

Aus der Abteilung für pädiatrische Nieren-, Leber-, und Stoffwechselerkrankungen

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Direktor: Prof. Dr. J. H. H. Ehrich

**Pädiatrische Spendernieren haben bei Kindern eine bessere
Transplantatfunktion und bessere Langzeitüberlebensraten als adulte
Spenderorgane**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der Medizinischen Hochschule

Hannover

Vorgelegt von

Julia Hoppe

aus Berlin

Hannover, 2006

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am 21.05.2007

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Prof. Dr. med. D. Bitter-Suermann

Betreuer der Arbeit: PD Dr. med. L. Pape

Referent: Prof. Dr. med. Jörg Radermacher

Koreferent(en): Prof. 'in Dr. med. Sylvia Glüer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2007

Promotionsausschussmitglieder: Prof. Dr. Michael Peter Manns

Prof. Dr. Anhib Martin Das

Prof. Dr. Marion Haubitz

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Nierentransplantation bei Kindern	7
1.2	Verteilung von Spenderorganen	9
1.3	Transplantation von Kindernieren	11
1.4	Fragestellungen	12
2	Methoden	13
2.1	Patienten	13
2.2	Datenerhebung	14
2.3	Medikamentöse Therapie	15
2.4	Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate	16
2.5	Statistische Analyseverfahren	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Transplantatüberlebensrate	18
3.2	Glomeruläre Filtrationsrate	21
3.2.1	Einflüsse unterschiedlicher Faktoren auf die GFR	22
3.3	Nierenvolumen	24
3.4	Bauchdeckenverschluss	26
3.5	Akute Abstoßungsreaktionen	28
3.6	Aufenthalte	29
3.6.1	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	29

3.6.2	Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation	31
3.7	Katecholamintherapie	33
3.8	Blutdruck	35
4	Diskussion	40
4.1	Einfluss des Spenderalters auf die Überlebenszeit des Organs und die GFR des Empfängers	40
4.1.1	Einflüsse unterschiedlicher Faktoren auf die GFR	44
4.2	Spenderalter und Volumenentwicklung	45
4.3	Komplikationen	46
4.4	Gegenüberstellungen der Aufenthaltsdauern auf Normal- und Intensivstation	48
4.4.1	Katecholaminbedarf	49
4.5	Blutdruckentwicklung	49
4.6	Vorschlag zur Veränderung des Verteilungssystems von Spenderorganen	52
5	Zusammenfassung	55
6	Referenzen	57
7	Lebenslauf	61
8	Erklärung	64
9	Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body mass index
d	Tag
dia	Diastole (Blutdruck)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunden
IE	Internationale Einheit(en)
HUS	Hämolytisch Urämisches Syndrom
k	Konstante
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Körperlänge
MAD	mittlerer arterieller Druck
Mw	Mittelwert
n	Anzahl der Probanden
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pcr	Plasma Kreatinin Konzentration
PTLD	Post Transplantation Lymphoproliferative Disease
SD	Standardabweichung
sys	systolischer Blutdruck
Tx	Transplantation
UNOS	United Network for Organ Sharing

1 Einleitung

1.1 Nierentransplantation bei Kindern

Bis vor 30 Jahren führte ein terminales Nierenversagen bei Kindern noch oft zum Tod der Patienten. Durch die heutzutage anwendbaren Dialyseverfahren ist inzwischen aber auch für Kinder eine adäquate Nierenersatztherapie möglich geworden. Die angestrebte Therapie der Wahl im Kindesalter ist jedoch die präemptive Nierentransplantation (vor Beginn einer Dialysebehandlung), die durch neue immunsuppressive Medikamente sowie eine HLA – System – adjustierte Organauswahl mit immer größerem Erfolg angewandt wird (1).

Eine Nierenersatztherapie bei Kindern mit einer terminalen Niereninsuffizienz ist aufwendig. Es muss eine Langzeitdialyse zum Ausgleich des Ausfalls der Ausscheidungsfunktion von Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen sowie des Elektrolythaushaltes erfolgen. Ebenfalls gestört sind die Erythropoetinsynthese und der Vitamin – D – Stoffwechsel. Bei pädiatrischen Patienten sind auch Folgen wie Malnutrition, Wachstumsretardierung und eine gestörte Pubertätsentwicklung von großer Bedeutung. Aus diesen Gründen sollte bei Kindern eine Langzeit – Dialysebehandlung durch eine frühzeitige Transplantation möglichst vermieden werden.

Eine Nierentransplantation bedeutet gerade für pädiatrische Patienten einen hohen Gewinn an Lebensqualität, gegenüber der Dialyse. Sie können nach einer Transplantation häufig eine annähernd normale Entwicklung durchlaufen und erreichen oft ein Aufholwachstum. Die erreichte Endgröße liegt durchschnittlich im Bereich der unteren Normgrenze für Erwachsene. Der Eintritt in die Pubertät findet zum normalen Zeitpunkt statt und bei weiblichen Patienten sind Schwangerschaften möglich (2). Es gibt keine langfristigen Kontraindikationen für eine

Nierentransplantation. In spezialisierten Zentren kann diese bereits ab dem 7. Lebensmonat bei einem Körpergewicht von 6 kg durchgeführt werden (3). In Deutschland werden jährlich etwa 100 – 120 Kinder mit terminalem Nierenversagen nierentransplantiert. Eine terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter ist zu 2/3 durch hereditäre Ursachen bedingt und 1/3 entsteht durch erworbene Erkrankungen (Tab. 1).

Angeborene Ursachen		Erworbene Ursachen	
Dysplasie/Hypoplasie	16%	Fokal – segmentale Sklerose	11%
Zystinose	13%	Hämolytisch – urämisches Syndrom	7%
Obstruktive Uropathie	13%	Schoenlein – Henoch - Nephritis	3%
Nephronophthise	11%	Sonstige	13%
Sonstige	13%		
	66%		34%

Table 1: Grunderkrankungen, die zum terminalen Nierenversagen führten, bei 253 Kindern, die in den letzten 15 Jahren in der Medizinischen Hochschule Hannover nierentransplantiert wurden (1).

Alle Kinder mit terminaler Niereninsuffizienz erhalten einen Platz auf der Warteliste bei Eurotransplant. Etwa 30 - 50% der Kinder erhalten eine Lebendspende. Lebendnierenspenden haben eine noch bessere Transplantatüberlebensrate als Postmortalspenden. Sie sind die beste Option für die Patienten, stehen aber leider nicht immer zur Verfügung (5). Voraussetzung für eine Lebendspende ist eine intakte beidseitige Nierenfunktion, es dürfen keine chronischen Erkrankungen bestehen und

es muss eine gute Gewebeverträglichkeit (eine weitgehende Übereinstimmung des HLA – Typs) vorliegen. In den Fällen, in denen keine Lebendnierenspende möglich ist, wartet der Patient auf eine Postmortalspende. Allerdings beträgt die Wartezeit für Kinder in Deutschland im Durchschnitt 2 Jahre.

Während der Transplantation kann es zu Komplikationen kommen, wenn ein ausgeprägtes Größenmißverhältnis zwischen einem adulten Spenderorgan und einem sehr kleinen pädiatrischen Empfänger besteht. Akute Abstoßungsreaktionen stellen heute aufgrund verbesserter Diagnostik - und Therapieoptionen kaum noch ein Problem dar (7). Sie ereignen sich in der Frühphase nach einer Transplantation und können mit einer Prednisolonstoßtherapie zumeist erfolgreich behandelt werden. Komplikationen, die einen größeren Einfluss auf den langfristigen Verlauf nach einer Nierentransplantation nehmen, sind die Transplantatnephropathie und Infektionen.

1.2 Verteilung von Spenderorganen

Die Verteilung von Organen, die für eine Transplantation verfügbar sind, steht in vielen Ländern immer wieder im Mittelpunkt von Diskussionen. Hauptanliegen der Diskussionspartner ist eine möglichst gerechte und sinnvolle Verteilung der Spenderorgane. Unterschiedliche Organisationen arbeiten zu diesem Zweck nach verschiedenen Systemen. Eurotransplant vermittelt und koordiniert den internationalen Austausch von Spenderorganen in Belgien, den Niederlanden, Luxemburg, Deutschland, Slowenien, Österreich und zukünftig auch in Kroatien. Andere Organisationen sind z.B: UK Transplant, Scanditransplant oder UNOS (United Network for Organ Sharing) in den USA. Die Daten potentieller Empfänger werden in zentralen Datenbanken gespeichert und die Patienten erhalten einen Platz

auf der Warteliste. Steht ein Spenderorgan zur Verfügung, werden die Daten abgeglichen. Ist ein Empfänger ermittelt und akzeptiert das transplantierende Zentrum das Organ, setzen sich die betreffenden Ärzte sofort mit dem Patienten in Verbindung und bereiten ihn auf die Transplantation vor. Steht in der Versorgungsregion von z.B.: Eurotransplant kein geeigneter Empfänger zur Verfügung, wird mit den Nachbarorganisationen Kontakt aufgenommen. Der gesamte Ablauf von der Entnahme bis zur Transplantation darf nur wenige Stunden in Anspruch nehmen, um ein gutes Ergebnis zu gewährleisten. Nieren sollten nicht länger als 36 Stunden gelagert werden. Für jedes Organ wird versucht, den optimal passenden Empfänger zu ermitteln und die Wartezeiten auf den Listen möglichst kurz zu halten. Die Auswahlkriterien für die Niere sind:

- Blutgruppe
- HLA – Typisierung (Gewebeverträglichkeit)
- zytotoxische Antikörper und
- Dringlichkeit.

Kinder haben generell eine etwas höhere Priorität als Erwachsene. In den meisten Systemen haben sie sogar einen übergeordneten Rang als Empfänger. Bei Eurotransplant erhalten sie zusätzliche Punkte durch die Verdopplung ihrer HLA – match – assoziierten Punkte (8). Einen übergeordneten Rang haben hier die Empfänger von kombinierten Transplantaten wie z.B.: Nieren und Pankreas. Pankreastransplantate werden von Kindern fast nie benötigt. Als nächstes werden Empfänger bedacht, deren HLA – Typisierung keine Abweichung aufweist. Erst danach wird das Punktesystem in die Verteilung einbezogen. Ein höherer Rang, und damit auch eine frühzeitige Transplantation, gewährleistet Kindern eine möglichst normale Entwicklung. Die durch die Niereninsuffizienz bedingten negativen

Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung werden geringer gehalten. Kann die Transplantation nicht präemptiv durchgeführt werden, muß eine Dialysetherapie begonnen werden. Zusätzlich zur Dialyse benötigen Kinder in der Entwicklung aufwändige Hormonersatztherapien. Verzögerungen in Wachstum, Knochenentwicklung, Pubertätsentwicklung und intellektueller Entwicklung gibt es meist dennoch.

1.3 Transplantation von Kindernieren

Viele Arbeiten in der Vergangenheit haben untersucht, welche Faktoren einen Einfluss auf das Ergebnis einer Transplantation haben können. Die meisten Arbeiten vor 1995 kamen zu dem Schluss, dass vor allem die Organe von Kindern keine guten Ergebnisse liefern (9-17). Es wurden sehr schlechte 1 – Jahres – Überlebensraten beschrieben und eine hohe Rate an Komplikationen im Zuge der Transplantation. Organe von Kindern, besonders von kleinen Kindern, wurden daher häufig abgelehnt. Da es immer mehr potentielle Empfänger gibt als Spender, wurde die Zeit auf den Wartelisten dadurch verlängert. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass sich die 1 – Jahres – Überlebensraten der Kindernieren nicht mehr von den Werten für adulte Nieren unterscheiden (18, 19). In dieser Arbeit wird das Langzeitüberleben der Spenderorgane von Kindern und Erwachsenen verglichen sowie die Häufigkeit der Komplikationen.

Betrachtet man die Funktionsentwicklung der Transplantate im Verlauf mehrerer Jahre, zeigt sich, dass die Nieren von Kindern bei pädiatrischen Empfängern eine bessere GFR haben, als von Erwachsenen stammende Organe. Es wurde gezeigt, dass die GFR von adulten Nieren sich zwar initial den Bedürfnissen des Empfängers

anpassen kann, aber dann keine weitere Anpassung an das Körperwachstum pädiatrischer Empfänger mehr erfolgt (18, 20). Ebenso wurde gezeigt, dass pädiatrische Spenderorgane genau diese Anpassungsfähigkeit behalten und sich funktionell mit dem Wachstum des Empfängers weiterentwickeln können (21).

1.4 Fragestellungen

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit geklärt werden:

- 1) Ist die Langzeitüberlebensrate der Transplantate bei pädiatrischen Empfängern abhängig vom Alter des Spenders?
- 2) Wie entwickelt sich die Funktion der Transplantate von Spendern unterschiedlichen Alters über die Jahre?
- 3) Beeinflusst das Alter der Spenderniere die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder den Bedarf an Katecholaminen?
- 4) Ist die Komplikationsrate bei der Transplantation von Kindernieren höher als bei Nieren von Erwachsenen?
- 5) Ist die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie von dem Alter der Spendernieren abhängig?
- 6) Sollte das Organverteilungssystem verändert werden?

2 Methoden

2.1 Patienten

In der Studie wurden 64 männliche und 35 weibliche Kinder untersucht, die alle im Zeitraum von 1990 bis 2005 in der Abteilung für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover ihre erste Einzelniere spende erhielten. Die Niereninsuffizienz war bedingt durch Nierendysplasie (27/99), obstruktive Uropathie (24/99), Zystinose (9/99), Glomerulonephritis (6/99) kongenitales nephrotisches Syndrom (5/99), atypisches Hämolytisch-urämisches Syndrom (5/99), Nephronophthie (5/99), Fokal segmentale Glomerulosklerose (4/99) und andere Erkrankungen (14/99). Es wurden nur Daten von Kindern verwendet, die Postmortal spenden erhielten. Zum Zeitpunkt der Transplantation waren die Kinder alle jünger als 10 Jahre. Ihr mittleres Alter betrug bei den Jungen $5,1 \pm 2,8$ Jahre und bei den Mädchen $5,8 \pm 3,4$ Jahre. Die Grundlage zur Einteilung der Kinder in zwei Gruppen war das Alter des Postmortal spenders. Gruppe A, die das Organ eines Erwachsenen (17 bis 48 Jahre) bekam, umfasst 60 Kinder. Das mittlere Alter der Empfängergruppe betrug $5,0 \pm 2,9$ Jahre. Das mittlere Alter der Spender lag in dieser Gruppe bei 36 ± 13 Jahren. Kein Spender war älter als 50 Jahre. In Gruppe B werden 39 Kinder untersucht (mittleres Alter $6,4 \pm 3,4$ Jahre), die das Organ eines Kindes erhielten (Alter < 16 Jahre). Die Altersgrenze zur Einteilung der Gruppen wurde bei 16 Jahren festgelegt, entsprechend den Altersgrenzen in den Organverteilungssystemen von Eurotransplant (6) und UNOS (22). Ein transplantiertes Organ aus dieser Gruppe stammte von einem 2-jährigen Spender, zwei weitere von jeweils 4-jährigen Spendern. Alle weiteren Spender die dieser Gruppe zuzuordnen sind, waren älter als 5 Jahre. Das mittlere Alter der

Spender lag hier bei 9 ± 4 Jahren. Diese beiden Gruppen wurden im Folgenden für alle ermittelten Parameter miteinander verglichen.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand in einem mittleren Beobachtungszeitraum von $5,9 \pm 4,0$ Jahren statt. Wenn es nicht möglich war, die Bauchdecke am Ende der Transplantation primär zu verschließen, wurde dies erfasst. Jährlich wurde für jeden Patienten Körpergewicht und -größe, Kreatinin, Serumharnstoffkonzentration sowie das sonographisch ermittelte Nierenvolumen festgehalten. Wenn es zu einem Transplantatverlust gekommen war, wurde der Zeitpunkt sowie der Grund des Verlustes vermerkt. Es wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Transplantation, die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation nach der Transplantation und die Dauer des Katecholaminbedarfs in Tagen - ebenfalls nach der Transplantation - dokumentiert.

In die Berechnung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation wurden insgesamt 5 Patienten mit außergewöhnlichem Verlauf nicht mit einbezogen. Zwei der Patienten verstarben nach einem sehr kurzen Aufenthalt, ein Junge im Zuge einer Sepsis und eine kleine Patientin an einer generalisierten Varizellen Infektion. Ein Transplantat wurde nach kurzer Zeit aufgrund einer akuten steroidresistenten Abstoßung verloren, daher war der Krankenhausaufenthalt sehr kurz. Ein anderer Patient verlor sein Transplantat ebenfalls nach sehr kurzer Zeit durch Hypoperfusion bei zu niedrigem Blutdruck. Die fünfte Patientin verstarb nach 101 Tagen Aufenthalt. Sie hatte in der gesamten Zeit eine gute Transplantatfunktion

und keine Anzeichen einer Abstoßung. Die Todesursache konnte in der Autopsie nicht geklärt werden.

Zur Bestimmung der mittleren arteriellen Blutdruckwerte wurde, aus je drei Blutdruckwerten derselben Tageszeit pro Woche und Patient, der systolische und der diastolische Mittelwert errechnet. Der MAD wurde dann mittels der folgenden Formel bestimmt:

$$\text{MAD} = \text{RR}_{\text{dias}} + 1/3 * (\text{RR}_{\text{sys}} - \text{RR}_{\text{dias}})$$

Des Weiteren wurden bei jedem Patienten die akuten Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach Transplantation ermittelt, sowie die Anzahl der benötigten Blutdruckmedikamente bei Aufnahme und in den jeweils drei folgenden Jahren. Zur Bestimmung der Histokompatibilität wurde für jeden Patienten die Anzahl der HLA – Abweichungen für HLA – A, HLA – B und HLA – DR dokumentiert.

2.3 Medikamentöse Therapie

Die Immunsuppression wurde mit Cyclosporin A Microemulsion und Prednisolon durchgeführt. Alle Patienten, die nach 1998 transplantiert wurden, erhielten zusätzlich Mycophenolat Mofetil. Die Therapie mit Cyclosporin A wurde 8 h nach der Transplantation begonnen, in den ersten Monaten wurde ein Vollblutspiegel von 200 – 250 ng/ml angestrebt (EMIT – Assay). In der darauf folgenden Zeit lag der Zielwert bei 150 – 200 ng/ml. Es gab keinen Behandlungsunterschied bei Patienten, die Nieren von Kindern unter 5 Jahren erhielten.

Drei Patienten aus der Gruppe A (Spender > 16 Jahre) und ein Patient aus Gruppe B (Spender < 16 Jahre) wechselten im Verlauf der medikamentösen Therapie von Cyclosporin A zu Tacrolimus. Jeweils ein Patient aus beiden Gruppen stoppte innerhalb des 5 jährigen Beobachtungszeitraumes die Einnahme des Calcineurininhibitors und wechselte zu Sirolimus. Alle Patienten erhielten eine Antikoagulation mit 200 IE Heparin /kg/d über einen Zeitraum von zwei Wochen.

2.4 Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die GFR wird ausgedrückt in ml/min/1,73 m². Bei Kindern ist eine Korrektur der GFR im Bezug auf die Körperoberfläche nötig. Eine orientierende Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei Kindern wird mit Hilfe der Formel nach Schwartz (23) berechnet.

$$GFR = kL / Pcr$$

Dabei gibt L die Körperlänge in cm an, Pcr meint die Plasma Kreatinin Konzentration und k ist eine Konstante, welche die proportionale Beziehung zwischen Muskelmasse und Kreatininexkretion im Urin reflektiert. Die GFR wurde so jährlich über fünf Jahre nach Transplantation für alle Patienten kalkuliert. Für alle Patienten galt k = 38 (bezogen auf die Pcr in mmol/l), da kein Patient jünger als ein Jahr oder älter als zehn Jahre war. Die Formel nach Schwartz neigt dazu, die wahre GFR etwas zu überschätzen und ist keine exakte Messung. Im Zentrum für Kinderheilkunde der MHH konnte aber bereits 1987 gezeigt werden (24), dass es

eine akzeptable Korrelation zwischen der ungefähren GFR nach Schwartz und der GFR, berechnet aus der Inulin – Clearance, gibt. Daraus ergibt sich, dass der Fehler akzeptabel ist.

2.5 Statistische Analyseverfahren

Alle Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS 13.0 für Windows von LEAD Technologies Inc., Charlotte, NC, USA, vorgenommen. Zur Ermittlung der unterschiedlichen Einflüsse auf die GFR wurde eine univariate Varianzanalyse, mit anschließender Testung auf Zwischensubjektfaktoren durchgeführt. Die Vergleiche der Gruppen bezüglich Volumen und GFR, sowie zu den Aufenthalten im Krankenhaus, auf der Intensivstation und der Dauer der Katecholamingabe, wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse angestellt, da hier immer eine Normalverteilung vorlag. Für den Vergleich der mittleren arteriellen Blutdruckwerte wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt. Hier erfolgte sowohl eine Testung auf Zwischensubjektfaktoren als auch auf Innersubjektfaktoren. Das Verhältnis der Anzahl der Blutdruckmedikamente wurde in einem Balkendiagramm graphisch dargestellt. Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich primärer Bauchdeckenverschlüsse sowie akuter Abstoßungen erfolgte durch einen Chi – Quadrat Test. Ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde ein Ergebnis als signifikant bezeichnet. Soweit nicht anders bezeichnet, wurde zu den Daten immer der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. In die Analyse der GFR und der Volumenentwicklung wurden nur Patienten mit 5 jährigem Beobachtungszeitraum einbezogen. Die Überlebensrate der Transplantate wurde für alle Patienten errechnet mittels Kaplan – Meier – Analyse.

3 Ergebnisse

3.1 Transplantatüberlebensrate

Im Laufe der ersten 15 Jahre nach der Transplantation ist kein signifikanter Unterschied in der kumulativen Überlebensrate der transplantierten Nieren erkennbar. Abbildung 1 zeigt die Überlebensrate in den beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). In der Gruppe B gab es drei Transplantate von Spendern, die jünger als 5 Jahre waren. Keines dieser drei Transplantate wurde in den ersten 10 Jahren nach der Transplantation verloren. Es ging kein Transplantat in dieser Zeit, aufgrund von Thrombosierung oder anderen vaskulären Komplikationen, verloren. Die Hauptursachen für den Verlust von Transplantaten waren:

- Transplantatnephropathie
- Rezidiv der Grunderkrankung (Hämolytisch Urämisches Syndrom)
- Schwere Infektion
- Steroidresistente akute Abstoßung
- Hypoperfusion bei zu niedrigem Blutdruck

Insgesamt verloren 29 Patienten die Transplantate, darunter waren 8 Todesfälle. In drei Fällen konnte die Todesursache nicht genau festgestellt werden. In den anderen fünf Fällen waren die Ursachen: eine Sepsis, eine generalisierte Varicellen-Infektion, eine EBV assoziierte PTLD (Post – Transplantations – Lymphoproliferative Erkrankung) und eine Hypertensive Krise. Ein Patient verstarb einige Jahre nach der Transplantation aufgrund von Komplikationen nach einer Lungentransplantation. In

11 Fällen wurde das Transplantat durch chronische Transplantatnephropathie eingebüßt, in 4 Fällen kam es zu einem Rezidiv bei Hämolytisch Urämischem Syndrom als Grunderkrankung. Drei Transplantate wurden durch schwere Infektionen verloren, eines durch Hypoperfusion bei zu niedrigem Blutdruck, eines durch obstruktive Uropathie und eines durch eine akute, steroidresistente Abstoßung.

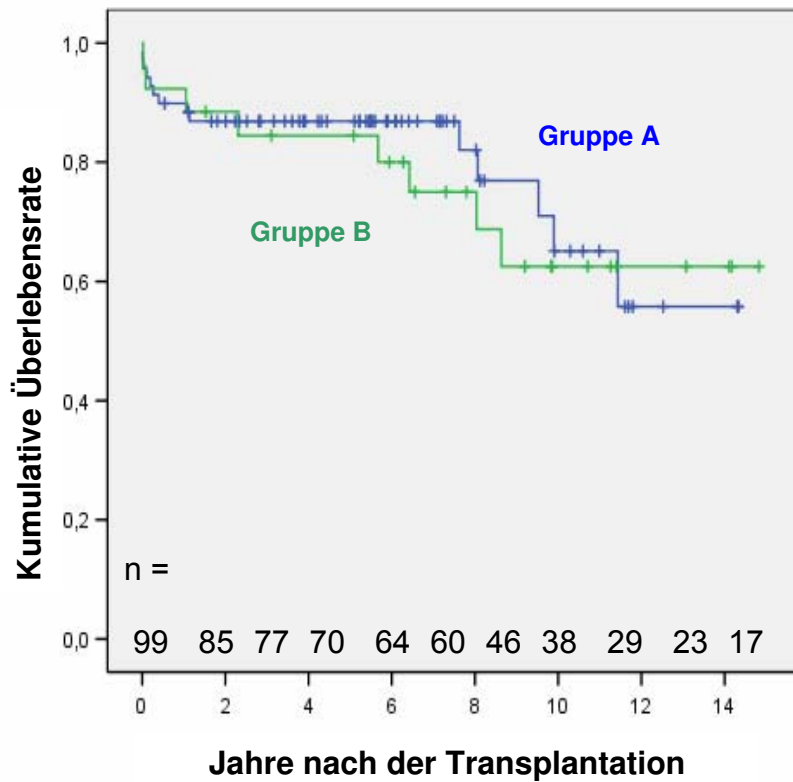


Abbildung 1: Kumulative Überlebensrate der transplantierten Nieren in Gruppe A (Spender > 16 Jahre) und Gruppe B (Spender < 16 Jahre). Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich über 15 Jahre nach Transplantation.

3.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Die Abbildung 2 stellt die Unterschiede in der GFR zwischen den Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) im Laufe der folgenden 5 Jahre nach der Transplantation graphisch dar. In Tabelle 2 sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung noch einmal angegeben. Wie aus Abbildung 2 und Tabelle 2 hervorgeht, war die GFR in den Jahren 3 – 5 nach der Transplantation in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A (Spender > 16 Jahre). Diese Zeitpunkte sind in Abbildung 2 mit einem Kreuz gekennzeichnet.

	Tx	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Gruppe A	81 \pm 30	64 \pm 18	58 \pm 17	56 \pm 16	53 \pm 17	50 \pm 16
Gruppe B	65 \pm 22	67 \pm 21	63 \pm 21	69 \pm 23	68 \pm 28	65 \pm 21

Tabelle 2: Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der GFR in ml/min/1,73m² für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) vom Zeitpunkt der Transplantation bis 5 Jahre danach.

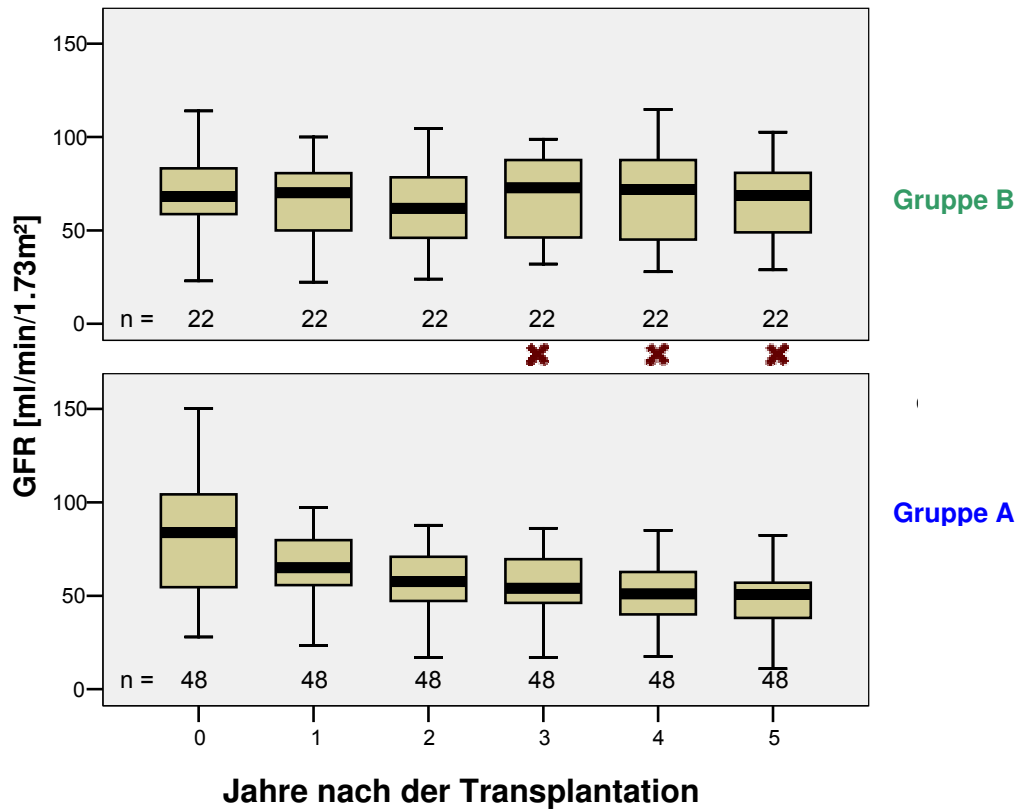


Abbildung 2: Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung der GFR (in ml/min/1,73 m²) aus den ersten 5 Jahren nach der Transplantation für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). Ab dem dritten Jahr nach der Transplantation war die GFR in der Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A (mit Kreuz gekennzeichnet = $p < 0,05$, Test: ANOVA).

3.2.1 Einflüsse unterschiedlicher Faktoren auf die GFR

Zum Ausschluss der Einflussnahme durch Faktoren außer dem Spenderalter, wurde eine Co – Varianz - Analyse durchgeführt. Überprüft wurde hier das Empfängeralter, die Dauer der Dialyse vor der Transplantation, die Anzahl der akuten

Abstoßungsreaktionen, die Histokompatibilität sowie die kalte Ischämiezeit des Organs in Stunden. Es ging auch in die Betrachtung ein, dass sich im Laufe der Jahre die Operationsmethoden und Techniken oder auch die Therapiestandards verändert haben. Deshalb wurde unterschieden, ob die Transplantation vor oder nach 1995 erfolgte. In Tabelle 3 ist das Ergebnis der Co – Varianz – Analyse zu den aufgezählten Punkten abgebildet. Hieraus und aus dem Vergleich der Mittelwerte in Tabelle 4 ergibt sich in allen Punkten eine Unabhängigkeit für die Unterschiede in der GFR. Die einzige Ausnahme bildet der Faktor Spenderalter. Hier ist eine Signifikanz nachweisbar mit einem $p < 0,05$. Auch bei der Betrachtung der Histokompatibilität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der berechnete Mittelwert der HLA – Abweichungen für HLA – A, HLA – B und HLA – DR lag für Gruppe A bei $2,6 (\pm 1,2)$ und für Gruppe B bei $2,5 (\pm 1,1)$.

Faktor	p
Empfängeralter	0,58
Dialysezeitraum	0,13
Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen	0,27
Spenderalter	0,03
Histokompatibilität, HLA - Abweichungen	0,94
Kalte Ischämiezeit	0,41
Transplantation vor 1995	0,52

Tabelle 3: Einflüsse unterschiedlicher Faktoren auf die GFR 5 Jahre nach der Transplantation. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe einer Co-Varianz-Analyse. Nur für den Faktor Spenderalter ergab sich eine Signifikanz ($p < 0,05$).

	Gruppe A	Gruppe B
	(> 16 Jahre)	(< 16 Jahre)
Empfängeralter (Jahre)	5,0 ± 3,0	5,7 ± 3,1
Dialysezeit (Jahre)	1,5 ± 0,9	1,2 ± 0,7
Anzahl der akuten Abstoßungen (n)	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,7
Spenderalter (Jahre)	36,0 ± 13,2	9,0 ± 4,0
Histokompatibilität, HLA – Abweichungen (n)	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,1
Kalte Ischämiezeit (h)	22 ± 6	19 ± 6

Table 4: Mittelwerte ± Standardabweichungen von Potentiellen Einflussgrößen auf die GFR für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre).

3.3 Nierenvolumen

Zum Zeitpunkt der Transplantation war das mittlere Volumen der Nieren, die von Spendern < 16 Jahren stammten, signifikant geringer als das mittlere Volumen der Nieren, die von den älteren Spendern stammten. In den ersten drei Jahren nach der Transplantation nahm das mittlere Volumen der Nieren in der Gruppe B kontinuierlich zu und erreichte schließlich ähnliche Werte wie das von Nieren erwachsener Spender. (Abb. 3)

In der Gruppe B (Spender < 16 Jahre) wurde genauer betrachtet, ob das Durchlaufen von akuten Abstoßungsreaktionen die Volumenentwicklung der Organe beeinflusst. Hierzu sind in Tabelle 5 für diese beiden Untergruppen der Gruppe B (mit oder ohne akute Abstoßungsreaktion) die Mittelwerte mit Standardabweichung vom

Zeitpunkt der Transplantation bis 5 Jahre nach der Transplantation angegeben. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Volumenentwicklung der transplantierten Nieren im Laufe der betrachteten 5 Jahre (Test: ANOVA).

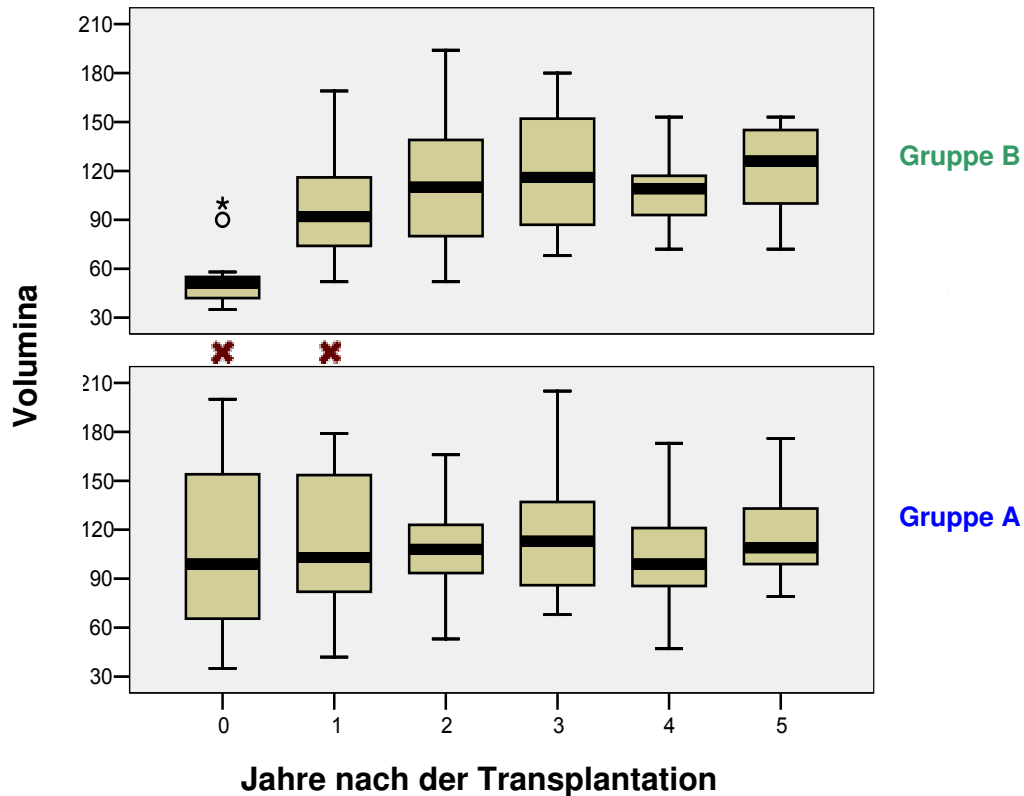


Abbildung 3: Volumenentwicklung der transplantierten Nieren vom Zeitpunkt der Transplantation über einen Zeitraum von 5 Jahren. Gemessen wurde das Volumen per Ultraschall bei den Empfängergruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). In der Grafik sind Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Die Kreuze bezeichnen die Messungen, bei denen sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ ergab. (Test: ANOVA).

	ohne akute Abstoßungsreaktionen	mit akuten Abstoßungsreaktionen
Tx	62 ml ± 17	55 ml ± 24
1.Jahr	104 ml ± 52	117 ml ± 45
2.Jahr	112 ml ± 38	109 ml ± 24
3.Jahr	108 ml ± 35	127 ml ± 45
4.Jahr	100 ml ± 22	108 ml ± 20
5. Jahr	122 ml ± 23	118 ml ± 25

Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte zur Volumenentwicklung in Gruppe B (Spender < 16 Jahre). Unterteilung in zwei Untergruppen mit und ohne Abstoßungsreaktionen. Es wurden die mittleren Volumina (Angabe mit Standardabweichung) vom Zeitpunkt der Transplantation bis 5 Jahre danach verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Test: ANOVA)

3.4 Bauchdeckenverschluss

Bei sehr voluminösen Organen und eher kleinen Empfängern kam es vor, dass die Bauchdecke entweder nicht direkt bei der Transplantation verschlossen werden konnte, oder dass Wundheilungskomplikationen auftraten, die zur Sekundärheilung führten. Dies ereignete sich ausschließlich in Gruppe A (Spender > 16 Jahre). In Tabelle 6 ist das Ergebnis dargestellt. Der Chi – Quadrat – Test ergab ein p von 0,06. In den meisten Fällen wurde ein Vicrylnetz eingenäht und die Bauchdecke wurde weitestgehend verschlossen. Allerdings erfolgte die Heilung bei Nahtdehiszenz,

sekundär. In einem Fall kam es einige Tage nach der Transplantation zu einem kompletten Platzbauch, der sofort operativ versorgt wurde. Hier hatte der Operateur bereits im Operationsprotokoll angemerkt, dass die Niere „sehr massiv ist, bei einer sehr kleinen Patientin“. In einem anderen Fall kam es bereits am Tag nach der Transplantation zur Revision, da sich zeigte, dass die sehr große Niere Druck auf die Vena Cava ausübte und das Volumenmanagement sowie die Durchblutung des Kindes stark beeinträchtigte. Die Niere musste umgelagert werden, es wurde ein Vicrylnetz eingenäht und die Bauchdecke mit einem Abstand von 2 – 3 cm auf Distanz verschlossen. Auch hier ist bereits im Operationsprotokoll der Transplantation vermerkt, dass die Niere sehr groß sei im Verhältnis zu einem sehr kleinen Patienten.

		Spenderalter		Total
		Gruppe A (> 16 Jahre)	Gruppe B (< 16 Jahre)	
Bauchdeckenverschluß	primär	63	25	88
	sekundär	9	0	9
Total		72	25	97

Tabelle 6: Chi - Quadrat - Test zur Darstellung der primären und sekundären Bauchdeckenverschlüsse nach Transplantation. In der Gruppe B gab es keinerlei Komplikationen, die zu einer Sekundärheilung führten. ($p = 0,06$).

3.5 Akute Abstoßungsreaktionen

Im ersten Jahr nach der Transplantation kam es bei Kindern beider Gruppen zu akuten Abstoßungsreaktionen. In Gruppe A kam es bei 17 von 52 Patienten, oder bei 32,69 % zu einer oder mehreren Abstoßungsreaktionen und in Gruppe B bei 5 von 18 Patienten, oder bei 27,77 %. In 6 Fällen ereigneten sich mehrfach akute Abstoßungsreaktionen. Aus Gruppe A hatten drei Patienten zwei und ein Patient drei akute Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr. Aus Gruppe B hatte ein Patient vier und ein anderer zwei akute Abstoßungsreaktionen im Ersten Jahr nach der Transplantation. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied, wie auch aus Tabelle 7 hervor geht. Der Chi – Quadrat – Test ergab hier ein p von 0,51.

		Spenderalter		Total
		Gruppe A (> 16 Jahre)	Gruppe B (< 16 Jahre)	
Akute Abstoßungsreaktionen	nein	52	18	70
	ja	17	5	22
Total		69	23	92

Tabelle 7: Chi – Quadrat - Test zur Übersicht über akute Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach erfolgter Transplantation. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) festzustellen ($p = 0,51$).

3.6 Aufenthalte

3.6.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Abbildung 4 zeigt den Vergleich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach der Transplantation in Tagen für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). Die mittlere Dauer des Aufenthaltes in Gruppe A betrug 36 ± 12 Tage. Die minimale Aufenthaltsdauer lag in dieser Gruppe bei 20 Tagen, die maximale Dauer bei 101 Tagen. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer bei Gruppe B war etwas höher und lag bei 40 ± 12 Tagen. Hier war die minimale Aufenthaltsdauer 21 Tage, die Maximale 78 Tage. Es ergab sich mit einem p von 0,23 keine Signifikanz (Test: ANOVA).

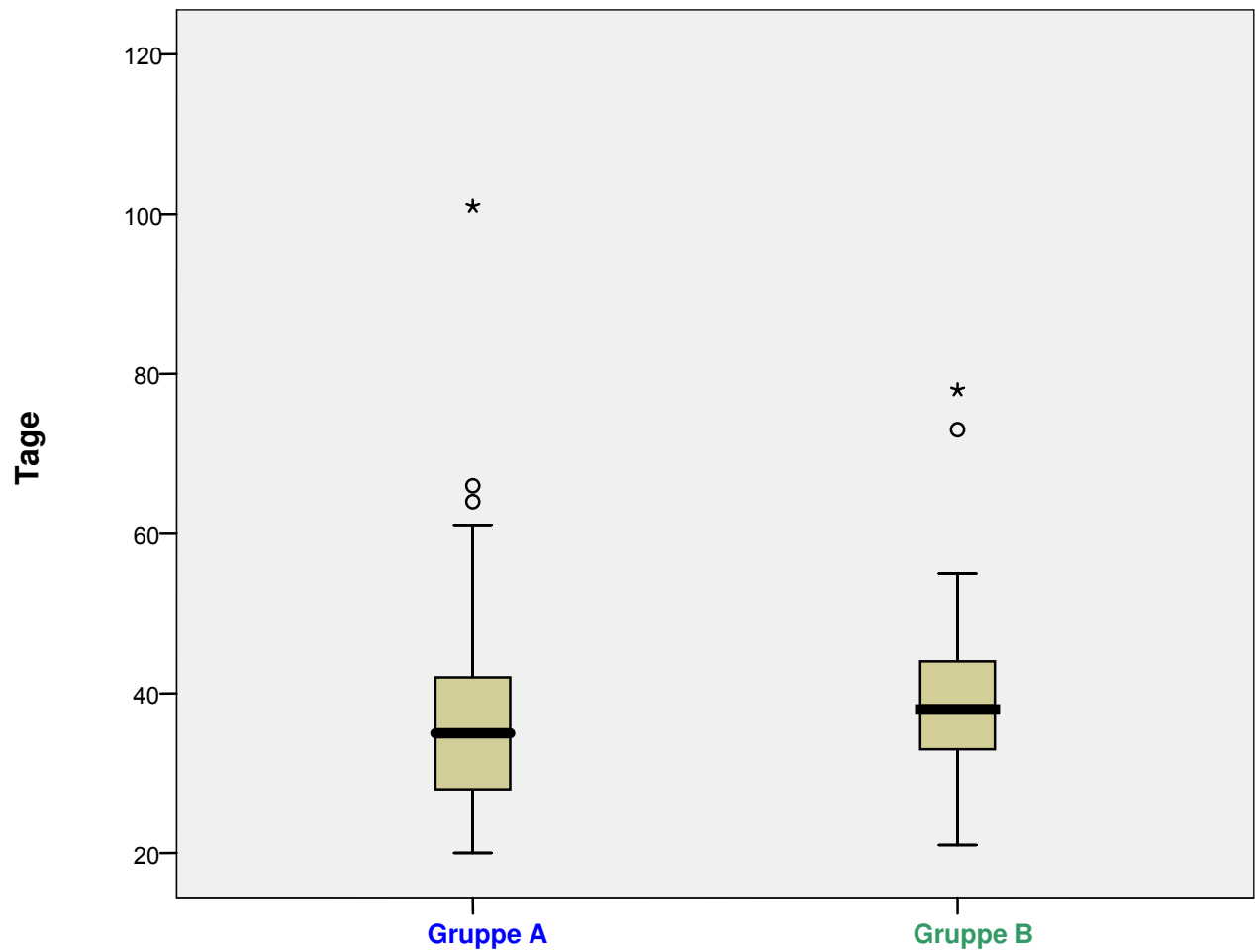


Abbildung 4: Vergleich der Aufenthalte im Krankenhaus nach der Transplantation in Tagen. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,23$, Test: ANOVA).

3.6.2 Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

In Abbildung 5 ist die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation nach der Transplantation in Tagen, im Vergleich für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) dargestellt. In Gruppe A betrug die mittlere Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation $3,0 \pm 3,9$ Tage, in Gruppe B lag die mittlere Aufenthaltsdauer etwas darunter mit $1,9 \pm 1,0$ Tagen. Die mittlere Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation aller Patienten lag bei $2,7 \pm 3,4$ Tagen. Da auch hier eine Normalverteilung gegeben war, wurde der Vergleich mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse angestellt. Bei $p = 0,15$ liegt keine Signifikanz vor.

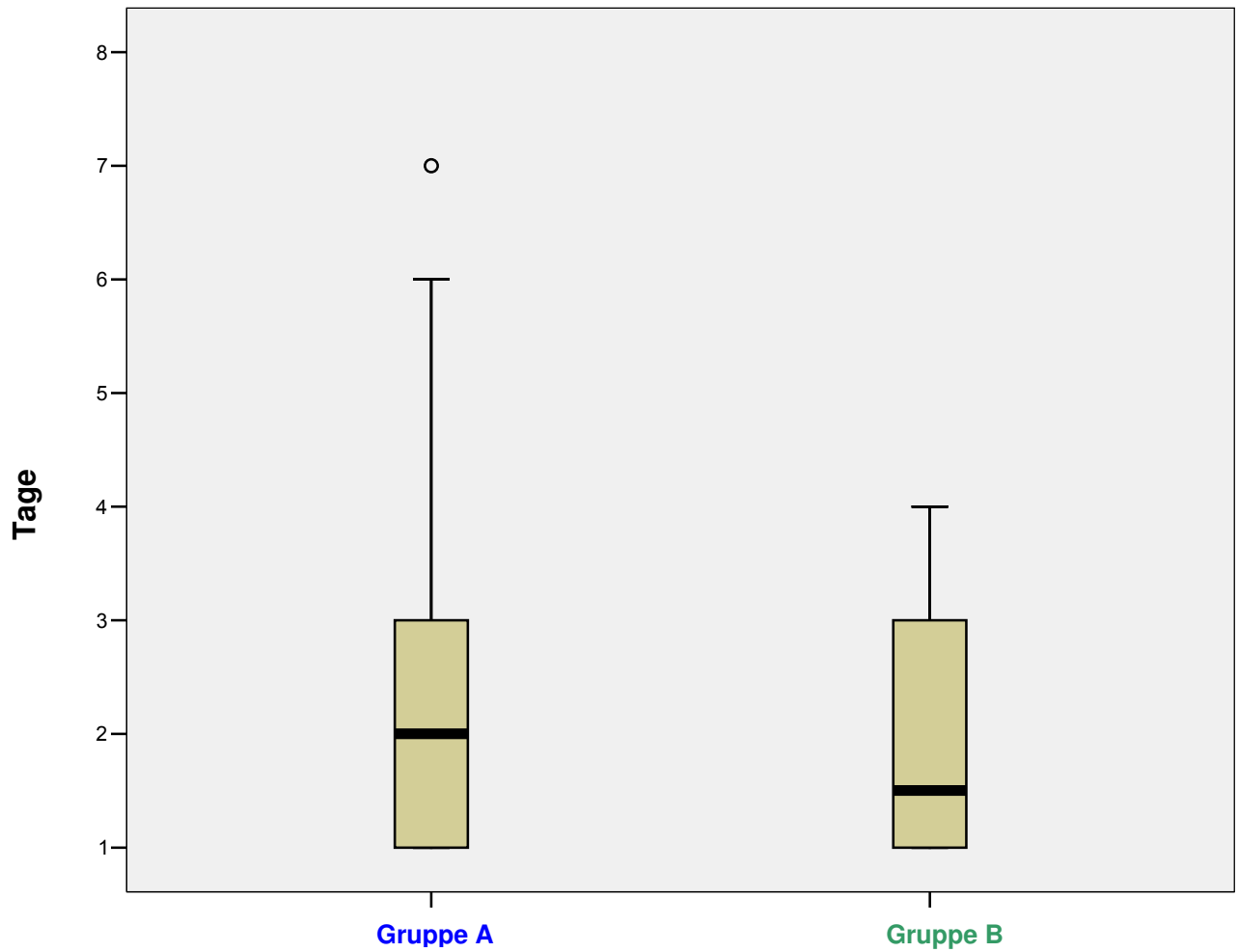


Abbildung 5: Dargestellt ist der Vergleich der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes in Tagen, zwischen den beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). Mittelwerte \pm Standardabweichung sind angegeben. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. ($p = 0,15$, Test: ANOVA)

3.7 Katecholamintherapie

In Abbildung 6 ist die Dauer des Katecholaminbedarfs in Tagen nach der Transplantation der beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) im Vergleich dargestellt. Die Patienten erhielten alle Dopamin 5 – 10 µg/kg/min über einen Perfusor. Begonnen wurde mit der Therapie bereits intraoperativ, nach Erreichen eines Zielblutdruckes von systolisch 100 – 120 mmHg wurde die Dosis schrittweise reduziert und nach Möglichkeit die Medikation ganz abgesetzt. In Gruppe A lag die mittlere Dauer des Katecholaminbedarfs bei $3,5 \pm 4,7$ Tagen. Die Gruppe B benötigte über einen kürzeren Zeitraum die Katecholamine, im Mittel waren es $2,3 \pm 1,8$ Tage. Für beide Gruppen gemeinsam ergab sich ein mittlerer Wert von $3,2 \pm 4,2$ Tagen. Es liegt bei $p = 0,23$ kein signifikanter Unterschied vor.

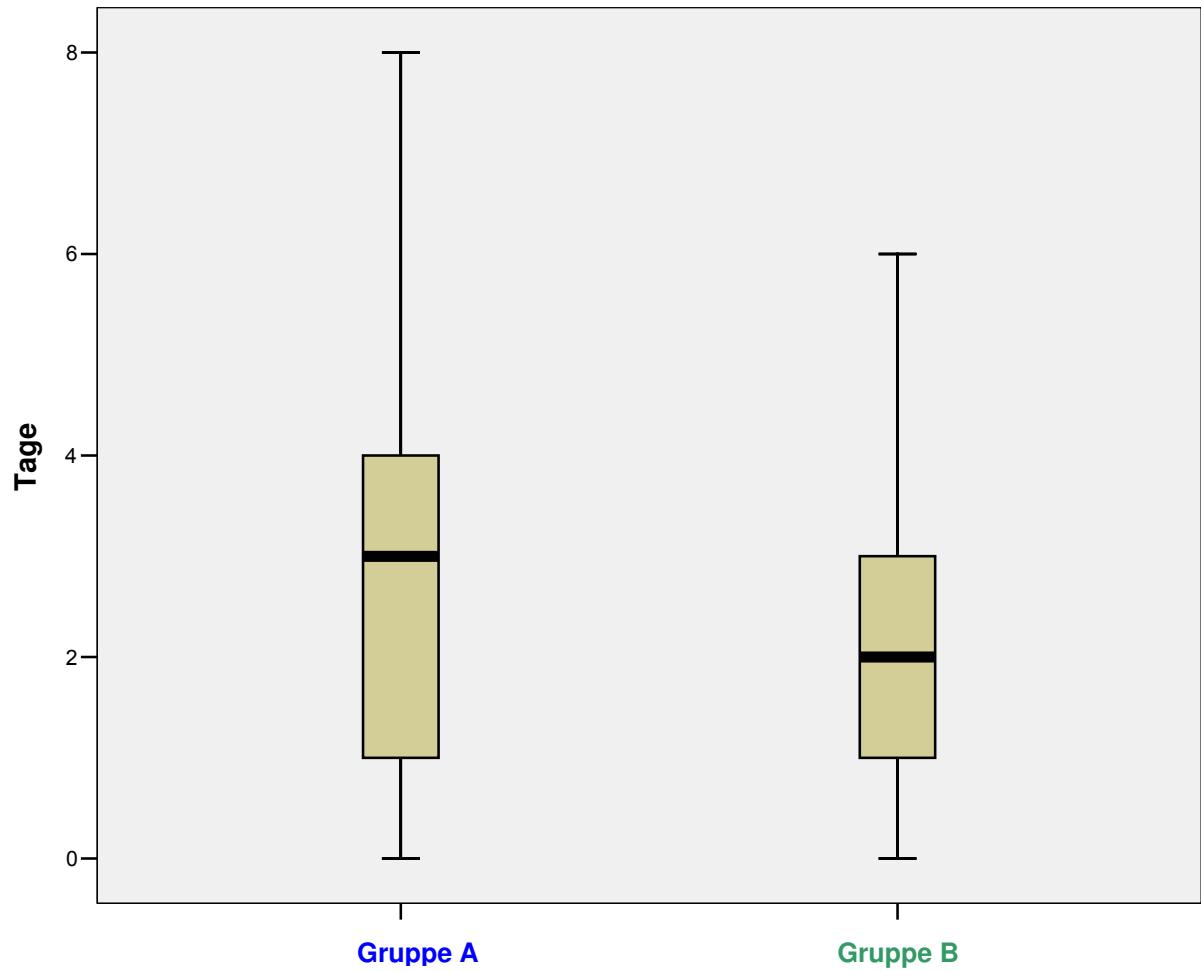


Abbildung 6: Dargestellt ist der Vergleich der Dauer des Katecholaminbedarfs in Tagen nach der Transplantation für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). Die Mittelwerte \pm Standardabweichung sind angegeben. ($p = 0,23$, Test: ANOVA)

3.8 Blutdruck

In Abbildung 7 ist der Verlauf der mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MAD) der beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) in den ersten vier Wochen nach der Transplantation im Vergleich dargestellt. Um diesen Vergleich zu erstellen wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen verwendet. In der ersten Woche nach der Transplantation lag der mittlere arterielle Druck der Gruppe A bei 95 ± 13 mmHg und für Gruppe B bei 97 ± 9 mmHg. Ab der zweiten Woche lag der MAD der Gruppe B unter dem der Gruppe A. In der zweiten Woche betrug der MAD der Gruppe A 95 ± 11 mmHg und der Gruppe B 92 ± 11 mmHg. In der dritten Woche nach der Transplantation ergab sich für die Gruppe A ein Wert von 92 ± 10 mmHg und für die Gruppe B ein Wert von 88 ± 12 mmHg. In der vierten Woche lag der MAD in der Gruppe A bei 91 ± 10 mmHg und der MAD in der Gruppe B bei 89 ± 9 mmHg. Zwischen den Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Für beide Gruppen gemeinsam betrachtet gibt es aber, im Verlauf der ersten vier Wochen nach der Transplantation, signifikante Unterschiede zwischen den mittleren arteriellen Blutdruckwerten der einzelnen Wochen. Die Werte der 1. Woche unterscheiden sich signifikant von den mittleren arteriellen Blutdruckwerten der 3. Woche. Ebenso gibt es zwischen der 1. Woche und 4. Woche sowie im Verhältnis der 2. gegenüber der 3. und 4. Woche signifikante Unterschiede. (Tab. 8)

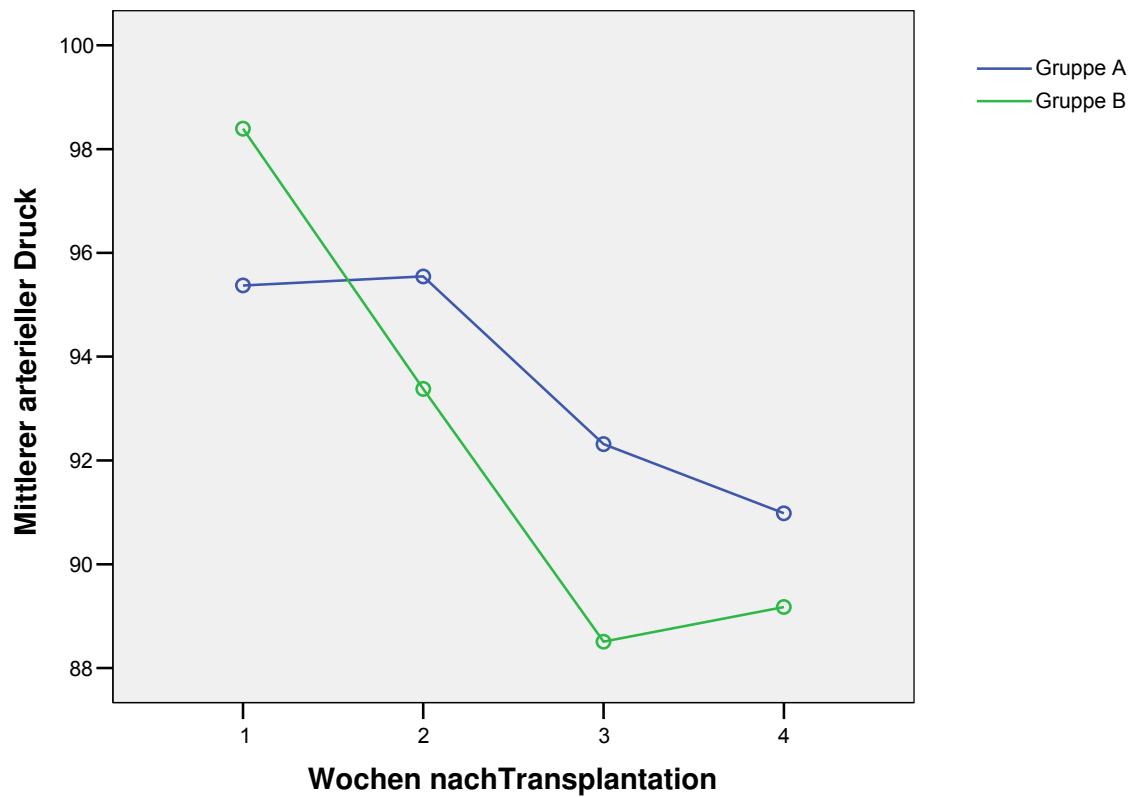


Abbildung 7: Dargestellt ist der Verlauf des mittleren arteriellen Drucks in den ersten vier Wochen nach der Transplantation für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre).

Messzeitpunkt	Zu vergleichender Zeitpunkt	p
1. Woche	2. Woche	0,636
	3. Woche	0,001
	4. Woche	0,001
2. Woche	1. Woche	0,636
	3. Woche	0,014
	4. Woche	0,009
3. Woche	1. Woche	0,001
	2. Woche	0,014
	4. Woche	1,000
4. Woche	1. Woche	0,001
	2. Woche	0,009
	3. Woche	1,000

Tabelle 8: Vergleich der mittleren arteriellen Blutdruckwerte der einzelnen Wochen nach der Transplantation untereinander. Zwischen der 1. und 3. Woche, der 1. und 4. Woche, der 2. und 3. Woche und der 2. und 4. Woche ergeben sich signifikante Unterschiede im Verlauf. ($p < 0,05$)

Abbildung 8 zeigt anhand eines Balkendiagramms die mittlere Anzahl der benötigten Blutdruckmedikamente zur Einstellung des Zielblutdruckes im Vergleich für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre). Der Zielblutdruck richtete sich nach der Vorgabe durch die jeweils dem Alter entsprechenden Perzentilen. Verwendung fanden vor allem Dihydralazin, Nifedipin, Amlodipin, Captopril, Enalapril, Ramipril, Losartan und Candesartan. Zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus vor der Transplantation lag die mittlere Anzahl der eingenommenen Blutdruckmedikamente für Gruppe A bei 1 ± 1 und für Gruppe B bei $1,3 \pm 1$. Gruppe B startete also bereits mit einer höheren Anzahl an Medikamenten. Im Laufe der folgenden Jahre näherten sich die Mittelwerte der Anzahl der eingenommenen Blutdruckmedikamente stark an. Im ersten Jahr nach der Transplantation lag die mittlere Anzahl der eingenommenen Blutdruckmedikamente für Gruppe A bei $1,9 \pm 1,5$ und für Gruppe B bei $2,2 \pm 1,5$. Im zweiten Jahr betrug der Mittelwert für Gruppe A $2 \pm 1,5$ und für Gruppe B $2 \pm 1,4$. Im dritten Jahr nach der Transplantation lag der Mittelwert der Gruppe A bei $1,9 \pm 1,3$ und der Mittelwert der Gruppe B bei $1,9 \pm 1,6$. Insgesamt unterschied sich die mittlere Anzahl der eingenommenen Blutdruckmedikamente jedoch nicht erheblich, es ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

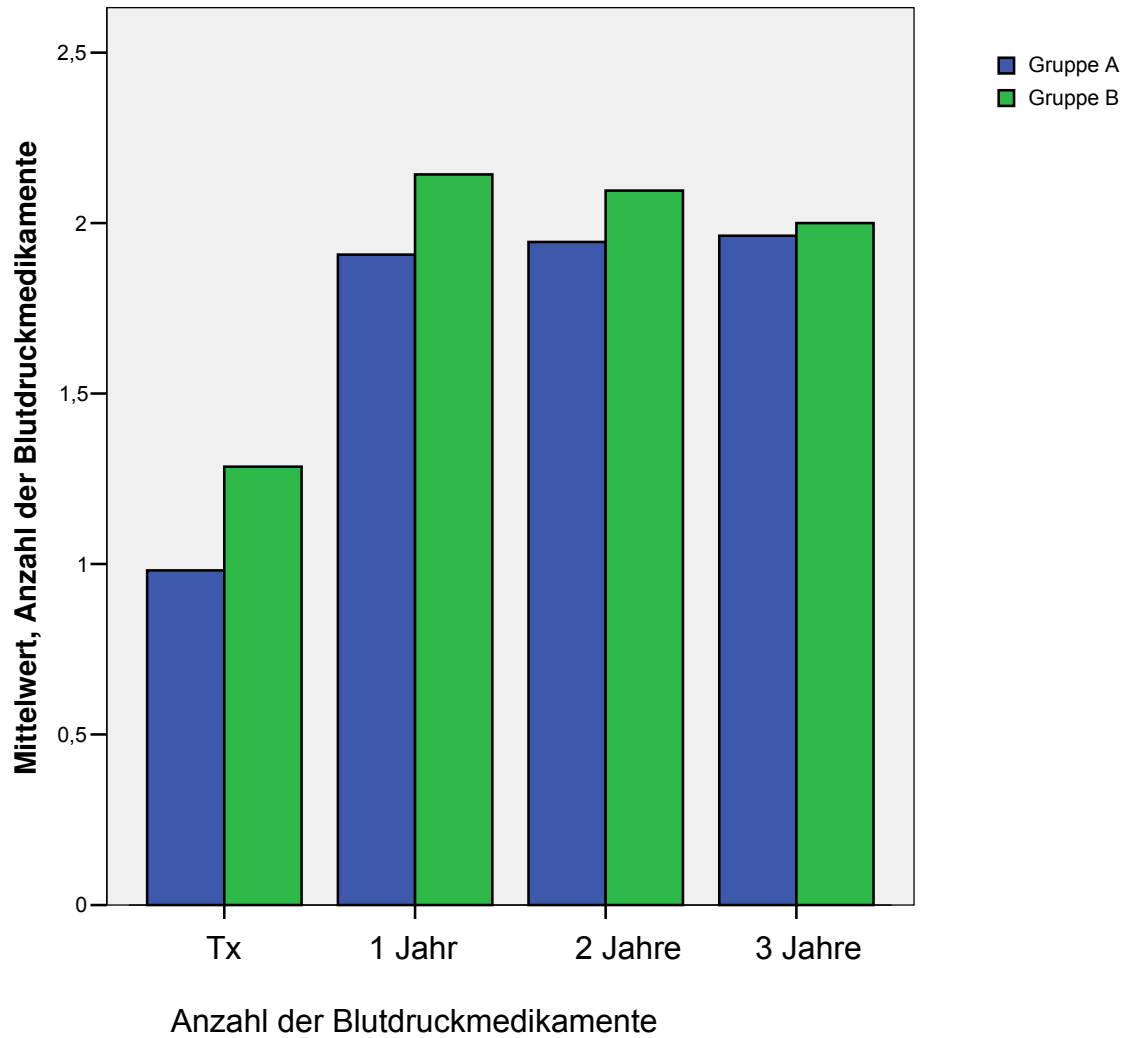


Abbildung 8: Balkendiagramm zur graphischen Darstellung der mittleren Anzahl der Blutdruckmedikamente, vom Zeitpunkt der Transplantation (RRMedA) bis drei Jahre danach (RRMed 1-3J), für die beiden Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre).

4. Diskussion

4.1 Einfluss des Spenderalters auf die Überlebenszeit des Organs und die GFR des Empfängers

In beiden Gruppen ist die Überlebensrate der Transplantate vergleichbar. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 15 Jahren wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Dies steht im Gegensatz zu vielen früheren Arbeiten (9-13, 15, 16). Die schlechte Überlebensrate der Transplantate von sehr jungen Spendern war lange Zeit das Hauptargument gegen die Akzeptanz pädiatrischer Spenderorgane. Ildstad et al. untersuchten 1990 den Einfluss des Spenderalters auf die Überlebensrate der Transplantate. Sie beobachteten eine Gruppe von 36 Empfängern von Transplantaten, deren Spender < 3 Jahre alt waren. Darunter waren auch 7 anencephale Neugeborene. In der Untergruppe mit Spendern < 12 Monate ergab sich hier eine 1 - Jahres Überlebensrate von nur 19 % (13). Johnson et al. demonstrierten, dass Nieren die von Spendern < 4 Jahre stammen, eine niedrige Überlebensrate der Transplantate haben (17). Trompeter et al. fanden ebenfalls eine geringe Überlebensrate bei jungen Spendern in Kombination mit ebenfalls jungen Empfängern (14). Der NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) Bericht von 1992 definiert das ideale Spenderalter auf 20 -25 Jahre. Das Risiko, das Organ eines Neugeborenen Spenders zu verlieren, wird als 2,7 fach erhöht im Verhältnis zum idealen Spender beschrieben und für Organe von Spendern < 5 Jahre wird eine Verlustrate von 9,9 % beschrieben, die nur auf vaskuläre Komplikationen wie Thrombosen, auf primäre Nichtfunktion und andere, technische Ursachen zurückzuführen ist (9). Auch in anderen Arbeiten werden die Punkte: Thrombosierung, primäre Nichtfunktion und technische Probleme als

Ursache für schlechtere Überlebensraten der Transplantate von Spendern < 5 Jahre beschrieben im Vergleich zu Organen älterer Spender (10, 11, 15, 25). In der Folgezeit wurden viele Nieren von Kindern, die zur Transplantation zur Verfügung gestanden hätten daher abgelehnt. Die Untersuchungen zu all diesen Ergebnissen fanden vor 1995 statt. Eine UNOS – Analyse, die 2001 erschienen ist (26) (Beobachtungszeitraum bis 1995), kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass pädiatrische Transplantate eine schlechteren Überlebensrate der transplantierten Organe im Vergleich zu adulten Organen haben. In dieser Studie wird bereits darauf hingewiesen, dass Kindernieren nicht grundsätzlich die schlechteren Spenderorgane sind. Die Überlebensrate von Transplantaten von Spendern zwischen 5 – 18 Jahren wird als deutlich besser beschrieben, sogar als vergleichbar mit adulten Spenderorganen. Zudem wird angemerkt, dass das zunehmende Gewicht eines Spenders in der Gruppe mit Transplantaten von Spendern < 5 Jahren häufig zu einem besseren Ergebnis führt. Es gab jedoch auch vor 1995 bereits Arbeiten, die zeigten, dass die Überlebensraten transplantierte Organe von sehr kleinen Spendern auch erfolgreich sein können, wenn sie in spezialisierten Zentren vorgenommen werden, sowohl bei Erwachsenen (27) als auch bei Kindern (28).

Filler et al. verglichen 1997 die Überlebensraten der Transplantate zweier Gruppen von Kindern nach Nierentransplantation. Die eine Gruppe bestand aus 36 Patienten und erhielt Organe von Spendern < 6 Jahre, die andere Gruppe bestand aus 167 Patienten mit Organen von älteren Spendern. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen in der 5 - Jahres - Überlebensrate. Daraus wurde geschlussfolgert, dass gute Resultate auch mit Organen von Spendern < 6 Jahre erzielt werden können, wenn die Transplantation in einem darauf spezialisierten Zentrum erfolgt. Die Autoren proklamieren daher dass eine Einschränkung diesbezüglich in der Nierenauswahl nicht gerechtfertigt ist (29). Unterschiedliche

Arbeiten aus den letzten Jahren unterstützen diese Aussage (19, 30). Analysen basierend auf dem UNOS Register zeigten sowohl, dass die Kurzzeit - Überlebensrate zwischen 1994 und 2003 signifikant gestiegen ist (19) als auch, geringere chronische Organverlusten bei jungen Spendern (0 – 10 Jahre) verglichen mit älteren Spenderkategorien (31). Der NAPRTCS – Bericht von 2005 gibt eine Überlebensrate von 52% für Empfänger von Transplantaten aus der Altersgruppe 0 -5 Jahre an. Hierbei ist das schlechte Ergebnis zurückzuführen auf die Organe von den 0 -2 Jährigen. Die Überlebensrate der Organe lag für die Gruppe mit Nieren von 5 – 10 jährigen Spendern bei 64% und für Spender > 10 Jahren bei 68% (32). Sweet et al. zeigen, basierend auf Daten der NAPRTCS, dass sich die Kurzzeit – Überlebensrate transplantierte Organe zwischen 1995 und 2004 stark verbesserte. Diese sehr guten Ergebnisse reflektieren Fortschritte im klinischen Management sowie neue immuntherapeutische Regime. Auch die Langzeit - Überlebensrate der Transplantate verbesserte sich, wie auch schon vorherigen Berichten zufolge, weiter stark. Vor allem betrifft dies die jüngste Empfängergruppe von 1 – 5 Jahren (33). Auch andere Studien bestätigen diese Ergebnisse (34, 35). In der MHH lag die Überlebensrate der Transplantate nach 5 Jahren bei über 80% für die Kinder aus beiden Gruppen. Es gab in der Gruppe B (Spender < 16 Jahre) insgesamt 3 Organe von Kindern < 5 Jahren. Keines dieser drei Transplantate wurde innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Transplantation verloren. Als Konsequenz ergibt sich für unsere Studie kein Unterschied in der Überlebensrate der Transplantate, bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen der Spender. Die Überlebensrate der transplantierten Organe ist, wie die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich machen, kein Gegenargument mehr, wenn es um die Verteilung von pädiatrischen Spenderorganen geht.

Erhält ein Kind das Organ eines Kindes scheint es sogar, hinsichtlich der Organfunktion, davon zu profitieren. Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Nieren von den jüngeren Spendern eine bessere Langzeitfunktion bei pädiatrischen Patienten haben, verglichen mit den Organen älterer Spender. Die GFR entwickelte sich in den ersten 5 Jahren nach der Transplantation bei den Empfängern pädiatrischer Organe zunehmend besser. Von Jahr zu Jahr wurde der Unterschied zwischen den Gruppen deutlicher. Die GFR gilt als bester messbarer Parameter zur Feststellung einer sich entwickelnden chronischen Transplantatnephropathie (36).

Es liegt nahe, dass Kinder, die eine bessere GFR nach 5 Jahren haben, auch nach 10 oder 20 Jahren noch eine bessere GFR haben und dass dieser Faktor zu einem besseren Langzeitüberleben führt. Wie Bohlin und Berg bereits 1991 beschrieben (37), findet nach der Transplantation einer adulten Niere in einen pädiatrischen Patienten eine funktionelle Adaption an die geringere Körpergröße des Empfängers statt. Die pädiatrischen Patienten haben nach der Transplantation eine geringere GFR als ihre erwachsenen Spender. Auch im Tierversuch mit Ratten wurde die Adaption von Nieren, deren Spender deutlich größer waren als die Empfänger, bestätigt (38). Die Ursache für die beobachtete geringere GFR bei Kindern könnte durch das geringere Blutvolumen und den geringeren Blutdruck zustande kommen. Hieraus resultiert eine Hypofiltration der transplantierten adulten Niere. Eine Multicenter - Studie zeigte, dass sich die GFR adulter Organe mit der zunehmenden Körpergröße des wachsenden Empfängers, nach der anfänglichen funktionellen Adaption nicht wieder steigerte. Die GFR von Kindern mit pädiatrischen Spenderorganen hingegen steigert sich jedoch mit dem Körperwachstum des Empfängers (21, 39). In der Untersuchung von Duborg et al. steigerte sich die GFR in den ersten 4 Jahren nach der Transplantation entsprechend dem Körperwachstum des Empfängers und blieb dann stabil. Auch 8 Jahre nach der Transplantation war

hier die GFR der pädiatrischen Spendernieren noch signifikant besser als die GFR der transplantierten adulten Nieren (21). Eine matched – pairs Analyse aus der MHH in Zusammenarbeit mit Eurotransplant untermauert diese Resultate und zeigt die Überlegenheit von pädiatrischen Nierenspenden (20). Die Daten dieser Studie weisen darauf hin, dass pädiatrische Spendernieren im Gegensatz zu adulten Nieren in der Lage sind, ihre Filtrationsfähigkeit zu steigern, wenn der wachsende Organismus es benötigt. Der Grund für die mangelnde Anpassungsfähigkeit adulter Nieren wird im natürlichen Alterungsprozess der Organe vermutet (40). Melk et al. konnten zeigen, dass Nieren von älteren Spendern, verglichen mit jüngeren Spendern, durch den Alterungsprozess auch zu einem schnelleren Voranschreiten einer chronischen Transplantatnephropathie neigen (41).

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, ist die GFR in der Gruppe B initial niedriger als in der Gruppe A. Aber schon ein Jahr nach der Transplantation kehrt sich dieses Verhältnis um. In den Jahren 3 – 5 nach der Transplantation haben Patienten, denen Kindernieren transplantiert wurden, signifikant bessere glomeruläre Filtrationsraten als Kinder mit adulten Nierentransplantaten. Dieses Ergebnis zeigt deutlich, dass pädiatrische Patienten einen hohen Nutzen durch die Transplantation pädiatrischer Spenderorgane haben.

4.1.1 Einflüsse unterschiedlicher Faktoren auf die GFR

Es gibt einige Faktoren außer dem Spenderalter, die möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die GFR der transplantierten Organe nehmen könnten. Dazu zählen das Lebensalter des Empfängers, die Dauer der Dialyse des Empfängers vor dem

Zeitpunkt der Transplantation, die Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen, die Histokompatibilität sowie die kalte Ischämiezeit des Organs in Stunden. Zudem haben sich im Laufe der Jahre die Operationsmethoden und Techniken sowie die Therapiestandards verändert. Daher ging hier auch in die Betrachtung ein, ob die Transplantation vor oder nach 1995 erfolgte. Für die hier vorliegenden Daten, ergibt sich in allen Punkten eine Unabhängigkeit in Bezug auf die Unterschiede in der GFR. Die einzige Ausnahme bildet der Faktor Spenderalter. Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass das Spenderalter einen viel größeren Einfluss auf das Ergebnis einer Nierentransplantation bei Kindern hat als die anderen betrachteten Faktoren.

4.2 Spenderalter und Volumenentwicklung

Das Spenderorgan eines pädiatrischen Spenders entwickelt sich jedoch nicht nur rein funktionell mit dem Wachstum des Empfängers. Die jährliche Ermittlung des Volumens zeigte, dass Organe pädiatrischer Spender auch in der Lage sind, mit dem wachsenden Patienten zu wachsen. Dieser Wachstumsvorgang findet unabhängig von akuten Abstoßungsreaktionen statt. Transplantate von Erwachsenen scheinen diese Kapazität zu verlieren. Sie sind zwar in der Lage, wie bereits erörtert, sich initial den veränderten Bedürfnissen des kleinen Patienten anzupassen und sich auf die Veränderung der Körperoberfläche einzustellen (37). Danach kann bei adulten Nieren aber keine weitere Anpassung oder Volumenveränderung festgestellt werden. Ingelfinger et al. beschrieben 1981 den Wachstumsverlauf der Niere eines 16 Monate alten Spenders, die einem 16 jährigen Empfänger implantiert wurde: Die Niere wuchs innerhalb einer Zeit von 8 Wochen von 7 cm auf 11,5 cm (42). Wie erklärt sich dieser Wachstumsvorgang in den pädiatrischen Organen? Silber

vermutete zwei Typen des Nierenwachstums nach Transplantation: kompensatorisches und obligatorisches Wachstum. Das kompensatorische Wachstum geschieht als Antwort auf ein Defizit an Nephronen. Das obligatorische Wachstum bezeichnet den zur Niere gehörenden, natürlichen Wachstumsprozess des Organs (43-45).

Das mittlere Volumen der transplantierten Nieren der hier betrachteten Gruppen wurde sonographisch ermittelt, jeweils kurz nach der Transplantation und dann jährlich über einen Zeitraum von 5 Jahren. Direkt nach der Transplantation und ein Jahr später gab es noch einen signifikanten Unterschied im Volumen der Nieren der Gruppen A (Spender > 16) und B (Spender < 16). Die Volumina der pädiatrischen Spendernieren glichen sich aber im Laufe der Jahre immer mehr den Erwachsenenieren an. Es konnte über einen Vergleich innerhalb der Gruppe B ausgeschlossen werden, dass akute Abstoßungsreaktionen einen Einfluss auf die Volumenentwicklung haben. Pädiatrische Spendernieren sind also unabhängig von Auftreten oder Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen in der Lage in einem wachsenden Organismus mit zu wachsen.

4.3 Komplikationen

Akute Abstoßungsreaktionen ereignen sich häufig in den ersten Monaten oder im ersten Jahr nach der Transplantation. Werden sie rechtzeitig entdeckt und schnell behandelt, kann das Transplantat diese Episoden gut überstehen. Es können sich bei einem Empfänger auch mehrere akute Abstoßungsreaktionen ereignen. Eine chronische Transplantatnephropathie entwickelt sich über Jahre, ist irreversibel und führt häufig zum Verlust des Organs. Weitere häufige Komplikationen sind: technische Schwierigkeiten bei der Operation, vor allem durch Größenunterschiede,

vaskuläre Komplikationen, initiale Nichtfunktion des Transplantats oder Infektionen. In dieser Arbeit wurden die akuten Abstoßungsreaktionen für die Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre) miteinander verglichen. Außerdem wurde die Häufigkeit technischer Probleme durch Größenunterschiede im Vergleich für die beiden Gruppen A und B betrachtet. In der Anzahl oder Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Faktor Spenderalter und dem Vorkommen oder der Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen.

In mehreren Arbeiten wird darauf hingewiesen, dass die Komplikationsrate von sehr kleinen Nieren aus der Altersgruppe 0 – 2 Jahre sehr viel höher liegt als die Komplikationsrate aller anderen Altersgruppen (13,32). In der hier betrachteten Gruppe B befand sich kein Spender < 2 Jahre. Es kam auch nicht zu den häufig beschriebenen Organverlustursachen Thrombosierung oder initiale Nichtfunktion. Hayes et al. verglichen die Komplikationsraten bei Empfängern von 126 Postmortalspenden. Die Empfänger wurden in Gruppen nach dem Spenderalter unterteilt. Die Empfänger der Gruppe 0 – 2 jähriger Spender hatten eine Komplikationsrate von 23,5% gegenüber 5% in den anderen Gruppen (25). Vor allem handelte es sich wohl um technische Komplikationen. Sicher sollte man Organe von Neugeborenen oder Kindern unter 2 Jahren weiter unter dem Aspekt eines erhöhten Risikos betrachten. In der MHH wurden im Jahr 2002 64 Empfänger < 15 Kg KG beobachtet, die Nierentransplantate erhielten. Es kam bei 3% zu vaskulären Thrombosen, bei 7% zu Urinlecks und bei 6% zu Stenosen. Sechs Kinder erhielten eine Netzversorgung zur Vermeidung von Organkompression. Die 10 Jahres – Überlebensrate lag in dieser Gruppe bei 85%. Diese Daten zeigen, dass

Transplantationen trotz großer Größenunterschiede auch bei sehr kleinen Patienten, durchführbar sind. Verbesserte chirurgische Techniken tragen entscheidend zum Erfolg der Transplantation bei (46).

In der vorliegenden Studie kam es ausschließlich in Gruppe A, bei sehr großen adulten Organen, die eher kleinen Kindern implantiert werden sollten zu technischen Problemen aufgrund der Größenunterschiede zwischen Organ und Patient. Es ergibt sich in der hier betrachteten Gruppe, mit einem p von 0,06 zwar keine Signifikanz, doch kann man dieses Ergebnis als deutlichen Trend werten. Vermutlich wird diese Berechnung bei einer etwas größeren Gruppe signifikant. Ein Kinderorgan, welches ein kleines Kind erhalten soll, führt viel weniger wahrscheinlich zu technischen Problemen im Zuge der Operation oder des Bauchdeckenverschlusses, als das ausgewachsene Organ eines Erwachsenen.

4.4 Gegenüberstellungen der Aufenthaltsdauern auf Normal- und Intensivstation

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, ergibt sich in Bezug auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus kein Unterschied, ob einem Kind die Niere eines Erwachsenen oder die Niere eines Kindes transplantiert wird.

Der Unterschied in der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes nach erfolgter Transplantation ist scheinbar deutlich zu sehen, wenn man die mittleren Aufenthaltstage der beiden Gruppen betrachtet. Der mittlere Wert der Empfänger von Kindernieren liegt weit unter dem mittleren Wert der Gruppe A (Spender > 16). Durch die hohe Standardabweichung in dieser Gruppe ergibt sich jedoch keine Signifikanz.

Es wäre aber durchaus möglich, dass sich in bei einer anderen oder größeren Gruppe hier ein signifikanter Unterschied abzeichnet.

4.4.1 Katecholaminbedarf

In der ersten Zeit nach der Transplantation, während des Aufenthaltes auf der Intensivstation benötigen viele Patienten Katecholamine zur Einstellung des Blutdrucks. Betrachtet man die Dauer der benötigten Anwendung von Katecholaminen in Tagen, ergibt sich ein ähnliches Bild wie für die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation. In der Gruppe A war die mittlere Dauer des Katecholaminbedarfs höher. Die Gruppe B benötigte die Katecholamine über einen kürzeren Zeitraum. Es liegt kein signifikanter Unterschied vor bei einer relativ hohen Standardabweichung.

Sowohl der Katecholaminbedarf als auch der Aufenthalt auf der Intensivstation könnten vielleicht in einer anderen oder größeren Gruppe einen signifikanten Unterschied ausmachen. Aus diesen Ergebnissen ergäbe sich dann ein weiterer Nutzen für die Patienten durch die Transplantation von Kindernieren.

4.5 Blutdruckentwicklung

Die Prävalenz von Bluthochdruck nach einer Nierentransplantation liegt bei ca. 80% (47-49). Hypertonie nach einer Nierentransplantation bei Erwachsenen ist verbunden mit einer schnelleren Abnahme der Kreatinin-Clearance und einer größeren Wahrscheinlichkeit der Wiederkehr von Dialyse oder des Todes des Patienten (49-51). Der hohe Blutdruck steigert die Rate des renalen Funktionsverlustes bei

Patienten mit chronischer renaler Insuffizienz (52). Auch bei Kindern kommt es sehr häufig zur Entwicklung einer Hypertonie nach Nierentransplantation (53-57). Der NAPRTCS – Bericht von 1994 berichtet, dass einen Monat nach der Transplantation 70% der pädiatrischen Patienten blutdrucksenkende Medikamente benötigen. 24 Monate nach der Transplantation sind es noch 59% der Patienten (54). Die Gründe für diesen hohen Blutdruck nach Nierentransplantation bei Kindern sind multifaktoriell. Die wichtigsten Gründe sind:

- vorbestehende Hypertonie (58)
- die immunsuppressive Therapie (Kortikosteroide, Cyclosporin (59-62)),
- renale vaskuläre Erkrankungen (z.B.: Stenosen) und
- Transplantatnephropathie.

Der Effekt des hohen Blutdrucks schädigt die Funktion der Niere. Wie bei Erwachsenen kann Hypertonie zu kardiovaskulären Schäden sowie zu Organversagen führen (63). Nagasako et al. stellten 2003 einen Vergleich zwischen zwei Gruppen normotensiver Kinder (n = 31) und hypertensiver Kinder (n = 39) nach Nierentransplantation an. Sie wollten klären, mit welchen Faktoren der hohe Blutdruck in Zusammenhang gebracht werden kann. Die Faktoren, die überprüft wurden, waren: Vorbestehende Hypertonie, die GFR im 1., 3. und 6. Monat nach der Transplantation, akute Abstoßungsreaktionen, die kumulative Kortikosteroiddosis, arterielle Stenosen, die kalte Ischämiezeit, Alter, BMI und Geschlecht des Spenders und die Art der Spende (Postmortalspende oder verwandter Lebendspender). Von diesen überprüften Faktoren stand nur die GFR in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Blutdruck (64). Hier wird die Frage aufgeworfen, ob die eine niedrige GFR ein Risikofaktor für zu hohen Blutdruck ist, oder der hohe Blutdruck ein

Risikofaktor für eine niedrige GFR. In jedem Fall ist die Hypertonie ein Risikofaktor für eine Transplantatnephropathie und einen vorzeitigen Verlust der transplantierten Niere. Einige Arbeiten bestätigen, dass der Grad des Bluthochdrucks nach einer Nierentransplantation mit dem Überleben des Organs in einem negativen Zusammenhang steht (65-67). Schäden, die durch den erhöhten Blutdruck entstehen, betreffen nicht nur die transplantierten Nieren, sondern auch verbliebene native Organe (68). Obwohl einige Studien gegensätzliche Aussagen über mögliche protektive renale Effekte von blutdrucksenkenden Medikamenten trafen (47, 69-73), gibt es keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Situation durch die Anwendung von antihypertensiver Medikation.

Im Verlauf der Blutdruckentwicklung in den ersten 4 Wochen nach der Transplantation für die beiden hier betrachteten Gruppen A (Spender > 16 Jahre) und B (Spender < 16 Jahre), ergibt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die Tatsache, ob einem Kind die Niere eines Kindes oder die Niere eines Erwachsenen transplantiert wurde, hat also keinen Einfluss auf den Blutdruck nach der Transplantation, der einen wichtigen prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben des Organs darstellt. Für beide Gruppen gemeinsam ergaben sich im Verlauf der ersten 4 Wochen nach der Transplantation signifikante Unterschiede in der Entwicklung des Blutdrucks. Die Wochen 1 und 2 unterscheiden sich jeweils signifikant von den Wochen 3 und 4. Dies spricht für ein gutes Blutdruckmonitoring und Behandlungsmanagement nach der Transplantation. Um die Blutdruckentwicklung auch über einen längeren Zeitraum als 4 Wochen zu betrachten, wurde die Anzahl der blutdrucksenkenden Medikamente zum Zeitpunkt der Transplantation und in den ersten drei Jahren nach der Transplantation dargestellt. Ein signifikanter Unterschied ließ sich zu keinem Zeitpunkt feststellen. Es entstand für keine der beiden Gruppen ein Nachteil aus dem Kriterium: Alter des

Spenders, im Hinblick auf die Blutdruckentwicklung in den Jahren nach der Transplantation.

4.6 Vorschlag zur Veränderung des Verteilungssystems von Spenderorganen

Die Daten der hier betrachteten Patienten bestätigen, dass die Langzeit - Überlebensraten der transplantierten Organe nicht geringer sind, wenn die Organe von pädiatrischen Spendern stammen und die Transplantationen in einem spezialisierten Zentrum vorgenommen werden. Damit ist das Hauptargument gegen den Einsatz von Kindernieren entkräftet. Für Spenderorgane von Kindern konnte eine bessere Langzeitnierenfunktion und Anpassung an den wachsenden Organismus eines Kindes nachgewiesen werden. Sie sind in der Lage mit dem Patienten zu wachsen. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl oder des Auftretens akuter Abstoßungsreaktionen in Abhängigkeit vom Spenderalter. Organe von Erwachsenen, die in sehr kleine Kinder transplantiert werden, haben den Nachteil, dass es zu Wundheilungsstörungen mit Sekundärheilung aufgrund des Größenunterschiedes kommen kann. Die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes steht nicht im Zusammenhang mit dem Alter des Spenders. Die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes sowie die Dauer der Katecholaminpflichtigkeit ist jedoch bei den Empfängern von Kindernieren tendenziell kürzer. Im Hinblick auf die Blutdruckentwicklung oder die Anzahl der benötigten Blutdruckmedikamente nach der Transplantation entsteht den Empfängern von Kindernieren kein Nachteil.

Spendernieren von Kindern über 2 Jahren sollten bevorzugt an pädiatrische Patienten vergeben werden. Diese Strategie wird in unterschiedlichen europäischen Ländern, die nicht Mitglieder von Eurotransplant sind (wie beispielsweise Frankreich) bereits seit längerem praktiziert (74). Seit 1996 haben Patienten unter 16 Jahren hier die nationale Priorität für Organe von Spendern unter 16 Jahren und die regionale Priorität für Organe von Spendern unter 30 Jahren. Diese neuen Regeln haben die Wartezeit auf ein Organ für Kinder seither deutlich verkürzt und den Anteil der Patienten, die versterben während sie auf der Warteliste stehen, auf < 2% gesenkt. Auch in den USA gab es eine Änderung im Verteilungssystem. Die neuen Verteilungsvorschriften besagen, dass Nieren von Spendern < 35 Jahren jetzt bevorzugt pädiatrischen Patienten angeboten werden. Nur Patienten ohne Abweichungen in der Histokompatibilität und sehr hoch gefährdete Patienten erhalten eine höhere Priorität. Pädiatrische Empfänger < 11 Jahre erhalten zusätzliche Punkte aufgrund ihres jungen Alters und der größeren Auswirkung des Nierenversagens auf ihre Entwicklung (33). Seit 2006, und auch aufgrund der in dieser Arbeit vorgelegten Daten, hat sich auch Eurotransplant dazu entschieden das Thema „young for young“ in ihr Verteilungssystem zu integrieren. Grundsätzlich basiert die Verteilung der Organe auf dem Punktesystem von De Meester et al (8). Im Newsletter vom August 2006 wurde eine Änderung für junge Empfänger bekanntgegeben. Patienten < 6 Jahre haben eine Priorität für Organe von Spendern < 10 Jahre erhalten, wenn es keine Abweichungen in der HLA - Typisierung gibt (6). Begründet auf dem hohen Nutzen, den ein Kind von einem pädiatrischen Spenderorgan hat, wäre es jedoch wünschenswert, dass man hier noch einige Schritte weiter geht. Ein möglicher Vorschlag wäre zum Beispiel ein Altersabgleich. Ein Kind sollte das übergeordnete Vorrecht auf ein Organ passend zu seinem Alter und seiner Körpergröße haben, da man hier davon ausgehen kann, dass das

Zusammenspiel zwischen dem sich entwickelnden Organ und dem sich entwickelnden Kind am besten funktioniert. Wenn dadurch nicht eine bei null liegende Übereinstimmung der Histokompatibilität gewährleistet ist, sollte es dem transplantierenden Zentrum überlassen bleiben, ob es das Organ akzeptieren will oder nicht. Sollte eine Niere nicht altersgerecht vergeben werden können, findet sie Eintritt in das normale Verteilungssystem. Aufgrund der geringen Zahl der anfallenden Spenderorgane in dieser Altersstufe wird es jedoch eher nötig bleiben, auch adulte Organe an Kinder zu vergeben als anders herum. Es stellt sich jedoch noch die Frage, ob die Bevorzugung der Kinder als Empfänger zu einer zu großen Benachteiligung der erwachsenen Patienten auf der Warteliste führen würde. Patienten in akuter Lebensgefahr müssen einen Vorrang in der Organverteilung haben. Ebenso ist unstrittig, dass Kindern aufgrund der starken Auswirkungen des Nierenversagens auf Wachstum und Knochenentwicklung sowie auf die intellektuelle und psychische Entwicklung, eine höhere Priorität eingeräumt werden muss. Sie sollen die Möglichkeit haben, sich möglichst ohne Schaden zu entwickeln. Daher haben Kinder in eigentlich allen Verteilungssystemen ohnehin eine Position höherer Priorität. Kinder sind mit einem Anteil von 1 – 4% nur eine kleine Minderheit auf der Warteliste. Der Einfluss einer Veränderung zu ihren Gunsten würde sich demnach auf die Wartezeit erwachsener Patienten nur einen sehr kleinen Einfluß nehmen. Sweet et al. beschreibt die Auswirkungen der Veränderung des Verteilungssystems in den USA auf die gesamte Verteilung der Organe als sehr gering (33). Da ein Abgleich des Spender – und Empfängeralters zur einer besseren Langzeittransplantatfunktion führt, sollten die Verteilungssysteme an diese Erkenntnisse angepasst werden.

5 Zusammenfassung

Kommt es bei einem Kind zu einem terminalen Nierenversagen dann ist die Therapie der Wahl eine präemptive Nierentransplantation. So können die Auswirkungen des Nierenversagens und der Dialyse auf die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes so gering wie möglich gehalten werden. Viele ältere Studien zeigten schlechtere 1 – Jahres – Überlebensraten der Nieren pädiatrischer Spender gegenüber adulten Spendernieren. Die hier vorliegende Arbeit untersucht den Unterschied von pädiatrischen und adulten Postmortalspenden für die Langzeit-Überlebensrate der Nieren sowie die Entwicklung der Nierenfunktion in den Jahren nach der Transplantation bei pädiatrischen Empfängern. Außerdem wurde untersucht, ob den Empfängern pädiatrischer Spenderorgane Nachteile in Bezug auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder den Bedarf an Katecholaminen durch das Alter des Spenders entstanden. Des Weiteren wurde betrachtet, ob sich ein Unterschied in der Komplikationsrate bei der Transplantation sowie in der Blutdruckentwicklung nach der Transplantation in Abhängigkeit vom Spenderalter ergab.

In dieser Studie wurden 64 männliche und 35 weibliche Kinder untersucht, die im Zeitraum von 1990 bis 2005 in der Medizinischen Hochschule Hannover ihre erste Einzelniere spende erhielten. Aufgrund des Spenderalters wurden die Kinder in zwei Gruppen eingeteilt: Die Kinder in Gruppe A (n = 60) erhielten Organe Erwachsener Spender (> 17 Jahre). In Gruppe B wurden 39 Kinder betrachtet, die das Organ eines Kindes erhielten (Alter < 16 Jahre). Die Daten wurden in einem mittleren Beobachtungszeitraum von $5,9 \pm 4$ Jahren erhoben. Dokumentiert wurden GFR, Nierenvolumen, Transplantatverluste, Blutdruckentwicklung, Katecholaminbedarf sowie die Aufenthaltsdauern im Krankenhaus und auf der Intensivstation.

Die Langzeitüberlebensrate pädiatrischer Spenderorgane unterschied sich nicht von der Überlebensrate adulter Spenderorgane. Die Nierenfunktion entwickelte sich bei den Empfängern pädiatrischer Spenderorgane signifikant besser im Laufe von 5 Jahren nach der Transplantation. Organe von pädiatrischen Spendern wuchsen im pädiatrischen Empfänger mit. Zu Komplikationen kam es nur bei einer ausgeprägten Größendifferenz zwischen Organen adulter Spender und sehr kleinen pädiatrischen Empfängern. In den anderen untersuchten Punkten ergaben sich ebenfalls keine Nachteile für die Empfänger pädiatrischer Spenderorgane.

Pädiatrischen Spendernieren bedeuteten keinen Nachteil für kindliche Empfänger, sondern waren aufgrund der Funktionssteigerung den Organen adulter Spender überlegen. Damit Kinder den größtmöglichen Nutzen aus einer Transplantation ziehen können, sollten sie ein Vorrecht auf die Organe pädiatrischer Spender erhalten. Das langfristige Ziel sollte ein Altersabgleich sein, bei dem Kinder Vorrecht auf ein Organ passend zu ihrem Alter und ihrer Körpergröße erhalten.

6 Referenzen

1. Pape L, Offner G, Latta K, Vogel A, Ehrich JHH. Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen. Pädiatr Prax 2002/2003; 62: 47
2. Wing AJ, Ehrich JHH. Pregnancies in women on renal replacement therapy: Kluwer Academic Publishers, 1996.
3. Vester U, et. al. End - stage renal failure in children younger than 6 years: renal transplantation is the therapy of choice. Eur J Pediatr 1998; 157: 239
4. Filler G et. al. 25 Jahre pädiatrische Nierentransplantation an der Charité Berlin, in Deutschland und in Europa (1971 - 1996). Kinderärztl Prax 1997; 66: 330
5. Becker T, Neipp M, Reicharr B, Pape L, Ehrich JHH, Klempnauer J, Offner G. Pediatric Kidney transplantation in small children - a single center experience. Transplant Int 2006; 19: 197
6. www.eurotransplant.nl.
7. Pape L, et. al. Single center experience with basiliximab in pediatric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 276
8. De Meester J, Persijn GG, Wujciak T. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. Eurotransplant International Foundation. Transplantation 1998; 66 (9): 1154.
9. Harmon WE, Alexander SR, Tejani A StableinD. The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal graft recipients - a report of the north american pediatric renal transplant cooperative study. Transplantation 1992; 54: 232
10. Arbus GS, Hardy BE, Balfe JW, Churchill BM, Steele BT, Baumal R, Curtis RN. Cadaveric renal transplants in children under 6 years of age. Kidney Int Suppl, 1983; 15: 111
11. Arbus GS, Rochon J, Thompson D. survival of cadaveric renal transplant grafts from young donors and in Young recipients. Pediatr Nephrol, 1991; 5 (1): 152
12. Hong JH, Shirani K, Arshad A, Parsa I, Matas A, Adamons RJ, Butt KM. Influence of cadaver donor age on the success of kidney transplants. Transplantation, 1981; 32 (6): 532
13. Ildstad ST, Tollerud DJ, Noseworthy J, Ryckman F, Sheldon CA, Martin LW. The influence of donor age on graft survival in renal transplantation. J Pediatr Surg 1990; 25 (1): 134
14. Trompeter RS, Haycock GB, Bewick M, Chantler C. Renal transplantation in very young children. Lancet 1983; 162: 373
15. Wetzels JF, Hoitsma AJ, Koene RA. Influence of cadaver donor age on renal graft survival. Clin Nephrol, 1986; 25 (5): 256
16. Yuge J, Cecka JM. Pediatric recipients and donors. Clin Transpl 1990: 425
17. Johnson RW, Webb NB, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Dyer PA, Conolly JK. Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: a 10 year study. Kidney Int 1996; 53: 72
18. Gellert S, Devaux S, Schoenberger B, May G,. Donor age and Graft function. Pediatr Nephrol 1996; 10: 716

19. Hwang AH, Cho YW, Cicciarelli J, Meutser M, Iwaki Y, Hardy BE. Risk factors for short - and long - term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation* 2005; 80: 466
20. Pape L, Offner G, Ehrich JHH, De Boer J, Persijn GG. Renal allograft function in matched pediatric and adult recipient pairs of the same donor. *Transplantation* 2004; 77: 1191
21. Dubourg L, Cochat P, Hadj - Aissa A, Tyden G, Berg UB. Better long - term functional adaption to the child's size with pediatric compared to adult kidney donors. *Kidney Int* 2002; 62: 1454
22. www.unos.org.
23. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571
24. Hoyer PF, Krohn HP, Offner G, Byrd DJ, Brodehl J, Wonigeit K, Pichlmayr R. Renal function after kidney transplantation in children. *Transplantation* 1987; 43: 489.
25. Hayes JM, Novick AC, Stroom SB, Hodge EE, Bretan PN, Graneto D, Steinmuller DR. The use of single pediatric cadaver kidneys for transplantation. *transplantation*, 1988; 45 (1): 106
26. Bresnahan BA, Mc Bride MA, Cherikh WS, Hariharan S. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of united network for organ sharing data. *Transplantation*, 2001; 72 (2): 256
27. Vianello A, Mastro Simone S, Calconi G, Da - Porto A, Palminteri G, D'Annibale A. Influence of donor age on cadaver Kidney graft function and survival: univariate and multivariate analysis. *Nephron* 1993; 65: 541
28. Robles NR, Gomes-Campdera FJ, Anaya F, Albertos J, Valderrabano F. Kidneys from donors less than 5 years of age for transplantation: How to use them. *Arch Esp Urol* 1989; 42: 545.
29. Filler G, Lindeke A, Bohme K, Devaux S, Schonberger B, Ehrich JHH. Renal transplantation from donors aged < 6 years into children yields equal graft survival when compared to older donors. *Pediatr Transplant*, 1997; 1 (2): 119
30. El Sabrout R, Buch K. Outcome of renal transplants from pediatric donors < 5 years of age. *Clin Transplant* 2005; 19: 316
31. Cicciarelli J, Iwaki Y, Mendez R. The Influence of donor age on kidney graft survival in the 1990's. *Clin Transpl* 1999: 353
32. <http://spitfire.emmes.com/study/ped/resources/annlrept2005.pdf>.
33. Sweet SC, Wong HH, Webber SA, Horslen S, Guidinger MK, Fine RN, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States 1995 - 2004. *Am J Transpl* 2006; 6 (2): 1132
34. Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert - Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. *Am J Transpl* 2004; 4 (9): 54
35. Harmon WE, Mc Donald RA, Reyes JD. Pediatric transplantation 1994 - 2003. *Am J Transpl* 2005; 5 (4): 887
36. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J. Estimated one - year glomerular filtration rate is the best predictor of long - term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006; 81 (2): 202
37. Bohlin AB, Berg U. Renal functional adaption of the adult kidney following transplantation to the child. *Kidney Int* 1991; 39 (1): 129
38. Provoost AP, Wolff ED, Kreutzer MH,. Influence of the recipients size upon renal function following kidney transplantation: an experiment and clinical investigation. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 63

39. Berg U, Bohlin AB, Tyden G. Adaption and long - term function of transplanted kidneys in children. *Transplantat Proc* 1993; 25: 1324
40. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy , the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 167
41. Melk A, Schmidt BM, Vongwiwatana A, Rayner DC, Halloran PF. Increased expression of senescence - associated cell cycle inhibitor p16INK4a in deteriorating renal transplants and diseased native kidney. *Am J Transpl* 2005; 5 (6).
42. Inglefinger JR, Teele R, Treves S, Levey RH. Renal growth after transplantation: infant Kidney received by adolescent. *Clin Nephrol* 1981; 15 (1): 28
43. Silber SJ. Compensatory and obligatory renal growth in babies and adults. *Aust NZ J Surg* 1974; 44: 421
44. Silber SJ. Growth of baby kidneys transplanted into adults. *Arch Surg* 1976; 111: 75
45. Silber SJ. Renal transplantation between adults and children: differences in renal growth. *JAMA* 1974; 228: 1143
46. Neipp M, Offner G, Luck R, Latta K, Strehlau J, Schlitt HJ, Ehrich JHH, Klempnauer J, Nashan B. Kidney transplant in children weighing less than 15 kg : donor selection and technical considerations. *Transplantation* 2002; 15 (73): 409
47. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A. Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 73
48. Luke RG. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1987; 31: 1024
49. Kasiske BL. Possible causes and consequences of hypertension in renal transplant recipients. *Transplantation* 1987; 44: 639
50. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1470
51. Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH, Rubin AL. Hypertension in kidney transplant recipients: Effect of long term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 1989; 2: 341
52. Walker WG. Hypertension - related renal injury: A major contributor to the end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 164
53. Tejani A. Posttransplant hypertension and antihypertensive encephalopathie in renal allograft recipients. *Nephron* 1983; 34: 73
54. Baluarte HJ, Gruskin AB, Inglefinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation: A report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 570
55. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF, Beudon D,. Hypertension following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 16
56. Gorjani N, Offner G, Hoyer PF, Brodehl J. Hypertension after renal transplantation in patients treated with cyclosporin and azathioprine. *Arch Dis Child* 1990; 65: 275
57. Ogborn MR, Crocker JF, Belitsky P, Mac Donald AS, Bitter - Suermann H, Digont SC. Cyclosporin A and Hypertension in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21: 1705
58. Sorof JM, Sullivan EK, Tejani A, Portman RJ. Antihypertensive medication and renal allograft failure: A NAPRTCS Report. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1324

59. Hohage H, Bruckner D, Arlt M, Buchholz B, Zidek W, Spieker C. Influence of cyclosporin A and FK 506 on 24 h blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 342
60. van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW, Boomsma F, Levi M, Man in't Velt AJ, Weimar W Schalekamp MA. Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant patients. *Hypertension* 1996; 28: 304
61. Lipkin GW, Tucker B, Raine AE. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin - and non - cyclosporin - treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993; 11: 439
62. Textor SC, Wiesner R, Wilson DJ, Poryako M, Romero JC, Burnett JC, Gores G, Hay E, Dickson ER, Krom RA. Systemic and renal hemodynamic differences between FK 506 and cyclosporin in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1332
63. Buscher R, Kester U, Wingen AM, Hoyer PF. Pathomechanism and the diagnosis of arterial hypertension in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2004, Nov; 19 (11): 1202
64. Nagasako SS, Koch Nogueira PC, Machado PG, Medina Pestana JO. Arterial hypertension following renal transplantation in children - a short - term study. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (12): 1270
65. Kasiske BL, Kalil RS, Lee HS, Rao KV. Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. *Kidney Int* 1991; 40: 514
66. Modena FM, Hostetter TH, Salahuddeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 1991; 52: 239
67. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney blood pressure: Collaborative transplant study. *Kidney Int* 1998; 53: 217
68. Neuringer JR, Brenner BM. Glomerular hypertension: Cause and consequence of renal injury. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: 91
69. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M,. Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 1992; 36: 87
70. Palmer BF, Dawidson I, Sagalowsky A, Sandor Z, Lu CY. Improved outcome of cadaveric renal transplantation due to calcium channel blockers. *Transplantation* 1991; 52: 640
71. Suthanthiran M, Haschemeyer RH, Riggio RR, Adubor C, Cheigh JS, Wang JC, Fotino M, Stubbenbord WT, Saal SD,. Excellent outcome with a calcium channel blocker - supplemented immunosuppressive regimen in cadaveric renal transplantation: A potential strategy to avoid antibody induction protocols. *Transplantation* 1993; 55: 1008
72. Kirk AJ, Omar I, Dark JH,. Long - term improvement in renal function using nifedipine in cyclosporine- associated hypertension. *Transplantation* 1990; 50: 1061.
73. Wilkie ME, Beer J, Evans SJ, Raftery MJ, Lord RH, Moore R, Marsh FP. A randomized, placebo - controlled study of nifedipine on early renal allograft function. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 800
74. Loirat C, Chalem Y, Golmard JL. Organ allocation in pediatric transplantation in France. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 964

7 Lebenslauf

Name : Julia Hoppe, geb. Cukrowski
Geburtsdatum: 03.05.1974 in Berlin
Familienstand: verheiratet
Kinder: Greta Sophie Hoppe, geboren am 28.11.04
Geburt des zweiten Kindes im Januar 2007
Konfession: römisch- katholisch

Ärztliche Prüfungen

25. Oktober 2004 3. Teil der ärztlichen Prüfung, Gesamtnote „gut“
21. März 2003 2. Teil der ärztlichen Prüfung,
29. August 2000 1. Teil der ärztlichen Prüfung,
14. September 1999 ärztliche Vorprüfung

Ausbildung

Okt. 1997 – Juni 2004 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Hochschule Hannover

Praktisches Jahr:

April 2003 – Juli 2003 Prof. Dr. Leonhardt, Medizinische Klinik,
Ev. Diakoniewerk Friederikenstift, Hannover
Aug.2003 / Sept. 2003 Dr. Jidahwi, Abteilung für Chirurgie,

Mnazi Mmoja Hospital, Zanzibar Town, Tanzania

Okt. 2003 / Nov. 2003 Prof. Dr. Keferstein, Allgemein-, Visceral-, Gefäßchirurgie,
Ev. Diakoniewerk Friederikenstift, Hannover

Dez. 2003 – März 2004 Prof. Dr. Böhme, Frauenklinik
Ev. Diakoniewerk Friederikenstift, Hannover

Famulaturen:

März 2000 Dr. A. Stenzig, Internistin, hausärztlich orientierte,
internistische Praxis

März 2001 Prof. Dr. Erich, Kinderklinik der MH Hannover
Kinderheilkunde mit Schwerpunkt pädiatrische
Gastroenterologie und Nephrologie

Juli 2001 – Sept. 2001 D.E. Felce, M.D./PhD, Gynäkologie und Geburtshilfe,
Ladysmith Hospital, Ladysmith, Südafrika

Dez. 2001 Prof. Dr. Lehmkuhl, Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin,
Auguste- Viktoria- Krankenhaus, Berlin

Juli 2002 Prof. Dr. Schlösser, Frauenklinik der MH Hannover
Abteilung II für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin, IVF- Labor

Aug. 2002 P. Pearlman, M.D./PhD, Gynäkologie,
KP West L.A. Hospital, Los Angeles, U.S.A

Promotion

Seit Februar 2006 unter der Betreuung von PD Dr. Pape, Abteilung für pädiatrische Nieren - , Leber - , und Stoffwechselerkrankungen, im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover

Thema: Pädiatrische Spendernieren haben bei Kindern eine bessere Transplantatfunktion und bessere Langzeitüberlebensraten als adulte Spenderorgane.

Schulbildung

1986 – 1990	Realschule, Katholische Schule Sankt Franziskus, Berlin
1990 – 1991	Ausbildung, Staatliche Ballettschule Berlin- Weißensee
1991 – 1993	Ausbildung, Ballettschule der Oper Leipzig
1993 – 1995	Gymnasiale Oberstufe der privaten Kantschule Berlin
1995 – 1997	Gymnasiale Oberstufe der Integrierten Gesamtschule Roderbruch, Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

Nebentätigkeiten

1997 – 1999	Tanzlehrerin für die Kinderklassen im Sportverein
1999 – 2002	Sonder - und Nachtwachen in der Med. Hochschule Hannover

8 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur
Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Verbesserte Lang – Zeit – Überlebensrate und Transplantatfunktion bei Kindern,
nach der Transplantation von Einzelnierenspenden pädiatrischer Spenderorgane
verglichen mit adulten Spenderorganen“

in der Abteilung für pädiatrische Nieren-, Leber-, und Stoffwechselerkrankungen
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. J. H. H. Ehrich)
unter der Betreuung von PD Dr. med L. Pape

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine
anderen als die hier aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe diese
Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion
eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch
nicht erworben habe. Ergebnisse dieser Dissertation wurden als Originalartikel im
Nephrol. Dial. Transplant. 2006 Sep; 21(9): 2596 – 600 mit dem Titel: „ Superior long-
term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from
pediatric compared with adult donors“ veröffentlicht.

Hannover, den

9 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Lars Pape bedanken. Seine ausgezeichnete Betreuung und die freundschaftlich – kreative Atmosphäre in der Zusammenarbeit mit ihm motivierten mich, mit viel Spaß und Enthusiasmus an dieser Dissertation zu arbeiten. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor J. H. H. Ehrich bedanken, der mir die wissenschaftliche Arbeit in seiner Abteilung ermöglichte. Mein besonderer Dank gilt auch Frau Professor Offner, für ihre wissenschaftliche Unterstützung und Anregung. Ich danke Herrn Dipl. – Math. B. Vaske für seine freundliche Hilfe und Unterstützung bei der biometrischen Auswertung. Frau Dr. Mareike Beisteiner möchte ich dafür danken, dass sie mir als Freundin und mit ihrem Rat zur Seite stand.

Meine Eltern Jutta und Georg Cukrowski möchte ich dankend besonders hervorheben. Aus Dankbarkeit für ihr Vertrauen und ihre jahrelange Unterstützung möchte ich ihnen die vorliegende Arbeit widmen. Mein größter Dank schließlich gilt meinem Mann, Jörn Hoppe. Seine Liebe, sein Verständnis und sein Glaube an mich schenken mir unglaublich viel Kraft und Motivation.

