Living Related Donor (LRD) kommen, also einem passenden Spender aus der Familie (1). Dies ermöglicht eine deutliche Verkürzung der CIT (1). Bei pädiatrischen Transplantationen liegen die LRD-Raten über denen der erwachsenen Bevölkerung, da die Spender häufig die Eltern des Kindes sind (1). Eine Möglichkeit, den Spenderpool zu erweitern, ist der Einsatz eines Living Unrelated Donors (LURD) (1). Dies ist ein passender Spender, der nicht aus der Familie kommt (1). Bei Erwachsenen sind die LURD-Raten relativ hoch, da es sich bei den Spendern oft um den/die Partner/in oder Personen aus dem Freundeskreis handelt (1). Die Verwendung von LRD/LURD ermöglicht zudem den paarweisen Austausch z.B. bei Blutgruppeninkompatibilität (Crossover-Spende) (1).

Die Auswahl des Spenders ist ein wichtiger Faktor für das Überleben des Transplantats (1). Eine Lebendspende ist einer Verstorbenenspende wenn möglich vorzuziehen, da sie zu einem besseren Überleben sowohl des Transplantats als auch des Empfängers führt (1). Zudem können durch eine präemptive Lebendnierenspende die Notwendigkeit einer Dialysetherapie vor NTX in vielen Fällen verhindert und mögliche dialyseassoziierte Komplikationen vermieden werden (8).

1.3) Immunologische Voraussetzungen

Eine möglichst gute Histokompatibilität und eine negative Cross-Match-Untersuchung stellen wichtige immunologische Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Organtransplantation dar (7). Die Histokompatibilität, also der Major Histocompatibility Complex (MHC) von Spender und Empfänger sollten möglichst übereinstimmen, weil dadurch die Gefahr einer Abstoßungsreaktion gesenkt wird (7). MHC-I und MHC-II sind Glykoproteine, die an der Zelloberfläche nahezu aller kernhaltigen Körperzellen sowie der Thrombozyten vorkommen und der Antigenpräsentation zur Aktivierung von T-Zellen dienen (7). Da sie auf der Oberfläche von Leukozyten gut nachweisbar sind, werden die Proteine beim Menschen auch als humane Leukozytenantigene (HLA) oder als HLA-System zusammengefasst (7). Eine komplette Übereinstimmung des MHC ist bei Allotransplantation selten (7). Die Cross-Match-Untersuchung, bei welcher das Serum des Transplantatempfängers auf präformierte Antikörper gegen Lymphozyten des Spenders untersucht wird, muss negativ sein, da diese Antikörper für das Auftreten hyperakuter Abstoßungsreaktionen verantwortlich sind (7). Ist das Ergebnis positiv, stellt dies zumeist eine Kontraindikation für eine Transplantation dar (7). Eine ebenfalls wichtige Rolle spielt die AB0-Kompatibilität (7). Da sich die Blutgruppenantigene nicht nur auf der Oberfläche der Erythrozyten, sondern auch auf der Zelloberfläche diverser Organe wie beispielsweise der Niere befinden, ist eine AB0-Kompatibilität bei einer Transplantation grundsätzlich notwendig (7). Bei einer Verstorbenenenspende wird von Eurotransplant stets ein AB0-kompatibler Empfänger gesucht (7). Im Gegensatz dazu kann bei einer Lebendspende das Problem bestehen, dass die Blutgruppe des freiwilligen Spenders nicht zum Empfänger passt (7). In diesem Fall müssen beim Empfänger vorbereitend therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden, um präformierte Antikörper zu eliminieren (7).

1.4) Indikationen zur NTX

Die Indikation zur Nierentransplantation ist das terminale Nierenversagen (9). Die häufigsten Ursachen für chronische Nierenerkrankungen bei Kindern sind kongenitale Erkrankungen, einschließlich CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), gefolgt von monogen hereditären Erkrankungen (10). Der Anteil erworbener glomerulärer Erkrankungen variiert mit dem Alter und ist in älteren Altersgruppen häufiger (10).

Kongenitale Anlagestörungen der Nieren umfassen Nierendysplasien, Aplasien oder multizystisch-dysplastische Nieren (10). Diese Anlagestörungen können mit obstruktiven Uropathien, vesikoureteralen Reflux (VUR) oder neurogener Blasenfunktionsstörung vergesellschaftet sein (10). Monogen hereditäre Erkrankungen umfassen z.B. Alport Syndrom, Zystinose, monogene FSGS, Nephronophthise, primäre Hyperoxalurie und polyzystische Nierenerkrankungen (10). Erworbene Nierenerkrankungen sind beispielsweise erworbene FSGS, RPGN, Goodpasture-Syndrom, hämolytisch-urämisches Syndrom, IgA-Nephropathie und Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes (10).

Auf folgende Erkrankungen wird in dieser Diplomarbeit genauer eingegangen, da sie in dieser Arbeit die Ursachen für die darauffolgende NTX sind. In Tabelle 5 „Diagramm Renale Grunderkrankungen“ sind die Häufigkeiten der jeweiligen Grunderkrankungen ersichtlich.

1.4.1) Nierendysplasien

Beidseitige Nierendysplasien stellen die häufigste Ursache für eine chronische Nierenerkrankung bereits beim Neugeborenen dar (11). Die Nierendysplasie wird klassischerweise als eine Entwicklungsstörung beschrieben, bei der sich die Nieren nicht normal ausdifferenzieren (11). Dies führt zum Vorhandensein primitiver Tubuli, interstitieller Fibrose, Nierenzysten und Knorpel im Nierenparenchym (11). Im Allgemeinen geht man davon aus, dass eine Nierendysplasie entweder durch einen intrinsischen Defekt in der Differenzierung des Nierenparenchyms oder als sekundäre Folge einer funktionellen oder strukturellen Störung der unteren Harnwege (z. B. hintere Harnröhrenklappen bei Knaben, obstruktive Uropathien oder VUR) entsteht (12).

1.4.2) Kortikale Nierennekrosen

Die renale kortikale Nekrose (RCN) ist eine irreversible Schädigung des Nierenparenchyms (13). Sie resultiert aus einer anhaltenden Minderperfusion, die zu einer ischämischen Nekrose führt (13). Die neonatale RCN wird durch peripartale Komplikationen mit schwerer fetaler Blutung verursacht (13). Protrahierte Schockzustände können ebenfalls zu einer RCN führen (13).

1.4.3) Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine Ziliopathie mit Nieren- und Leberbeteiligung und eine häufige Ursache für chronische Nierenerkrankungen bei Kindern (14). Ziliopathien sind genetische Erkrankungen, die durch eine veränderte Zilienbildung, -erhaltung oder -funktion verursacht werden (15). Sie umfassen ein breites Spektrum an Phänotypen, die auf Entwicklungs- oder Funktionsstörungen einzelner oder mehrerer Systeme zurückzuführen sind (15). Die ARPKD wird hauptsächlich durch Varianten im *PKHD1-Gen* hervorgerufen und kann sich bereits fetal präsentieren (16). Sie ist durch hepatorenale Phänotypen mit großer klinischer Variabilität gekennzeichnet (16). Klinisch ist der Nierenphänotyp typischerweise durch bilaterale, massiv vergrößerte polyzystische Nieren im Ultraschall gekennzeichnet (16). Die ARPKD zeigt sehr unterschiedliche Verläufe, welche von einem fetalen Nierenfunktionsverlust, der zu Oligo- oder Anhydramnion führt, bis zum Erhalt der Nierenfunktion bis ins Erwachsenenalter reichen (16). Es wird geschätzt, dass etwa 50% der ARPKD-Patient*innen in den ersten beiden Lebensjahrzehnten eine Nierenersatztherapie benötigen (16). Eine Leberbeteiligung ist bei allen ARPKD-Patient*innen vorhanden (16). Die biliäre Dysgenese führt zu einer kongenitalen hepatischen Fibrose und/oder einer Dilatation der intrahepatischen Gallengänge (16).

1.4.4) Familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose

Die familiäre Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose (FHHNC) ist eine seltene autosomal-rezessive Nierenerkrankung, die durch Mutationen im *CLDN16*- bzw. *CLDN19-Gen* verursacht wird, die für die Proteine Claudin-16 bzw. Claudin-19 kodieren (17). Diese sind am parazellulären Magnesium- und Kalziumtransport im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife beteiligt und für den größten Teil der Magnesiumrückresorption in den Tubuli verantwortlich (17). FHHNC ist durch Hypomagnesiämie, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose gekennzeichnet und führt zum terminalen Nierenversagen (17). Derzeit gibt es keine spezifische Therapie für FHHNC (17). Eine unterstützende Behandlung mit hoher Flüssigkeitszufuhr, Magnesiumsubstitution, Thiaziden und Zitrat werden üblicherweise eingesetzt, um das Fortschreiten des Nierenversagens zu verzögern (17).

1.4.5) Nephronophthise

Die Nephronophthise ist eine rezessiv vererbte Ziliopathie (18). Laut einer wissenschaftlichen Arbeit von Hildebrandt und Zhou aus 2007 ist die Nephronophthise die häufigste genetisch bedingte Ursache eines terminalen Nierenversagens in den ersten drei Lebensjahrzehnten (18). Im Gegensatz zur polyzystischen Nierenerkrankung ist die Nephronophthise durch Zysten gekennzeichnet, die größtenteils auf den kortikomedullären Übergang beschränkt sind. Die Nierengröße ist beidseits normal oder reduziert (19). Mutationen in zahlreichen Genen wurden als Ursache der Nephronophthise identifiziert (19).

1.4.6) Familiäre fokal-segmentale Glomerulosklerose

Bei der fokal-segmentalen Glomerulosklerose (familiäre FSGS) handelt es sich um eine histologisch definierte Erkrankung, die durch eine Vielzahl von pathogenen Prozessen verursacht wird und zur Podozyten-Schädigung führt (20). Charakteristisch beginnt sie mit Vernarbung (Sklerosierung) einzelner Glomeruli (5). Der histopathologische Begriff der FSGS umfasst verschiedene pathogene Prozesse mit den verbindenden Merkmalen einer Proteinurie und dem namensgebenden glomerulären Läsionsmuster in der Lichtmikroskopie (5). Häufig kommt es im Kindesalter zum Auftreten eines nephrotischen Syndroms, welches mit schwerer Proteinurie, arterieller Hypertonie und progredienter Nierenschädigung einhergeht (5). Die Einteilung der FSGS erfolgt in eine primäre, sekundäre und genetische (familiäre) Form (21). Bei der primären FSGS wird eine autoimmune Genese angenommen (21). Die sekundäre FSGS kann Virus-assoziiert, Medikamenten-induziert und (mal)adaptiv auftreten (21). Die genetische Form kann familiär, sporadisch oder syndromal auftreten und wird bei Auftreten im Kindesalter häufig autosomal-rezessiv vererbt (21). Mehr als 50 Gene wurden bereits identifiziert, die in den Podozyten oder der glomerulären Basalmembran exprimiert werden und genetische Formen der FSGS verursachen, von denen die meisten in der Kindheit auftreten (20).

1.4.7) Zystinose

Die Zystinose ist die häufigste erbliche Ursache des renalen Fanconi-Syndroms bei Kindern (22). Es handelt sich um eine autosomal-rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die durch Mutationen im *CTNS-Gen* verursacht wird, welches für das Trägerprotein Cystinosin kodiert und Cystin aus dem lysosomalen Kompartiment abtransportiert (22). Die gestörte Cystinosin-Funktion führt zu einer intra-lysosomalen Cystin-Akkumulation in allen Körperzellen und Organen (22). Die Nieren sind zunächst im ersten Lebensjahr durch eine proximale tubuläre Schädigung betroffen, gefolgt von einer fortschreitenden glomerulären Schädigung und einem terminalen Nierenversagen im mittleren Kindesalter, wenn keine Behandlung erfolgt (22). Weitere betroffene Organe sind Augen, Schilddrüse, Bauchspeicheldrüse, Keimdrüsen, Muskeln und Zentralnervensystem (22). Die Messung des Cystingehalts in den Leukozyten ist der Eckpfeiler sowohl für die Diagnose als auch für die therapeutische Überwachung der Krankheit (22).

1.4.8) Hämolytisch-urämisches Syndrom

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine häufige Ursache des akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens im Kindesalter (23). Das HUS ist definiert durch die Trias Thrombozytopenie, mikroangiopathisch-hämolytische Anämie und akute Nierenschädigung (23). Histopathologisch liegt der Erkrankung eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) zu Grunde (23). Es kommt zur Schädigung von Endothelzellen und zur Bildung von thrombotischen Verschlüssen in den kleinen Gefäßen (23). Eine Form des HUS ist das STEC-HUS (23). Diese wird in 90% der Fälle durch eine Infektion mit Shigatoxin produzierenden Escherichia coli (STEC) verursacht (23). Neben der Niere können auch andere Organsysteme wie das Zentralnervensystem, der Verdauungstrakt und das Herz betroffen sein (24).

1.4.9) Mainzer-Saldino-Syndrom

Das Mainzer-Saldino-Syndrom (MSS) ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Ziliopathie, die durch phalangeale, kegelförmige Epiphysen (sogenannte Zapfenepiphysen), Nephronophthise und eine früh einsetzende, schwere Netzhautdystrophie (Retinitis pigmentosa) gekennzeichnet ist (15). Gelegentlich tritt auch eine Leberfibrose auf (15).

1.4.10) Bone marrow transplant nephropathy

Bei der bone marrow transplant nephropathy (BMTN) kommt es zur thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), welche durch Thrombozytopenie, mikroangiopathisch-hämolytische Anämie und Multiorganversagen gekennzeichnet ist (25). Die TMA nach Knochenmarktransplantation (Post-BMT-TMA) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung (25). Der Begriff TMA definiert eine Läsion mit Verdickung der Arteriolen- und Kapillarwände mit ausgeprägter Endothelschädigung, subendothelialer Ansammlung von Proteinen und Zellresten sowie Obstruktion der Gefäßlumina durch Fibrin und Thromben (25). Es wird davon ausgegangen, dass die Ätiologie der Post-BMT-TMA multifaktoriell ist (25). Immunsuppressiva, systemische Virusinfektionen und Graft vs. Host Erkrankung werden mit der TMA in Verbindung gebracht (25). Die Bedeutung der Aktivierung des Komplementsystems bei der TMA nach einer Knochenmarkstransplantation wird ebenfalls diskutiert (25). Die Niere ist üblicherweise das von dieser Krankheit am stärksten betroffenen Organ (25).

1.4.11) Lupus-Nephritis

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch Multiorganmanifestationen gekennzeichnet ist (26). Bis zu 70% der Kinder mit SLE entwickeln dabei eine Lupus-Nephritis (26). Die Entstehung eines SLE wird durch genetische Disposition, immunstimulierende Effekte einer Virusinfektion und weibliche Geschlechtshormone begünstigt (27). Symptome des SLE sind beispielsweise ein Schmetterlingserythem, Arthritis, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und eine Nierenschädigung (27). Im Zuge der Autoimmunerkrankung lagern sich Antikörper als Immunkomplexe in den betroffenen Endorganen (bspw. Glomerula) ab oder binden direkt an entsprechende Antigene (27). Die Diagnose der Lupus-Nephritis wird mittels Nierenbiopsie gestellt (26). Bei 10 bis 20% der Patient*innen kann es innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung noch immer zum Fortschreiten der Nierenerkrankung bis hin zum terminalen Nierenversagen kommen (26).

1.4.12) Rapid progressive Glomerulonephritis

Die rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) im Kindesalter ist eine seltene glomeruläre Nierenerkrankung, die innerhalb von wenigen Tagen und Wochen fulminant voranschreitet (27). Aufgrund unterschiedlicher Pathomechanismen entwickeln sich Läsionen und/oder Nekrosen in den glomerulären Kapillarschlingen. Aufgrund von Rupturen der glomerulären Basalmembranen breiten sich Fibrin und Entzündungsbestandteile im Bowmanschen Raum aus (27). Parietale Epithelzellen proliferieren, Makrophagen und Fibrin strömen in das Kapsellumen ein (27). Durch diese extrakapilläre Proliferationen wird der Bowmansche Raum eingeengt und die Läsionen imponieren histopathologisch als Halbmonde (27). Leitsymptome der RPGN sind eine glomeruläre Hämaturie, eine Proteinurie, ein nephritisches Sediment, vielfach eine Oligurie und ein rascher Abfall der GFR (27). Da es sich bei der RPGN um eine Systemerkrankung handelt, kommen extrarenale Symptome wie Gelenkschmerzen, Hautbeteiligung oder pulmonale Beschwerden gehäuft vor (27). Die Therapie unterscheidet sich je nach Grunderkrankung der RPGN (27). Die beiden wichtigsten Bausteine sind die immunsuppressive Therapie und die Supportivtherapie mittels ACE Hemmer oder AT1 Rezeptorblocker (27). Die RPGN stellt eine schwere Erkrankung dar, welche unbehandelt häufig zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen führt (27).

1.4.13) Kongenitales nephrotisches Syndrom

Das kongenitale nephrotische Syndrom (CNS) ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch Proteinurie, Hypoalbuminämie und Ödeme gekennzeichnet ist und bereits beim Fetus oder in den ersten drei Lebensmonaten auftritt (28). Die Hauptursache für CNS sind genetische Defekte in den Podozyten (28). Die Behandlung von CNS ist sehr komplex, da die Patient*innen zu schweren Komplikationen wie hämodynamischen Störungen, Infektionen, Thrombosen und Wachstumsstörungen neigen (28). Sie entwickeln üblicherweise früh ein terminales Nierenversagen (28).

1.4.14) Diffuse mesangiale Sklerose

Das idiopathische steroidresistente nephrotische Syndrom (SRNS) im Kindesalter ist am häufigsten durch eine fokale segmentale Glomerulosklerose aber auch durch andere histologische Läsionen, wie z. B. diffuse mesangiale Sklerose (DMS), gekennzeichnet (29). Es gibt eine Vielzahl genetischer Ursachen für SRNS, eine davon ist eine *WT1*-Mutation (29). Das *WT1*-Gen spielt eine zentrale Rolle bei der frühen Entwicklung der Urogenitalorgane und der Nieren (29). Bei weitem nicht alle Patient*innen zeigen alle Symptome der klassischen syndromalen Beschreibungen, die mit einer *WT1*-Mutation einhergehen: Das Denys-Drash-Syndrom, das bei Patient*innen mit Missense-Mutationen beschrieben wird, umfasst DMS mit SRNS, das schnell zu einem terminalen Nierenversagen führt, eine XY-assoziierte Störung in der Geschlechtsentwicklung und ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Wilms-Tumors (29).

1.5) Dialyse

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) kann in fünf Stadien eingeteilt werden (5). Ab einem CKD Stadium 5 nach KDIGO ist eine Nierenersatztherapie indiziert (5).

Prinzipiell kann eine Dialysebehandlung unabhängig vom Alter durchgeführt werden und kann, wenn notwendig, bereits direkt postnatal eingesetzt werden (30). Diese Nierenersatztherapie ist als Überbrückung bis zur Nierentransplantation von großer Bedeutung (30). Viele der Patient*innen sind für eine NTX zu klein oder müssen auf eine passende Spenderniere warten (30). Die Dialysebehandlung ist somit eine lebenserhaltende Maßnahme bei terminalem Nierenversagen (30). Es gibt die Möglichkeit der Hämodialyse (HD) und der Peritonealdialyse (PD) (30). Um die richtige Wahl treffen zu können, müssen die verfahrensspezifischen Vor- und Nachteile abgewogen und die patientenspezifischen Voraussetzungen berücksichtigt werden (30). Wird eine NTX ohne vorherige Dialyse durchgeführt, spricht man von einer präemptiven NTX (30). Bei Möglichkeit sollte die NTX der chronischen Dialysetherapie vorgezogen werden (8). Gründe dafür gibt es viele: Zum einen können durch eine erfolgreiche NTX Komplikationen der Urämie und der Dialysetherapie vermieden werden (8). Dadurch können sowohl Überlebenszeit als auch Lebensqualität verbessert werden (8). Weiters sind eine definierte Trinkmenge und diätische Einschränkungen wie unter Dialysetherapie nicht notwendig (8). Auch Wachstum und Pubertätsentwicklung verlaufen durch Beseitigung der Urämie ungestörter (8).

1.6) Grundlagen der Nierentransplantation

1.6.1) Nierentransplantation

Um eine Nierentransplantation bei Kindern erfolgreich durchführen zu können, sind die sorgfältige präoperative Vorbereitung sowie operative Expertise, perioperatives Management und die postoperative Nachsorge von größter Bedeutung (30).

Eine Besonderheit der NTX ist, dass die nicht mehr funktionstüchtigen Nieren üblicherweise in situ belassen wird und die Transplantationsniere an einer anderen Stelle implantiert wird (30). Die Nephrektomie der nativen Nieren erfolgt nur aus bestimmten Gründen (30). Indikationen für eine Nephrektomie sind beispielsweise chronische Pyelonephritis, Urolithiasis, Hydronephrose oder Refluxnephropathie, da unter Immunsuppression ein erhöhtes Infektionsrisiko zu erwarten ist (30). Weiters kann eine Nephrektomie bei großen polyzystischen Nieren, schwerer Proteinurie oder renalem Hypertonus erforderlich sein (30).

Bei der Akzeptanz des Spenderorgans ist es wichtig, auf die Größenverhältnisse zwischen Spender und Empfänger zu achten (30). Ein sehr großes Spenderorgan kann bei kleinen Patient*innen zu räumlichen Problemen im Abdomen, zur starken Volumenbelastung des kindlichen Kreislaufes oder Perfusionsproblemen des Transplantats führen (30). Aus diesem Grund wird versucht, Spender und Empfänger alters- und größenmäßig nach dem „Young for young“ Konzept in Übereinstimmung zu bringen (30). Eine 2007 publizierte Studie von Pape, Ehrich und Offner stellt dar, warum "Young for young" das beste Zuteilungssystem für Kinder ist (31). Erfolgt die Zuteilung einer primär altersentsprechenden Niere an Kinder, führt dies zu folgenden Ergebnissen: Höhere langfristige GFR und ein längeres Überleben des Transplantats und damit einhergehender geringerer Dialysebedarf; eine bessere psychosoziale Rehabilitation, Wachstum und Entwicklung der Kinder und nicht zuletzt eine wahrscheinliche Vergrößerung des Spenderpools (31).

1.6.2) Präoperative Vorbereitung

Zur präoperativen Vorbereitung gehört die Abklärung relevanter Komorbiditäten wie Gefäßthrombosen, urämische Kardiomyopathie, Thrombophilie-Risikofaktoren, sowie spezieller anatomischer Varianten/Fehlbildungen (30). Dabei wird besonders auf die räumliche, abdominelle Situation, den arteriellen und venösen Gefäßstatus und die Blasenfunktion geachtet (30).

Folgende präoperative Vorbereitung findet an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz statt: Immunologisch sind die AB0-Blutgruppe, HLA-Typisierung und Panel-reaktive Antikörper abzunehmen. Untersuchungen des Hals-Nasen-Ohren Bereiches, der Augen und des Herzens finden ebenfalls vor Transplantation statt. Zur wesentlichen apparativen Diagnostik zählen das Thoraxröntgen, die Echokardiographie, die Elektrokardiografie und die Sonografie der Halsgefäße (Venae subclaviae, Venae jugularis internaee) für die Anlage eines zentralen Venenkatheters (30). Auch die sonografische Darstellung der abdominalen Gefäße und des Harntraktes sind wichtig, weil Hydronephrosen, Megaureteren, polyzystische Nieren, Urolithiasis oder auch potenzielle Infektionsherde erkannt werden können (30). Ein Miktionszystourethrogramm dient vor allem zum Nachweis oder Ausschluss eines VUR (30). Ein Reflux ist mit einem erhöhten Risiko einer Infektion des oberen Harntraktes assoziiert und kann bei ausbleibender Korrektur zu einem Transplantatverlust durch Infektionen führen (30). Eine TOF (Time of flight)-MR-Angiografie mit Darstellung der arteriellen und venösen Gefäße erfolgt ohne Notwendigkeit eines Kontrastmittels vor NTX. Die vor der Operation durchgeführte Labordiagnostik sollte eine Blutbild, die Gerinnung und aktuelle Laborwerte wie Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Leberfunktion, Lipide, Phosphat, Parathormon, Eisenstatus, Immunglobuline, Komplementfaktoren (C3, C4), eine Blutzuckerbestimmung und HbA1c enthalten. Weiters sind Blutgasanalyse, serologischer Status sowie Urinstatus, Urinmenge und Urinkultur essenziell. Nach Einlangen des negativen Cross-Match-Befundes wird die Immunsuppression begonnen. Der präoperativen Vorbereitung folgt die inhalative (ih.) oder intravenöse (iv.) Narkoseeinleitung.

1.6.3) Intraoperatives Monitoring

Zum Routinemonitoring des Universitätsklinikums Graz gehört die Überwachung von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, CO₂ Partialdruck, HKT und Körpertemperatur. Eine EKG-Überwachung und BGA werden durchgeführt. Bei allen Patient*innen wird eine arterielle Blutdruckmessung etabliert. Ein zentraler Venenkatheter wird für die hämodynamische Überwachung zur ZVD-Messung und Medikamentenverabreichung gelegt (30). Weiters erfolgt die Anlage eines Blasenkatheters auch für die Messung des Harnvolumens bei noch bestehender Eigendiurese. Seit einigen Jahren wird zudem die Schlagvolumenvariation (SVV) als Hinweis auf das HZV ermittelt.

1.6.4) Operativer Verlauf

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz werden NTX ab einem Körpergewicht von 10kg durchgeführt. Die Spenderniere wird dafür extraperitoneal implantiert. Die arterielle Anastomose wird bei erwachsenen Empfängern meist tief iliacal, das bedeutet End-zu-Seit an die A. iliaca externa, angelegt. Bei Kindern ist die A. iliaca externa oftmals zu zart kalibriert, wodurch die Anastomose häufiger an die A. iliaca communis oder aortal erfolgt. Die venöse Anastomose erfolgt zumeist mit der V. iliaca communis. Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass die Anastomose des Harnleiters mit der Eigenblase immer die sinnvollste Lösung ist (30). In manchen Fällen ist die Harnblase aber zu klein oder in ihrer Funktion beeinträchtigt, sodass die Anlage eines Ureterostomas nötig sein kann. Weiters ist es wichtig, die Durchblutung des Transplantats bereits intraoperativ zu messen, sowie unmittelbar nach Bauchdeckenverschluss mittels Dopplersonografie zu überprüfen (30). Somit können arterielle und venöse Gefäßabknickungen, Gefäßkompressionen, Thrombosen oder eine Organkompression rasch erkannt werden (30). Diese Komplikationen erfordern eine sofortige chirurgische Revision, da es sonst zum Organverlust kommen kann.

1.6.5) Perioperatives Management

Zum perioperativen Management zählen die unmittelbare Operationsvorbereitung, die Optimierung der intraoperativen Kreislaufverhältnisse, Flüssigkeitsbilanzierungen und das frühzeitige Erkennen von Komplikationen (30).

Bezüglich der perioperativen Flüssigkeitstherapie gibt es unterschiedliche, länderspezifische Richtwerte, jedoch keine einheitlichen Leitlinien. Sowohl im Beobachtungszeitraum 29.03.2005 bis 01.03.2022 als auch aktuell werden am Universitätsklinikum in Graz ein ZVD über 6mmHg, ein HKT zwischen 30 und 35% und ein KOD im Normbereich angestrebt. Die Blutdruckzielwerte werden dem Alter des Kindes angepasst (30). Die Aufrechterhaltung des altersabhängigen Blutdruckes erfolgt primär über die Volumentherapie (30), Katecholamine werden nur in niedriger Dosierung und bei akuten Blutdruckproblemen verabreicht. Dopamin wurde in Graz bis 2006 verwendet. Als Basis werden Kristalloide Lösungen unter ständiger Kalium-Kontrolle verabreicht. Es wird davon ausgegangen, dass im Rahmen der Operation ein Albuminverlust von durchschnittlich 0,6 – 1 g/kgKG auftritt (30). Um den KOD aufrecht zu halten, wird Humanalbumin (HA) verwendet. Um den HKT zwischen 30 und 35% einzustellen, werden gegebenenfalls Erythrozyten-Konzentrate verabreicht. Alle Kinder erhalten Mannit vor Öffnen der Anastomosen. Laut Schröder et al. sollte Mannit vor Anastomosenöffnung verabreicht werden, da dies die initiale Diurese steigert, freie Radikale abfängt und zur Aufrechterhaltung des tubulären Flusses über osmotische Effekte beiträgt (30). In der perioperativen Versorgung ist das frühzeitige Erkennen von Komplikationen sehr wichtig (30). Das Öffnen der venösen und arteriellen Anastomosen ist eine kritische Situation, da es hierbei zum Einspülen von Perfusionslösung und Metaboliten aus dem Transplantat in die Zirkulation des Empfängers kommt. Zusätzlich kommt es zu einem Blutverlust an das Transplantat. Ein Blutverlust aus dem Transplantat und/oder Anastomosen kann ebenfalls erfolgen. Weiters können eine Hyperkaliämie und eine Azidose auftreten. Besonders bei kleinen Empfängern, die ein großes Spenderorgan erhalten, ist nach Öffnen der Anastomosen mit einem Abfall des Blutdruckes und des ZVD zu rechnen (30). Um hier gegenzusteuern zu können, werden Volumen-Bolusgaben bereitgestellt.

1.6.6) Postoperative Nachsorge

Zur postoperativen Nachsorge gehören die Überwachung der Transplantatfunktion, die Weiterführung der Immunsuppression und die Flüssigkeitsbilanzierung (30).

Nach der Operation kommen die nierentransplantierten Kinder und Jugendliche zur Überwachung auf die Intensivstation (30). Bei nicht vorhandener Transplantatdiurese wird sofort eine Ultraschalluntersuchung wiederholt, um eine weiterhin adäquate TX-Perfusion nachweisen zu können (30). Sollte die Extubation noch nicht im OP erfolgt sein, wird die möglichst rasche Extubation angestrebt (30). Zu den postoperativen hämodynamischen Zielparametern am Universitätsklinikum in Graz gehören weiterhin ein ZVD ≥ 6 mmHg, ein HKT $> 30\%$ und ein Standardbikarbonat >20 mmol/l. Die Blutdruck-Zielwerte werden intraoperativ unter Sicht der Transplantatperfusion festgelegt. Weiters werden Diurese, Elektrolyte und der Serumkreatinin-Verlauf überwacht.

1.6.7) Prognose

Die Transplantatprognose bei Kindern hat sich über die Jahre verbessert, sowohl bei Lebend- als auch bei Verstorbemenspenden (32). NTX bei Kindern bis zu fünf Jahren haben die deutlichsten Verbesserungen gezeigt (32). Heutzutage haben Jugendliche weiterhin die schlechteste Transplantatüberlebensrate von allen pädiatrischen Altersgruppen (32). Für dieses Ergebnis werden viele Gründe vermutet, von denen die schlechte Einhaltung der medikamentösen Therapie ein Hauptfaktor sein dürfte (32). Obwohl gerade Infektionen und bestimmte Tumoren im Kindesalter häufiger auftreten als im Erwachsenenalter, ist bei Kindern die Wahrscheinlichkeit für eine frühe Mortalität sehr gering (32). Schlussendlich kann betont werden, dass junge Kinder die beste Langzeitüberlebensrate für Transplantate aller Altersgruppen haben (32). Mehr als 90% der Lebendtransplantate überleben über 48 Monate (33).

1.6.8) Primärfunktion vs. Nicht-Primärfunktion

Nach Durchführung der NTX gibt es die Möglichkeit der Primärfunktion und der Nicht-Primärfunktion.

Bei einer Primärfunktion setzt im Idealfall die Harnausscheidung des TX noch intraoperativ nach Reperfusion ein. Der Beginn der Diurese kann jedoch auch erst nach Tagen oder Wochen einsetzen.

In meiner Arbeit wird eine Nicht-Primärfunktion dadurch definiert, dass eine Dialysebehandlung auch postoperativ durchgeführt werden muss. Die Nicht-Primärfunktion kann in verzögerte und fehlende TX-Funktion unterteilt werden (34). Mögliche Ursachen für eine Nicht-Primärfunktion können akute Tubulusnekrose, perakute Abstoßung, Gefäßthrombosen, Organkompression in der Transplantatloge, akute Blutung, hämodynamische Instabilität oder Medikamenten-Nebenwirkungen sein.

1.6.9) Immunologische Komplikationen

Eine Transplantatabstoßung ist trotz Behandlung mit Immunsuppressiva möglich.

Es gibt drei Typen der Transplantatabstoßung: Die hyperakute Abstoßung, die wenige Minuten nach der Transplantation auftritt, die akute Abstoßung, die Tage bis Monate nach der Transplantation auftritt, und die chronische Abstoßung, die lange nach der Transplantation auftritt (35).

Die hyperakute Abstoßungsreaktion wird durch bereits vorhandene zirkulierende (präformierte) AK gegen das HLA, die Oberflächenantigene des Spenders und AB0-Antigene verursacht (36). Um das Risiko dieser Abstoßungsreaktion zu senken, wird präoperativ das Screening der HLA-AK und die Cross-Match-Untersuchung durchgeführt (7).

Im Gegensatz zur hyperakuten Abstoßungsreaktion tritt die akute Abstoßungsreaktion häufiger auf (37). Laut Tönshoff liegt die Inzidenz bei Kindern im ersten Jahr nach NTX unter Einsatz moderner Immunsuppressiva bei 15–20% (8). Es kann zwischen einer akuten T-Zell-vermittelten Abstoßung und/oder eine akuten AK-vermittelten (humoralen) Abstoßung unterschieden werden (35). Klinisch präsentiert sich diese durch Anstieg des Blutdruckes, Rückgang der Urinausscheidung, ansteigende Retentionswerte und eine Organschwellung (37). Bei Verdacht auf eine akute Abstoßung ist eine Transplantatbiopsie erforderlich (37). Die akute T-Zell-vermittelte Abstoßung kann zumeist durch eine intensivierete Immunsuppression erfolgreich behandelt werden (37).

Die chronische Transplantatabstoßung ist derzeit die häufigste Ursache des Transplantat-Verlustes (8). Immunologisch kann eine chronische T-Zell-vermittelte Abstoßung und/oder eine chronische Antikörper-vermittelte (humorale) Abstoßung auftreten (38). Bei Verdacht einer chronischen Transplantatreaktion muss ebenfalls eine Nierenbiopsie durchgeführt werden und nach spenderspezifischen AK gesucht werden (8).

1.6.10) Nichtimmunologische Komplikationen

Zu den nichtimmunologischen Komplikationen zählen unter anderem die akute Tubulusnekrose, vaskuläre Komplikationen, Infektionen, Tumoren und arterielle Hypertonie (8).

Die akute Tubulusnekrose tritt bereits in der Frühphase nach NTX auf (8). Es gibt hier einige Faktoren, die das Auftreten einer akuten tubulären Nekrose begünstigen (8). Dazu zählen eine lange kalte Ischämiezeit (>24h), lange warme Ischämiezeit, intraoperativ hypotensive Perioden, Hypovolämie und chirurgische Komplikationen (8).

Risikofaktoren für Gefäßverschlüsse sind Alter des Transplantatspenders oder -empfängers unter 6 Jahren, vaskuläre Besonderheiten beim Spender oder Empfänger, eine vorbestehende Thrombophilie des Empfängers und eine reduzierte Transplantatperfusion (8). Als eine mögliche Prophylaxe der Transplantatvenenthrombose dient hier die risikoadaptierte Antikoagulation (8). Warnsignale für diese Komplikation sind eine neu auftretende Makrohämaturie und/oder plötzliche Anurie (8). Sollte sich in der dopplersonografischen Untersuchung ein Verschluss einer Anastomose darstellen, muss sofort eine operative Revision erfolgen (8).

Virale Infektionen stellen eine große Herausforderung für das klinische Management nach einer Nierentransplantation dar (32). Es wird ein Zusammenhang zwischen den heutzutage wirksameren immunsuppressiven Therapien und den ansteigenden viralen Infekten nach NTX vermutet (32). CMV, EBV und das BK-Virus infizieren Menschen typischerweise in der frühen Lebensphase, wenn sie immunkompetent sind (32). Sie verursachen leichte Erkrankungen, hinterlassen aber einen Pool latenter Viren (32). Da Nieren, die Kindern transplantiert werden, in der Regel von erwachsenen Spendern stammen, besteht ein erhöhtes Risiko, dass eine Niere von einem seropositiven Spender (mit latentem Virus) in einen seronegativen Empfänger transplantiert wird (32). Daher haben Kinder im Vergleich zu Erwachsenen ein höheres relatives Risiko für schwere Erkrankungen durch das CMV, EBV oder BK-Virus (32). Infolgedessen müssen die Empfänger regelmäßig auf Virusinfektionen gescreent werden und erhalten bei CMV-Risikokonstellation eine antivirale Prophylaxe (32). Bei Infektion muss gegebenenfalls auch die Immunsuppression adaptiert werden (32).

Die Sepsis stellt bei NTX-Patient*innen eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität dar (39). Der rasche Nachweis des spezifischen Erregers, ein intensives Management (z.B. Adaption der Immunsuppression) und die Vermeidung potenzieller Risikofaktoren (z.B. ZVK, Harnkatheter) sind essentiell (39).

Pädiatrische Patient*innen haben nach einer Organtransplantation ein deutlich höheres Risiko an malignen Tumoren zu erkranken als die Normalbevölkerung (40). Dies ist zum Teil auf die zur Aufrechterhaltung der Transplantatfunktion erforderlichen Immunsuppression zurückzuführen (40). Die häufigsten malignen Komplikationen bei Kindern sind Posttransplantat-lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD), die häufig im Zusammenhang mit einer EBV-Infektion auftreten (40). Die Inzidenz der PTLD hängt von der Art des transplantierten Organs, der jeweiligen Intensität der Immunsuppression und dem viralen Status des Spenders und Empfängers vor der Transplantation ab (40). Ohne EBV-Screening ist die frühzeitige Diagnose einer PTLD häufig durch die unspezifische Symptomatik erschwert (40). Die PTLD ist für einen Teil der Morbidität und Mortalität nach der Transplantation verantwortlich (40). Besonders bei Kindern ist das Risiko einer malignen Erkrankung unter Immunsuppression aufgrund der langen Lebenserwartung zu beachten (30).

Die arterielle Hypertonie nach NTX ist ein Risikofaktor für ein beschleunigtes Transplantatversagen und eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (41). Eine verbesserte Behandlung des Bluthochdrucks nach der Transplantation ist wichtig, da sie zu einem verbesserten langfristigen Überleben des Transplantats und der Patient*innen führen kann (41).

1.6.11) Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie hat zum Ziel, eine Abstoßungsreaktion zu verhindern (8). Sie wird auf das Risikoprofil des Patienten/der Patientin zugeschnitten, wird kurz vor NTX begonnen und muss, solange das Transplantat funktioniert, fortgeführt werden (8).

Bei der Immunsuppression wird zwischen der initialen Induktionstherapie und der immunsuppressiven Erhaltungstherapie unterschieden.

Die initiale Induktionstherapie wird zur Vermeidung einer akuten Abstoßungsreaktion eingesetzt (42). Ziel ist es, die frühe immunologische Risikophase abzupuffern (42). Die KDIGO-Leitlinien empfehlen Interleukin-2-Rezeptorantagonisten als erste Wahl und Biologika als Teil der initialen Induktionstherapie bei Nierentransplantatempfängern einzusetzen (42).

Medikamente, die zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie eingesetzt werden, sind vorwiegend Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin A), Mycophenolat-Mofetil, mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) und Glukokortikoide (8). Die Erhaltungstherapie besteht aus mehreren Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (8). Somit können die einzelnen Substanzen in niedriger Dosierung verabreicht werden, was wiederum zur Minimierung der Nebenwirkungen führt (8).

1.7) Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es zu erkennen, wie die perioperative Versorgung mit der Primärfunktion in Zusammenhang steht. Hierfür wurden in dieser Studie retrospektive Daten bezüglich perioperativer Kreislaufsituation und Volumenmanagement in Bezug zum postoperativen Ausgang gestellt.

Mit den Erkenntnissen aus der Datenanalyse und der zusätzlichen Literaturrecherche soll die perioperative Versorgung weiter verbessert werden, um möglichst oft eine Primärfunktion zu erreichen. Wird eine Primärfunktion erreicht, kann ein weiterer Dialysebedarf verhindert und die Gesamtprognose verbessert werden.

2) Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von Kindern und Jugendlichen mit NTX an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz im Zeitraum 29.03.2005 bis 01.03.2022 systematisch erfasst und ausgewertet.

Einschlusskriterien waren sowohl Lebendspenden als auch Verstorbemenspenden. Präemptive Transplantationen und Transplantationen nach chronischer Dialyse wurden gleichermaßen in der Studie berücksichtigt. Die Patient*innen waren bei den Nierentransplantationen zwischen 1 und 19 Jahre alt. Das Kollektiv umfasste sowohl männliche als auch weibliche Patient*innen. Begleiterkrankungen wurden in der Studie miterfasst.

Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert aus den Ambulanzkarten, Krankengeschichten, OP-Protokollen, Narkose-Protokollen und zum Teil direkt aus dem Medocs-System. Alle erfassten Auswertungsparameter befinden sich im Anhang im Erhebungsbogen (Case Report Form). Für die Auswertung der erfassten Daten wurde das Programm MS Excel verwendet. Alle statistischen Analysen und Tests wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt.

Vor dem Arbeiten mit Patientendaten wurde die Durchführung der Studie durch eine lokale Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft (Ethikvotum EK-Nummer: 34-285 ex 21/22).

3) Ergebnisse

3.1) Beschreibung der Studienpopulation: Gesamtkollektiv

Insgesamt konnten 47 Patient*innen in die retrospektive Studie aufgenommen werden.

Tabelle 1 Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	
Alter bei NTX (a)	7,7 [1,1-19,2]
Geschlecht männlich	55,3% (26/47)
Geschlecht weiblich	44,7% (21/47)
Gewicht (kg)	18 [10-60,6]
Größe (cm)	109 [78-172,5]
LD	13% (6/47)
DD	87% (41/47)
Spenderalter <18 a	51% (24/47)
Spenderalter >18 a	49% (23/47)
OSK	53% (25/47)
SMK	45% (21/47)
<i>en bloc</i>	2% (1/47)
präemptiv	13% (6/47)
HD	55% (26/47)
PD	32% (15/47)
Restdiurese (mL/d)	200 [0-4000]
Hb (g/dL)	11,5 (±1,61)
Narkose ih.	79% (37/47)
Narkose iv.	17% (8/47)
Narkoseart (k.A.)	4% (2/47)
Anastomose aortal	47% (22/47)
Anastomose iliacal	53% (25/47)
Dialyse nach NTX	11% (5/47)
Keine Dialyse nach NTX	89% (42/47)

Normalverteilung²: Mittelwert (± SD); Nicht normalverteilt³: Median [Range]

² Normalverteilung wenn p Wert >0,05 (Kolmogorov-Smirnov Test)

³ Nicht normalverteilt wenn p Wert <0,05 (Kolmogorov-Smirnov Test)

Patientendaten: Geschlechterverteilung, Alter, Gewicht, Größe bei Transplantation

An der Studie nahmen 44,7% (21/47) Mädchen und 55,3% (26/47) Jungen teil.

Die Patient*innen waren bei Transplantation im Median 7,7 [1,1-19,2] Jahre alt.

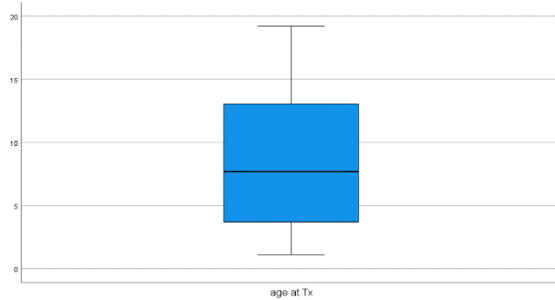


Abbildung 1 Alter der Patient*innen in a

Das Körpergewicht lag im Median bei 18 [10-60,6] kg.

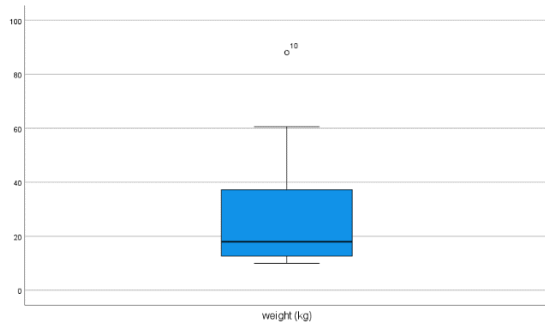


Abbildung 2 Körpergewicht der Patient*innen in kg

Die Größe der Patient*innen lag im Median bei 109 [78-172,5] cm.

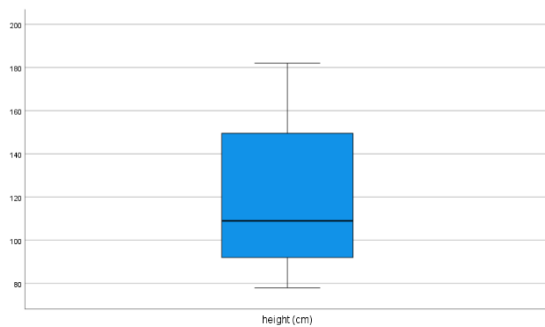


Abbildung 3 Größe der Patient*innen in cm

Spenderdaten: Spendeart, Spenderalter, Over Sized Kidney

Es erfolgten 13% (6/47) Lebendspenden und 87% (41/47) Verstorbenenspenden.

Das Spenderalter betrug zwischen 0 und 46 Jahren. 51% (24/47) der Spender waren unter 18 Jahre, 49% (23/47) der Spender waren über 18 Jahre alt.

Over Sized Kidney (OSK): Basierend auf dem Alter der Patient*innen und der Länge der Spenderniere, wurden die Patient*innen als Empfänger einer OSK eingestuft, wenn die Spendernierenlänge die 95. Perzentile (43) für normale Nieren für das Alter des Empfängers überschritt (44). Das Gegenteil dazu ist die Size-matched kidney (SMK) (44).

In meiner Auswertung erhielten 53% (25/47) der Patient*innen eine OSK, 45% (21/47) eine SMK und 2% (1/47) *en bloc* Nieren.

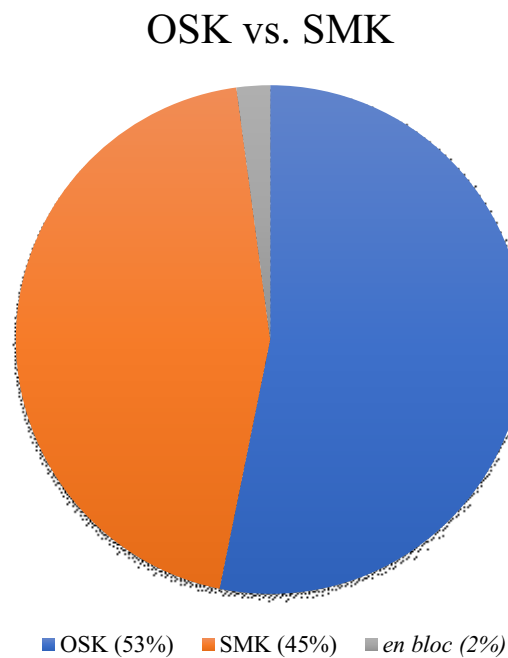


Abbildung 4 OSK vs. SMK

Präoperative Daten: Dialyse, Restdiurese, Hb

Bei 13% (6/47) der Kinder wurde eine präemptive Transplantation durchgeführt. 41 Kinder wurden vor der OP dialysiert, wobei 55% (26/47) eine Hämodialyse und 32% (15/47) eine Peritonealdialyse erhielten.

Die Restdiurese lag im Median bei 200 [0-4000] mL/d.

Der Hb war im Mittel 11,5 ($\pm 1,61$) g/dL.

Perioperatives Management: Narkoseart, Anastomose

79% (37/47) der Patient*innen erhielten eine inhalative, 17% (8/47) der Patient*innen eine intravenöse Narkose. Von 4% (2/47) der Patient*innen gab es keine Angabe bezüglich der Narkoseart.

Bei 47% (22/47) der Patient*innen wurde eine aortale Anastomose angelegt, 53% (25/47) der Patient*innen wurden iliacal anastomosiert.

Postoperatives Management: Dialyse

89% (42/47) der Patient*innen benötigten keine postoperative Dialyse, 11% (5/47) der Patient*innen wurden nach NTX dialysiert.

Renale Grunderkrankungen:

Im folgenden Diagramm sind die renalen Grunderkrankungen der 47 Patient*innen dargestellt.

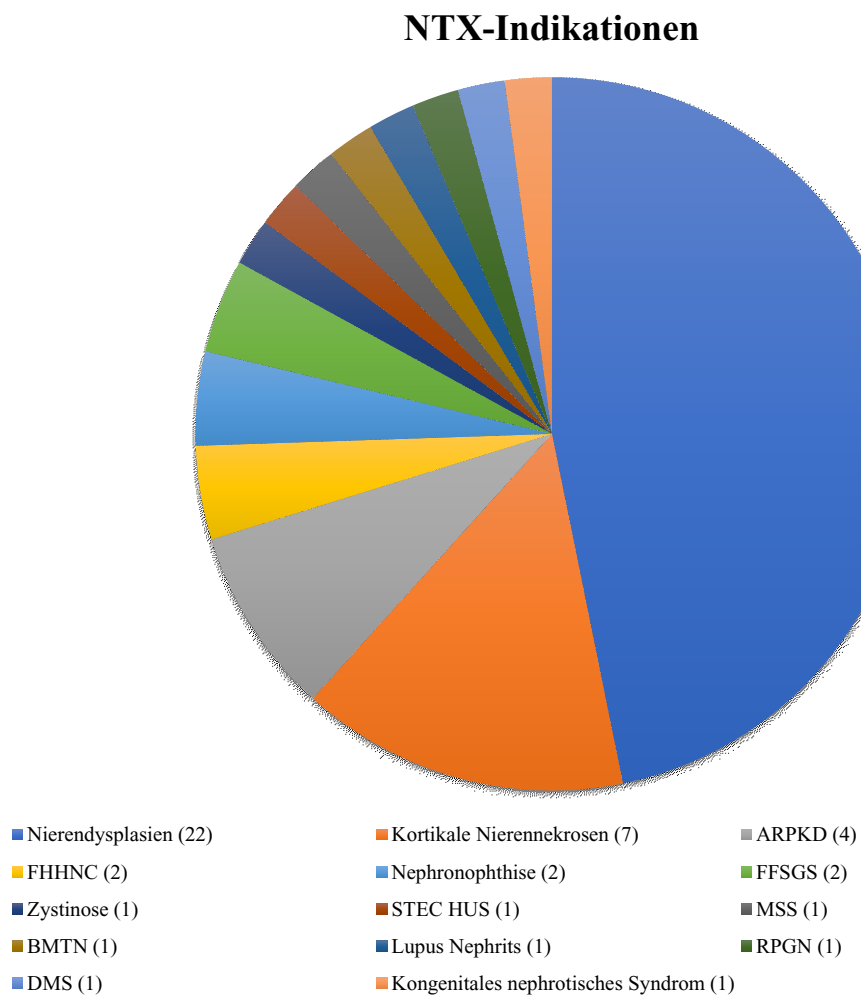


Abbildung 5 Diagramm Renale Grunderkrankungen

3.2) Gegenüberstellung Patient*innen mit Primärfunktion (Vergleichsgruppe) und Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe)

Bei dieser retrospektiven Studienanalyse wurden eine Vergleichsgruppe und eine Fallgruppe gegenübergestellt.

Die Vergleichsgruppe beinhaltet jene Patient*innen, welche eine Primärfunktion des Spenderorganes hatten. Bei 89% (42/47) der Patient*innen zeigte sich eine Primärfunktion mit Harnausscheidung nach NTX.

In der Fallgruppe befinden sich Patient*innen mit Nicht-Primärfunktion, wo es zu einer verzögerten oder fehlenden Harnausscheidung nach NTX gekommen war. Bei 11% (5/47) war aufgrund der Nicht-Primärfunktion eine postoperative Dialyse notwendig. Bei diesen Patient*innen trat entweder eine verzögerte oder fehlende Transplantatfunktion auf.

3.2.1) Primärfunktion (Vergleichsgruppe) vs. Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe)

In folgender Tabelle werden die Parameter der Vergleichsgruppe mit der Fallgruppe (Pat. 1-5) verglichen:

Tabelle 2 Transplantatfunktion: Primärfunktion (Vergleichsgruppe) vs. Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe)

	Vergleichsgruppe	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5
Alter bei NTX (a)	7,7 [1,1-19,2]	1,6	3,8	6,3	16	8,3
OSK (J/N)	J 21/42 (50%)	<i>en bloc</i>	J	J	J	J
Restdiurese (mL/d)	225 [0-4000]	0	0	0	3000	300
präemptiv (J/N)	J 6/42 (14%)	N	N	N	N	N
LD (J/N)	J 6/42 (14%)	N	N	N	N	N
CIT (h)	15,2 [1-23,1]	18,3	21	25	13,4	24,7
Arterielle Anastomosen aortal (J/N)	J 19/42 (45%)	J	J	N	N	J
HA bis Rep (g/kgKG)	0,69 (±0,56)	0	1	0,3	0,6	0
EK bis Rep/kgKG (mL/kgKG)	9,77 (±7,05)	0	7,4	0	0	17,4
Volumen Gesamt bis Rep (mL/kgKG)*	61,13 (±21,02)	69	45	64	42	k.A.
Volumsexpansion bis Rep (mL/kgKG)**	38,61 (±17,81)	51	2	36	19	k.A.
MAP 15 Min vor Rep (mmHg)	72,33 (±14,44)	77	75	99	85	77
ZVD 15 Min vor Rep (mmHg)	15,41 (±5,53)	12	k.A.	k.A.	k.A.	15
Hb vor Rep (g/dL)	10,8 (±1,22)	12,8	9,6	9,7	10,7	9
KOD vor Rep (mmHg)***	19,99 (±2,47)	21,2	21,1	21,66	17	19
min SBP innerhalb 15 Min nach Rep (mmHg)	91,15 (±20,5)	95	95	117	115	80

Normalverteilung: Mittelwert (±SD); Nicht normalverteilt: Median [Range]

*Volumen Gesamt bis Rep (mL/kgKG): [Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) bis Rep (mL) + EK bis Rep (mL)]

**Volumsexpansion bis Rep (mL/kgKG): [Volumen Gesamt bis Rep (mL) - Basisbedarf bis Rep (mL/kgKG/h)]

***KOD Umrechnungsformel: COPAlbumin=[Alb]*0,5728 (45)

In den folgenden Fallberichten werden jene fünf Nierentransplantationen genauer beschrieben, bei welchen es primär zu einer verzögerten oder fehlenden Organfunktion gekommen war.

Fallbericht 1

Beim Patienten des ersten Fallberichtes lag die Grunderkrankung ARPKD vor, die bereits zu einem Oligohydramnion geführt hatte. Aufgrund des postnatal rapid fortschreitenden Nierenwachstums mit Lungenkompression und Beatmungspflichtigkeit wurde eine sequenzielle, bilaterale Nephrektomie erforderlich. Die linke Niere wurde am 8. Lebenstag, die rechte Niere am 14. Lebenstag entfernt. Die anschließende Nierenersatztherapie erfolgte mittels Hämodialyse. Der Patient erhielt im Alter von 18 Monaten, mit einer Körpergröße von 78cm und einem Körpergewicht von 10kg *en bloc* Säuglingsnieren. Die Spendergefäße wurden an Aorta und V. Cava inferior angeschlossen. Die CIT betrug 18h. Bereits intraoperativ erfolgte eine Revision der Venenanastomose aufgrund insuffizienter Organperfusion. Nach Revision und nochmaliger Inspektion der Venenanastomose wurden die *en bloc* Nieren in situ belassen, obwohl weiterhin keine zufriedenstellende Organperfusion sichtbar war. Postoperativ blieb der Patient anurisch, die Hämodialyse wurde weitergeführt. In mehrmaligen Sonografien konnte weiterhin keine Perfusion der transplantierten Nieren festgestellt werden und das *en bloc* Präparat musste aufgrund Nicht-Primärfunktion nach einer Woche explantiert werden. Makroskopisch konnte festgestellt werden, dass sämtliche Blutgefäße des Transplantates durch Thrombosen verschlossen waren, welche zu einer Nekrose von Nieren inklusive Harnleiter geführt hatte. Histologisch zeigte sich kein Hinweis auf Abstoßung. Zur Immunsuppression wurden präoperativ Basiliximab, intra- und postoperativ Steroide und postoperativ Tacrolimus verabreicht. Mycophenolat-Mofetil wurde nicht angewendet.

In diesem Fall konnte als Ursache der Nichtfunktion eine intraoperative Thrombose festgestellt werden.

Fallbericht 2

Im Fallbericht 2 handelt es sich um den gleichen Patienten wie bei Fallbericht 1.

Der Patient kam zwei Jahre später, im Alter von 3,8 Jahren, mit einem Körpergewicht von 13,5kg und einer Körpergröße von 93cm, zur zweiten NTX. Beim Spenderorgan handelte es sich um eine Verstorbeneniere eines 26-jährigen Spenders. Mit einer Nierenlänge von 12,4cm war die Nierenspende als OSK zu werten. Die Transplantatarterie wurde an Aorta und die Transplantatvene an V. Cava angeschlossen. Über 4h nach OP Beginn wurden die Anastomosen freigegeben, die CIT betrug 21h. Nach primär adäquater Transplantatperfusion und stabiler Kreislaufsituation (min MAP 72mmHg in den ersten 15Min nach Rep) kam es zu einem verzögerten Blutdruckabfall mit reduzierter Organperfusion. Echokardiographisch fand sich eine schlechte kardiale Füllung bei guter Funktion vor. Unter weitergeführter forcierter Volumen- und Katecholamin-Gabe konnte keine ausreichende Kreislaufstabilisierung und Organperfusion erzielt werden. Nach 3h war der Blutdruck weiterhin bei 57/36mmHg. Daraufhin wurde die Entscheidung getroffen, das Organ zu entnehmen. In diesem Fall war die Volumsexpansion (mL/kgKG) vor Öffnen der Anastomosen mit 2mL/kgKG sehr niedrig gewesen. Bei der pathologischen Untersuchung des Transplantates waren Arterie und Vene offen. Histologisch zeigte sich eine ausgeprägte Stase mit Tubulusnekrosen und kein Hinweis auf Abstoßung. Als Immunsuppressiva wurden präoperativ Basiliximab und intraoperativ Steroide verabreicht.

In diesem Fall kam es nach primär normaler Transplantatperfusion verzögert zu einer schweren Kreislauf-Hypotension mit Minderperfusion des Transplantates. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine insuffiziente Volumsexpansion auch bei stabiler Kreislaufüberwachung und eher hohen Blutdruckwerten direkt nach Reperfusion zum Transplantatversagen beigetragen hat.

Fallbericht 3

Im Fallbericht 3 handelt es sich um den gleichen Patienten wie bei Fallbericht 1 und 2.

Nach mehrjähriger Hämodialyse erfolgt die dritte NTX im Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20,6kg und einer Körpergröße von 109cm. Bei der Verstorbenenspende handelte es sich um die Niere eines 9-jährigen Spenders. Die Nierenlänge betrug 9cm und war somit als OSK zu beurteilen. Die CIT betrug 25h, die Anastomosen wurden iliacaal gesetzt. Die Nierentransplantation konnte komplikationslos durchgeführt werden, die Organperfusion war perioperativ adäquat. Am ersten postoperativen Tag wurde eine Reoperation aufgrund eines perirenaln Hämatoms durchgeführt. Der Patient blieb insgesamt zwei Tage anurisch, später setzte die Diurese ein. Die Dialyse konnte acht Tage nach NTX beendet werden. Sonographisch konnte immer eine adäquate Transplantatperfusion mit offenen arteriellen und venösen Anastomosen dargestellt werden. Der Patient erhielt eine 4fach-Immunsuppression, bestehend aus Basiliximab (präoperativ), Steroiden (intra- und postoperativ), Tacrolimus (postoperativ) und anschließend zusätzlich Mycophenolat-Mofetil. Regelmäßige Medikamenten-Spiegelmessungen ergaben keine Hinweise auf Toxizität. Die Entlassung erfolgt mit einem Serumkreatinin von 0,76mg/dL sechs Wochen nach NTX.

In diesem Fall lag eine CIT von über 24h vor. Im postoperativen Verlauf war die Diurese verzögert, eine Reoperation erfolgte aufgrund eines perirenaln Hämatoms. Das perioperative Management unterschied sich nicht von dem der Patient*innen mit Primärfunktion.

Fallbericht 4

Als renale Grunderkrankung bestand bei dieser Patientin eine beidseitige Nierendysplasie mit VUR und Skelettdysplasie. Eine chronische Hämodialyse war bereits zwei Monate vor NTX begonnen worden, die Restdiurese lag bei 3L/d. Die Patientin wurde mit 16 Jahren, einer Körpergröße von 156cm und einem Körpergewicht von 56,5kg Nierentransplantiert. Es erfolgte die Transplantation der Spenderniere eines verstorbenen 23-jährigen Mannes mit einer Nierenlänge von 12cm (OSK). Die Anastomosen wurden iliacal angelegt, die CIT betrug 12h. Der perioperative Verlauf war komplikationslos. Die Immunsuppression enthielt Basiliximab (präoperativ), Steroide (intra- und postoperativ), Tacrolimus (postoperativ) und Mycophenolat-Mofetil (ab Tag fünf nach OP). Postoperativ sanken die Serumkreatininwerte vorübergehend. Sonographisch zeigten sich vier Tage nach NTX weiterhin offene Anastomosen und ein gut perfundiertes Organ. Die Patientin entwickelte jedoch einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine neurologische Symptomatik mit Tremor und Halluzinationen. Aufgrund dieser Symptomatik und wieder steigender Serumkreatininwerten wurde sieben Tage nach Operation eine Nierenbiopsie durchgeführt, welche eine Tacrolimus-Toxizität zeigte. Daraufhin wurde Tacrolimus primär reduziert und später durch Everolimus ersetzt. Nach Umstellung der Immunsuppression besserte sich die Transplantatfunktion und die Hämodialyse konnte am 20. postoperativen Tag beendet werden. Die Patientin konnte fünf Wochen nach OP mit einem Serumkreatinin von 1,00mg/dL entlassen werden.

In diesem Fall lag klinisch und histologisch eine Tacrolimus-Toxizität vor, nach Umstellung der Immunsuppression normalisierte sich die Transplantatfunktion.

Fallbericht 5

Der Patient war aufgrund von beidseitiger Nierendysplasie bei Urethralklappe bereits seit über vier Jahren an der Peritonealdialyse. Die NTX erfolgt im Alter von 8 Jahren mit einer Körpergröße von 125cm und einem Körpergewicht von 23kg. Die Restdiurese betrug vor der Operation 300mL/d. Die Verstorbenniere, welche eine Nierenlänge von 12cm hatte und somit als OSK geführt wird, stammte von einer 29-jährigen Frau. Das Transplantat wurde mit einer CIT von 25h aortal anastomosiert. Die immunsuppressive Therapie erfolgte präoperativ mit Basiliximab, intra- und postoperativ mit Steroiden und postoperativ mit Ciclosporin. Nach komplikationslos durchgeführter NTX zeigte sich postoperativ eine verzögerte Transplantatfunktion mit Oligurie und weiterer Dialysepflichtigkeit. Sonografisch waren immer offene arterielle und venöse Anastomosen mit entsprechender Perfusion des Organes darstellbar. Aufgrund der verzögerten Transplantatfunktion wurden zwei Nierenbiopsien durchgeführt. Die erste Nierenbiopsie (sieben Tage nach OP) zeigte eine akute Tubulusnekrose ohne Anhalt für eine akute Abstoßungsreaktion. Die zweite Nierenbiopsie (20 Tage nach OP) zeigte weiterhin das Bild einer akuten Tubulusnekrose ohne Hinweise auf Abstoßung oder Ciclosporin A-Toxizität. Die Hämodialyse konnte erst fünf Wochen nach OP beendet werden. Die Entlassung erfolgte nach sechs Wochen mit einem Serumkreatinin von 0,9mg/dL.

Das perioperative Management unterschied sich nicht von dem der Patient*innen mit Primärfunktion. Eine Rücksprache über Eurotransplantat mit dem Transplantationszentrum, zu dem die zweite Niere derselben Spenderin alloziert worden war, ergab, dass das zweite Organ überhaupt nie eine Funktion aufgenommen hatte. In diesem Fall lag eine CIT von über 24h vor. Die Nicht-Primärfunktion der zweiten Niere deutet auf mögliche Probleme bei Organentnahme und -perfusion hin.

3.3) Patient*innen mit Primärfunktion unter Berücksichtigung von OSK und SMK

42 von 47 Patient*innen hatten eine Primärfunktion. Von diesen 42 Patient*innen erhielten 21 eine OSK und 21 eine SMK. In der folgenden Tabelle wird die Vergleichsgruppe (Primärfunktion) nochmals in OSK und SMK geteilt, um sie vergleichen zu können.

Tabelle 3 Primärfunktion: OSK vs. SMK

	Primärfunktion	OSK	SMK
Alter bei NTX (a)	7,7 [1,1-19,2]	8,82 (±5,76)	8,37 (±5,93)
Restdiurese (mL/d)	225 [0-4000]	769,52 (±733,52)	100 [1-4000]
CIT (h)	15,2 [1-23,1]	13,25 (±6,505)	15,8 [1-23,1]
EK bis Rep (mL/kgKG)	9,77 (±7,05)	10,2 (±7,14)	9,34 (±7,11)
Volumsexpansion bis Rep (mL/kgKG)*	38,61 (±17,81)	44,4 (±14,44)	33,19 (±19,35)
MAP 15 Min vor Rep (mmHg)	72,33 (±14,44)	75,75 (±13,08)	68,9 (±15,23)
ZVD 15 Min vor Rep (mmHg)	15,41 (±5,53)	15,13 (±5,79)	15,69 (±5,05)
Hb vor Rep (g/dL)	10,8 (±1,22)	11,01 (±0,98)	10,6 (±1,40)
KOD vor Rep (mmHg)	19,99 (±2,47)	19,855 (±2,65)	20,18 (±2,63)
min SBP innerhalb 15 Min nach Rep (mmHg)	91,15 (±20,5)	92,3 (±19,5)	90 (±21,88)
HA bis Rep (g/kgKG)	0,695 (±0,5602)	0,76 (±0,50)	0,62 (±0,61)

Normalverteilung: Mittelwert (±SD); Nicht normalverteilt: Median [Range]

*Volumsexpansion bis Rep (mL/kgKG): [Volumen Gesamt bis Rep (mL) - Basisbedarf bis Rep (mL/kgKG/h)]

3.4) Gegenüberstellung des postoperativen Sauerstoffbedarfs: Vergleichsgruppe und Fallgruppe

Ein weiterer wichtiger Parameter in dieser retrospektiven Studie ist der postoperative Sauerstoffbedarf. Ist eine längere postoperative Sauerstoffgabe nötig, so kann auf eine Volumenüberbelastung während der Operation geschlossen werden. In dieser Arbeit wird von einem protrahiertem Sauerstoffbedarf gesprochen, wenn eine postoperative Sauerstoffgabe von über 24 Stunden nötig ist.

In die Vergleichsgruppe fallen jene 85% (40/47) der Patient*innen, welche keinen protrahierten Sauerstoffbedarf hatten.

Die Fallgruppe stellen 15% (7/47) der Patient*innen (Pat.1-7) mit protrahiertem Sauerstoffbedarf dar.

In folgender Tabelle wird die Vergleichsgruppe mit der Fallgruppe verglichen:

Tabelle 4 Sauerstoffbedarf >24h, Vergleichsgruppe vs. Fallgruppe

	Vergleichsgruppe	Pat.1	Pat.2	Pat.3	Pat.4	Pat.5	Pat.6	Pat.7
Alter bei NTX (a)	8,35 [1,1-19,2]	1,6	11,9	3,8	7,2	6,3	3,6	1,2
OSK (J/N)	J 21/40 (53%)	<i>en bloc</i>	N	J	N	J	J	J
Restdiurese (mL/d)	300 [0-4000]	0	500	0	50	0	0	200
Volumen Gesamt OP (mL/kgKG)*	76,86 (±23,62)	151	k.A.	166	64	98	93	89
Volumexpansion bis Rep (mL/kgKG)**	37,7 (±17,71)	51	k.A.	2	15	36	47	61
HA (g/kgKG)	0,7 [0-3,5]	1	0,3	1,6	0,9	0	1,7	1
EK Gesamt (mL/kgKG)	12,21 (±8,56)	37	9	32	15	14	12	27
MAP 15 Min vor Rep (mmHg)	73,03 (±14,42)	77	77	75	52	99	84	67
ZVD 15 Min vor Rep (mmHg)	15,06 (±5,23)	12	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	23	18
Hb vor Rep (g/dL)	10,811 (±1,17)	12,8	9,3	9,6	8,3	9,7	11,9	11,5
KOD vor Rep (mmHg)	19,832 (±2,12)	21,2	23,9	21,1	k.A.	21,66	23,37	15,2
min SBP innerhalb 15 Min nach Rep (mmHg)	92,05 (±19,92)	95	60	95	72	117	123	88

Normalverteilung: Mittelwert (±SD); Nicht normalverteilt: Median [Range]

*Volumen Gesamt bis Rep (mL/kgKG): [Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) bis Rep (mL) + EK bis Rep (mL)]

**Volumexpansion bis Rep (mL/kgKG): [Volumen Gesamt bis Rep (mL) - Basisbedarf bis Rep (mL/kgKG/h)]

Bei zwei anephrischen Patient*innen (Pat.1 und Pat.3), welche eine fehlende Transplantatfunktion hatten, war die perioperative Flüssigkeitszufuhr sehr hoch. Pat.1 erhielt eine Gesamtflüssigkeit von 151mL/kgKG, Pat.3 erhielt 166mL/kgKG. Die Vergleichsgruppe erhielt im Mittel eine Gesamtflüssigkeit von 76,86(±23,62)mL/kgKG.

Bei Pat.2 kann keine aussagekräftige Schlussfolgerung für den postoperativen Sauerstoffbedarf gezogen werden, da keine Angaben zum perioperativen Volumen vorliegen und der Patient eine adäquate Restdiurese (500mL/d) und postoperative Diurese (2,1mL/kgKG/h) zeigte.

Bei einem Patienten (Pat.4) lag bereits präoperativ eine syndromale obere Luftwegsproblematik und Hypoventilation mit nächtlicher CPAP-Beatmung vor, wodurch keine repräsentative Aussage bezüglich des postoperativen Sauerstoffbedarfs aufgrund der Gesamtflüssigkeit getroffen werden kann.

In zwei Fällen (Pat.5 und Pat.6) war auch bei anephrischen Patient*innen mit präoperativer HD und fehlender Restdiurese die Flüssigkeitszufuhr überdurchschnittlich. Bei beiden Patient*innen lag die Gesamtflüssigkeit über 90mL/kgKG. Bei Pat.6 war zudem der ZVD (15Min vor Rep) mit 23mmHg sehr hoch. Im Mittel lag der ZVD (15Min vor Rep) bei der Vergleichsgruppe bei 15,06(±5,23)mmHg. Dies deutet auf eine perioperative Flüssigkeitsüberladung hin. Bei Pat.5 gab es keine Angabe zum ZVD.

Bei Pat.7 mit präoperativer PD war die Volumexpansion mit 61mL/kgKG im Vergleich zu Patient*innen mit Primärfunktion, welche im Mittel eine Volumexpansion von 38,6(±17,81)mL/kgKG hatten, erhöht⁴. Zudem hatte der Patient eine geringe Restdiurese (200mL/d), wodurch die erhöhte Flüssigkeitszufuhr auch nicht effizient ausgeschieden werden konnte. Die Vergleichsgruppe hatte im Median eine Restdiurese von 300[1-4000]mL/d.

⁴ Siehe Tabelle 2 „Transplantatfunktion: Primärfunktion (Vergleichsgruppe) vs. Nicht-Primärfunktion (Fallgruppe)“

4) Diskussion

Da sich nach ausführlicher Literaturrecherche herausstellte, dass es keine evidenzbasierten Daten bezüglich des perioperativen Managements bei NTX im Kindesalter gibt, ergab sich die Fragestellung für meine Diplomarbeit. Die Literatur kam zu unterschiedlichen Ergebnissen, sodass bisher keine Richtlinie für die Versorgung von Kindern und Jugendlichen erstellt werden konnte. Als Richtwert für die intraoperative Flüssigkeitstherapie berichten beispielsweise Pape et al. von einer intraoperativen Volumentherapie von 300mL/m²/h um einen ZVD von 7-10mmHg zu erreichen (46). Bei 12% der Kinder und Jugendlichen kam es zu einer Nicht-Primärfunktion der Transplantatniere (46). Es wird angemerkt, dass all diese Patient*innen eine Verstorbenenspende erhielten (46).

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie befasste ich mich mit 47 durchgeführten NTX bei Kindern und Jugendlichen. Von den insgesamt 47 Nierentransplantationen zeigten 42 (89%) eine Primärfunktion. Die Volumsexpansion bis zur Transplantatperfusion lag bei Primärfunktion bei 38,61(±17,81)mL/kgKG. Von dieser Gruppe erhielten Patient*innen mit OSK eine Volumsexpansion von 44,4(±14,44)mL/kgKG und Patient*innen mit SMK eine Volumsexpansion von 33(±19,35)mL/kgKG.

Eine optimale Transplantatperfusion ist wesentlich, um eine Primärfunktion zu ermöglichen und einen nachfolgenden Verlust von Nierengewebe zu verhindern (47). Mit den derzeit verfügbaren Parametern ist die hämodynamische Situation bei Kindern nur schwer zu beurteilen (47). In der Literatur findet man nur wenige Daten bezüglich optimalem ZVD, ABP und Volumentherapie bei pädiatrischen NTX-Empfängern. Diese hämodynamischen Parameter werden dabei in der Literatur unterschiedlich beurteilt. In der im Jahre 2018 erschienen Studie von Goh et al. konnte zum Beispiel kein signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativem ZVD, ABP und Flüssigkeitsvolumen auf die postoperative Transplantatfunktion festgestellt werden (48). Eine hämodynamische Therapie, die sich nur an ABP und ZVD orientiert, ist laut Voet et al. keine sichere physiologische Grundlage (47). Obwohl ein angemessener ABP notwendig ist, um eine akute Nierenschädigung zu verhindern, liefern ABP-Werte allein nur begrenzte Informationen über die Nierenperfusion und Oxygenierung (47). Der ZVD wird von vielen Faktoren beeinflusst und ist bekanntlich unzureichend, um den Flüssigkeitsstatus zu evaluieren (47).

Trotz der unklaren Interpretation der intraoperativen ZVD-Messung auf die Transplantatfunktion wird die ZVD-Messung dennoch zumeist empfohlen. In der 2015 publizierten Studie von Abramowicz et. al wird zum Beispiel die Messung und Korrigierung des ZVD in der frühen postoperativen Phase empfohlen, um eine Hypovolämie und eine verzögerte Transplantatfunktion zu verhindern (6). Eine Empfehlung hinsichtlich idealer ZVD-Werte wurde allerdings nicht angegeben. Weiters hat sich in der Publikation von Porn-Feldman et al. gezeigt, dass bei normaler kardialer Funktion höhere ZVD-Werte und eine höhere Flüssigkeitsgabe zu einer besseren frühen Transplantatfunktion führen und sich auch auf das langfristige Transplantatüberleben positiv auswirken können (49). Im Besonderen bei kardiovaskulärer Morbidität können eine Flüssigkeitsüberlastung und ein hoher ZVD die Nierenfunktion auch negativ beeinflussen (49). Im Gegensatz zu erwachsenen NTX-Empfängern liegt bei pädiatrischen NTX-Empfängern jedoch selten eine kardiovaskuläre Morbidität vor.

Die Ermittlung der SVV zur HZV-Messung ist laut Marsac et al. bei Kindern nicht validiert (50). Sie wurde in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt, ihre Aussagekraft wird jedoch unterschiedlich beurteilt.

In dem von mir untersuchten Patientenkollektiv erfolgte die hämodynamische Therapie primär durch Volumentherapie. Davon erhielten 44% der Patient*innen ebenfalls eine Katecholamintherapie. In der Vergangenheit gab es Bedenken hinsichtlich der vasokonstriktiven Aspekte der Katecholamine und ihrer möglichen negativen Auswirkungen auf die Perfusion des TX (47). Bei systemischer Vasodilatation kann jedoch durch Noradrenalin die TX-Funktion sogar verbessert werden (47). Norepinephrin ist derzeit das Mittel der Wahl zur Verhinderung einer Hypotonie bei septischem Schock, ohne das Risiko einer akuten Nierenschädigung zu erhöhen (47).

Die Verwendung von Dopamin wird in der Literatur kritisch betrachtet, aufgrund dessen wurde es in Graz nur bis 2006 verabreicht. Abramowicz et al. und Marsac et al. raten von der Verwendung von Dopamin in der frühen postoperativen Phase ab, da sie weder Transplantatfunktion noch Überleben verbessert (6, 50). Zudem stellt die Einnahme von Dopamin laut Taylor et al. und Marsac et al. einen Risikofaktor für eine verzögerte Transplantatfunktion bei verstorbenen Spenderorganen dar (33, 50).

Für physiologische Kochsalzlösung gibt es laut Marsac et al. Belege für den Zusammenhang zwischen perioperativer Azidose und Chloridbelastung (50). Es hat sich gezeigt, dass eine verminderte Nierenfunktion bei Patient*innen mit hyperchlorämischer Azidose auftritt (50). Entsprechend wurde in den letzten Jahren zunehmend balancierte Infusionslösungen statt der physiologischen Kochsalzlösung verwendet. Eine detaillierte Analyse der in diesem Kollektiv verwendeten Infusionslösungen wurde nicht durchgeführt, daher ist diesbezüglich auch keine Aussage möglich.

Alle Patient*innen meines untersuchten Kollektives erhielten Mannit. Laut Schröder et al. sollte Mannit vor Anastomosenöffnung verabreicht werden, da dies die initiale Diurese steigert, freie Radikale abfängt und zur Aufrechterhaltung des tubulären Flusses über osmotische Effekte beiträgt (30). Die Ergebnisse der Metaanalyse von Laar et al. legen nahe, dass die Verwendung von Mannit während einer Nierentransplantation zu einer geringeren Inzidenz von akutem Nierenversagen und verzögerter Transplantatfunktion führt (51).

Es erhielten 87% der in dieser Studie untersuchten Patient*innen eine Bluttransfusion. Es hat sich gezeigt, dass Bluttransfusionen bei NTX in der Literatur häufig beschrieben und verabreicht wurden (52). Bei der Mehrzahl der Nierentransplantationen im Kindesalter wurden Bluttransfusionen zur hämodynamischen Stabilisierung verabreicht (52). In der publizierten Studie von Odeh et al. hat sich gezeigt, dass der Prozentsatz der transfundierten Patient*innen während der Transplantation in der OSK-Gruppe mehr als doppelt so hoch war wie in der SMK-Gruppe (44). Diese Studie zeigt, dass die Menge der intraoperativen Bluttransfusion bei der pädiatrischen NTX mit der Transplantatgröße korreliert (44). Ein größerer intraoperativer Blutverlust sowie ein größeres Blutvolumen, das von einem Nierentransplantat aufgenommen wird, scheinen zur Notwendigkeit einer großzügigen Substitution von Volumen und Blutprodukten bei pädiatrischen Empfängern einer übergroßen Transplantatniere beizutragen (44).

Humanalbumin wird zur hämodynamischen Stabilisierung verabreicht. 87% meines Patientenkollektives erhielten Humanalbumin. Zu dieser Therapie gibt es keine validen Daten für pädiatrische NTX.

Fünf (11%) der 47 Nierentransplantationen zeigten eine Nicht-Primärfunktion. Alle fünf Patient*innen erhielten eine Verstorbenenenspende, vier von fünf Patient*innen erhielten eine OSK, ein Patient erhielt *en bloc*- Transplantatnieren. Von den Nicht-Primärfunktionen kam es bei drei Patient*innen zu einer verzögerten Organfunktion und bei zwei Patient*innen zu einer fehlenden Organfunktion. Ursachen für eine verzögerte Organfunktion waren jeweils eine prolongierte CIT, eine Tacrolimus-Toxizität bzw. eine postoperative Blutung. In einem Fall führte eine Transplantatvenenthrombose in den *en bloc* Spendernieren zur Nichtfunktion und Transplantatnephrektomie. In einem anderen Fall führte eine insuffiziente perioperative Volumsexpansion (2mL/kgKG) zu einer verzögerten schweren hämodynamischen Instabilität und noch intraoperativen Transplantatnephrektomie. Bei vier von fünf Patient*innen mit Nicht-Primärfunktion war das perioperative Management vergleichbar mit dem der Patient*innen mit Primärfunktion.

Eine übermäßige Volumenzufuhr während der OP kann zu Problemen wie protrahiertem Sauerstoffbedarf nach OP führen. 40 von 47 Patient*innen hatten keinen protrahierten Sauerstoffbedarf. Sieben Patient*innen benötigten hingegen eine postoperative Sauerstoffgabe von über 24 Stunden. Bei einer perioperativen Gesamtflüssigkeitszufuhr von über 90mL/kgKG lag bei meinem untersuchten Patientenkollektiv das Risiko für eine Volumenüberladung mit protrahiertem Sauerstoffbedarf bei 28%. Postoperativ wurden alle Patient*innen strikt bilanziert (Einfuhr = Ausfuhr + Perspiratio insensibilis), sodass im Nachhinein eine postoperative Volumenüberladung für den anhaltenden Sauerstoffbedarf nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Die ausgewerteten Daten weisen darauf hin, dass eine definierte intraoperative Volumsexpansion (mL/kgKG) für das Erreichen einer Primärfunktion sinnvoll ist. Die erforderliche Volumsexpansion ist bei OSK größer und bei SMK kleiner. Ebenfalls zeigen die ausgewerteten Daten auf, dass eine zu niedrige Volumsexpansion das Risiko einer Nicht-Primärfunktion steigern kann. Ebenso kann eine zu hohe perioperativ verabreichte Gesamtflüssigkeitsmenge zu einer Volumenbelastung mit protrahiertem Sauerstoffbedarf führen. Da pädiatrische NTX-Empfänger zumeist kardiovaskulär gesund sind, ist das Risiko für eine kardiale Dekompensation geringer.

Bei normaler Herz-Kreislauf-Funktion kann laut Porn-Feldman et al. eine höhere Flüssigkeitsmenge zu einer besseren Transplantatfunktion führen (49). Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen einer Flüssigkeitsüberladung von mehr als 80mL/kgKG und einer stärkeren Verbesserung der Nierenfunktion nachgewiesen (49).

Das adäquate Flüssigkeitsmanagement vor und nach der Transplantation ist besonders bei kleinen Kindern, die eine OSK erhalten, von zentraler Bedeutung (53). Die kleinen Empfänger sind selbst bei maximiertem intravasculären Volumen nicht in der Lage, den gleichen Blutfluss innerhalb der transplantierten Niere zu erreichen wie der Spender (53). Dabei muss bedacht werden, dass Kindern mit geringem Körpergewicht bei Erhalt einer OSK für erhebliche hämodynamische Veränderungen nach der Reperfusion prädisponiert sind (53). Porn-Feldman et al. berichten, dass diese Patientengruppe unmittelbar nach der Transplantation erfahrungsgemäß höhere Flüssigkeitsvolumina pro kgKG benötigt, damit eine angemessene Perfusion und Füllung der relativ großen transplantierten Niere gewährleistet werden kann (49). Folglich kann nach Transplantation ein höheres Flüssigkeitsvolumen erforderlich sein, idealerweise sollte die Volumsexpansion (mL/kgKG) dennoch bereits intraoperativ angepasst werden.

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist durch das retrospektive Design eingeschränkt. Die Datenerhebung erfolgte aus den Krankenakten der Patient*innen, in denen nicht immer alle benötigten Auswertungsparameter vorhanden waren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass 89% der pädiatrischen Patient*innen eine Primärfunktion hatten. Die Ursachen für die Nicht-Primärfunktion waren unterschiedlich und nur in einem Fall ist sie mit einer insuffizienten Volumentherapie erklärbar. Das Nichterreichen einer Primärfunktion kann viele Ursachen haben, nicht immer ist das Volumenmanagement dafür verantwortlich. Die Aspekte dieser retrospektiven Studie können in das NTX-Management einfließen und weitere Studien bezüglich der Thematik rund um die perioperative Versorgung bei Kindern und Jugendlichen mit NTX anregen. Entsprechend benötigen die erzielten Resultate die Bestätigung durch prospektive Untersuchungen.

Literaturverzeichnis

1. Oomen L, Bootsma-Robroeks C, Cornelissen E, de Wall L, Feitz W. Pearls and Pitfalls in Pediatric Kidney Transplantation After 5 Decades. *Front Pediatr.* 2022;10:856630.
2. Vergheze PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res.* 2017;81(1-2):259-64.
3. Eurotransplant The Netherlands [Available from: <https://www.eurotransplant.org/>].
4. Bundes Rd. Bundesgesetz über die Transplantation von menschlichen Organen (Organtransplantationsgesetz-OTPG). In: Nationalrat, editor. Österreich: RIS; 2024.
5. Herold G. *Innere Medizin.* Köln2020. 612-47 p.
6. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(11):1790-7.
7. Amboss-GmbH. Nierentransplantation 2024 [updated 30.01.2024. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/gn0Fsg?q=transplantation>].
8. Tönshoff B. *Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen.* Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2019.
9. Winterberg PD, Garro R. Long-Term Outcomes of Kidney Transplantation in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):269-80.
10. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(6):1215-29.
11. Woolf AS, Price KL, Scambler PJ, Winyard PJ. Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(4):998-1007.
12. Ichikawa I, Kuwayama F, Pope Jc, Stephens FD, Miyazaki Y. Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT. *Kidney Int.* 2002;61(3):889-98.
13. Tan W, Abd Ghani F, Seong Lim CT. Partially Reversible Acute Renal Cortical Necrosis Secondary to Hyperhomocysteinemia - A Case Report and Literature Review. *Indian J Nephrol.* 2019;29(4):288-90.
14. Wicher D, Obrycki L, Jankowska I. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease-The Clinical Aspects and Diagnostic Challenges. *J Pediatr Genet.* 2021;10(1):1-8.
15. Perrault I, Saunier S, Hanein S, Filhol E, Bizet AA, Collins F, et al. Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by IFT140 mutations. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):864-70.
16. Liebau MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(11):3561-70.
17. Vall-Palomar M, Madariaga L, Ariceta G. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(10):3045-55.

18. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1855-71.
19. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1533-43.
20. Lepori N, Zand L, Sethi S, Fernandez-Juarez G, Fervenza FC. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):179-90.
21. Gauckler P, Zitt E, Regele H, Eller K, Saemann MD, Lhotta K, et al. [Diagnosis and treatment of focal-segmental glomerulosclerosis-2023]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 5):638-47.
22. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47.
23. Falkenhorst G, Jordans I, Heyde M, Holle J, Lange-Sperandio B, Mache C, et al. Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter [AWMF S2k (Konsensus) Leitlinien]. Berlin: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN); 2022 [updated 01.07.2022. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-002>].
24. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol.* 2019;34(12):2495-507.
25. Obut F, Kasinath V, Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):891-7.
26. Yu C, Li P, Dang X, Zhang X, Mao Y, Chen X. Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* 2022;132:102871.
27. Mayer U, Brasen JH, Pape L. [Rapid Progressive Glomerulonephritis in Children]. *Klin Padiatr.* 2019;231(1):4-13.
28. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenbauer D, Holttä T, Berody S, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):277-89.
29. Kemper MJ, Lemke A. Treatment of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2018;6:72.
30. Schröder A, Hohenfellner R, Schulte-Wissermann H, Alken P, Bader P, Bahlmann F, et al. *Kinderurologie in Klinik und Praxis.* 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. 211-37 p.
31. Pape L, Ehrlich JH, Offner G. Young for young! Mandatory age-matched exchange of paediatric kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):477-9.
32. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med.* 2014;371(6):549-58.
33. Taylor K, Kim WT, Maharramova M, Figueroa V, Ramesh S, Lorenzo A. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants. *Paediatr Anaesth.* 2016;26(10):987-91.

34. Wyatt N, Norman K, Ryan K, Shenoy M, Malina M, Weerassoriya L, et al. Perioperative fluid management and associated complications in children receiving kidney transplants in the UK. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(4):1299-307.
35. Dorr CR, Oetting WS, Jacobson PA, Israni AK. Genetics of acute rejection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(3):263-77.
36. Yang JJ, Baek CH, Kim H, Kwon H, Shin S, Kim YH, et al. Hyperacute rejection in ABO-incompatible kidney transplantation: Significance of isoagglutinin subclass. *Transpl Immunol.* 2021;69:101484.
37. Stein K, Maruschke M, Protzel C, Hakenberg OW. *Allogene Nierentransplantation: Prä-, peri- und postoperatives Management.* Springer Medizin. 2014.
38. Loupy A, Haas M, Roufousse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2318-31.
39. Mella A, Mariano F, Dolla C, Gallo E, Manzione AM, Di Vico MC, et al. Bacterial and Viral Infection and Sepsis in Kidney Transplanted Patients. *Biomedicines.* 2022;10(3).
40. Mynarek M, Schober T, Behrends U, Maecker-Kolhoff B. Posttransplant lymphoproliferative disease after pediatric solid organ transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:814973.
41. Sinha MD, Kerecuk L, Gilg J, Reid CJ, British Association for Paediatric N. Systemic arterial hypertension in children following renal transplantation: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3359-68.
42. Türk T, Witzke O, Zeier M. KDIGO- Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern. 2010:94-107.
43. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol.* 1985;15(1):38-43.
44. Odeh RI, Sidler M, Skelton T, Zu'bi F, Naoum NK, Azzawayed IA, et al. Intraoperative blood transfusion in pediatric patients undergoing renal transplant-Effect of renal graft size. *Pediatr Transplant.* 2018;22(3):e13119.
45. Poole-Wilson P. 1978 [Available from: https://www.researchgate.net/figure/Calculating-indirect-colloid-osmotic-pressure-and-potential-volume-load-Abbreviations_fig1_341207755].
46. Pape L, Offner G, Ehrich JH, Sasse M. A single center clinical experience in intensive care management of 104 pediatric renal transplantations between 1998 and 2002. *Pediatr Transplant.* 2004;8(1):39-43.
47. Voet M, Nusmeier A, Lerou J, Luijten J, Cornelissen M, Lemson J. Cardiac output-guided hemodynamic therapy for adult living donor kidney transplantation in children under 20 kg: A pilot study. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(9):950-8.

48. Goh CYY, Hume-Smith H, Kessar N, Marks SD. A case series of perioperative variables in relation to short-term outcomes in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2018;22(5):e13198.
49. Porn-Feldman H, Davidovits M, Nahum E, Weissbach A, Kaplan E, Kadmon G. Fluid overload and renal function in children after living-donor renal transplantation: a single-center retrospective analysis. *Pediatr Res*. 2021;90(3):625-31.
50. Marsac L, Michelet D, Sola C, Didier-Vidal A, Combet S, Blanc F, et al. A survey of the anesthetic management of pediatric kidney transplantation in France. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6):e13509.
51. Laar SCV, Schouten GN, JNM IJ, Minnee RC. Effect of Mannitol on Kidney Function After Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Proc*. 2021;53(7):2122-32.
52. Richards KM, Spicer RA, Craig E, Kennedy SE. Prevalence and predictors of blood transfusion after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2177-84.
53. Lee E, Ramos-Gonzalez G, Staffa SJ, Rodig N, Vakili K, Kim HB. Perioperative renal transplantation management in small children using adult-sized living or deceased donor kidneys: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2019;23(7):e13553.

Anhang

Case Report Form (CRF)

Datenerfassung und berechnete Parameter:

Patientendaten:

- Patienten-ID
- Geburtsdatum
- Alter bei Nierentransplantation (a)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Größe (cm)
- Gewicht (kgKG)
- Renale Diagnose

Spenderdaten:

- Spenderart (LD/DD)
- Spender-Alter (a)
- Spender-Größe (cm)
- Spender-Gewicht (kgKG)
- Nierenlänge (cm)
- Entnahmedatum/-uhrzeit
- Datum/Uhrzeit Rep
- OSK (J/N)

Präoperative Daten:

- letzte Echokardiografie (o.B./nicht o.B.)
- Dialyse vor Nierentransplantation (HD/PD/präemptiv)
- Restdiurese (mL/d)
- Hb (g/dL)

Perioperative Daten:

- Narkoseart (iv./ih.)
- OP Beginn (Hautschnitt)
- OP-Dauer bis Rep (h): [OP Beginn (Hautschnitt) bis Rep]
- Basisbedarf bis Rep (mL/kgKG/h): [10 (mL)*Gewicht (kgKG)*OP Dauer bis Rep (h)]
- CIT (h): [Datum/Uhrzeit Rep - Entnahmedatum/-uhrzeit]
- Arterielle Anastomose (aortal/iliacal)

Perioperatives Kreislaufmanagement:

Humanalbumin

- HA bis Rep (g/kgKG): [(Volumen HA 5% bis Rep*0,05 +Volumen HA 20% bis Rep*0,2)/
Gewicht (kgKG)]
- HA Gesamt (g/kgKG): [Volumen HA 5% Gesamt*0,05 +Volumen HA 20% Gesamt*0,2)/
Gewicht (kgKG)]

Mannit

- Mannit 15% bis Rep (mL)
- Mannit 20% bis Rep (mL)

Erythrozytenkonzentrate

- EK bis Rep (mL)
- EK bis Rep/kgKG (mL/kgKG)
- EK post Rep (mL)
- EK Gesamt (mL)
- EK Gesamt/kgKG (mL/kgKG)

Volumen Kristalloide

- Volumen Kristalloide bis Rep (mL)
- Volumen Kristalloide bis Rep/kgKG (mL/kgKG)
- Volumen Kristalloide Gesamt (mL)

Volumen Humanalbumin

- Volumen HA 5% bis Rep (mL)
- Volumen HA 20% bis Rep (mL)
- Volumen HA 5% Gesamt (mL)
- Volumen HA 20% Gesamt (mL)

Volumen (Kristalloide+ Humanalbumin+ Mannit)

- Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) bis Rep (mL): [Volumen Kristalloide bis Rep (mL) + HA bis Rep (mL)+ Mannit bis Rep (mL)]
- Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) bis Rep (mL/kgKG)
- Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) Gesamt (mL): [Volumen Kristalloide Gesamt (mL) + HA Gesamt (mL)+ Mannit Gesamt (mL)]

Volumen Gesamt

- Volumen Gesamt bis Rep (mL): [Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) bis Rep (mL) + EK bis Rep (mL)]
- Volumen Gesamt bis Rep/kgKG (mL/kgKG)
- Volumen Gesamt OP (mL): [Volumen (Kristalloide+ HA+ Mannit) Gesamt (mL)+ EK Gesamt (mL)]
- Volumen Gesamt OP/kgKG (mL/kgKG)

Volumsexpansion:

- Volumsexpansion bis Rep (mL): [Volumen Gesamt bis Rep (mL) - Basisbedarf bis Rep (mL/kgKG/h)]
- Volumsexpansion bis Rep/kgKG (mL/kgKG)

Katecholamine

- Katecholaminbedarf 15Min vor Rep (J/N)
- Katecholaminbedarf 15Min nach Rep (J/N)
- Katecholamin Bolusgabe innerhalb 15Min nach Rep (mL)

Dopamin

- Dopamin vor Rep (J/N)

Perioperative Kreislauf- und Laborüberwachung:

- SBP 15 Min vor Rep (mmHg)
- min SBP innerhalb 15 Min nach Rep (mmHg): [min SBP innerhalb der ersten 15Min nach Rep]
- Delta SBP (mmHg): [SBP 15 Min vor Rep (mmHg) – min SBP 15 Min nach Rep (mmHg)]
- MAP innerhalb 15 Min vor Rep (mmHg)
- min MAP 15 Min nach Rep (mmHg): [min MAP innerhalb der ersten 15Min nach Rep]
- Delta MAP (mmHg): [MAP 15 Min vor Rep (mmHg) – min MAP 15 Min nach Rep (mmHg)]
- ZVD 15 Min vor Rep (mmHg)
- ZVD 15 Min nach Rep (mmHg)
- pH-Wert
- Bikarbonat (mmol/l)
- Hämatokrit (%)
- Hb (g/dL)
- Serumalbumin (mg/dL)
- KOD (mmHg) gemessen oder berechnet mittels folgender Formel->
[COP_{Albumin}=[Alb]*0,57] (45)
- Serumkreatinin (mg/dL)

Postoperatives Management:

- Extubation im OP (J/N)
- Sauerstoffbedarf über 12h (J/N)
- Sauerstoffbedarf über 12h (h)
- Sauerstoffbedarf über 24h (J/N)
- Diurese innerhalb 6h (mL)
- Diurese innerhalb 6h (mL/kgKG/h): mL/kgKG/6h
- Diurese innerhalb 24h (mL)
- Diurese innerhalb 24h (mL/kgKG/h): mL/kgKG/24h
- Serumkreatinin nach über/gleich 24h (mg/dL)
- Hämoglobin nach über/gleich 24h (g/dL)
- Dialyse nach Nierentransplantation (J/N)

Serumkreatinin nach 1 Woche (mg/dL)