

Eingereicht von
Hannah Lisa Keßler,
12033763,
hannah-kessler@gmx.de

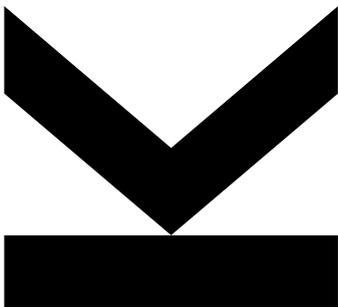
Angefertigt am
Ordensklinikum Linz
Elisabethinen - Abteilung für
Allgemeine Chirurgie,
Viszeral-, Thorax-, Gefäß-
und
Transplantationschirurgie

Beurteiler / Beurteilerin
Prim. Univ.-Prof. Dr.
Matthias Biebl

Modul
Bachelorarbeitsseminar
LVA-Nr. 658.013

Februar 2024

AB0-inkompatible Nierentransplantation – die chirurgische Sicht



Bachelorarbeit

im Bachelorstudium

Humanmedizin

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Bachelorarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Wichtigkeit der Nierentransplantation	5
1.2.	Vorteile der Lebendspende	6
1.3.	Bedeutung der ABO-Inkompatibilität	8
2.	Case Report – Chirurgische Aspekte der Nierentransplantation	9
2.1.	Anamnese und Diagnosen	9
2.1.1.	Haupterkrankungen	9
2.1.2.	Weitere Erkrankungen.....	9
2.2.	Klinischer Befund.....	10
2.3.	Diagnostik.....	10
2.4.	Therapie	11
2.4.1.	Vorbereitungsmaßnahmen.....	11
2.4.2.	Operative Therapie.....	11
2.5.	Verlauf	12
3.	Literature Review	15
3.1.	Chirurgische Aspekte der Nierentransplantation	15
3.1.1.	Entnahme der Spenderniere	15
3.1.2.	Empfängertransplantation	17
3.2.	Herausforderungen der Lebendspende.....	20
4.	Immunologische Aspekte der ABO-inkompatiblen Nierentransplantation	21
4.1.	Präoperative Therapie vor der Transplantation	21
4.2.	Nachbehandlung	24
5.	Zusammenfassung und Fazit.....	25
6.	Literaturverzeichnis	26
7.	Abbildungsverzeichnis	27
8.	Tabellenverzeichnis	27
9.	Abkürzungsverzeichnis	28

10. Anhang.....	31
10.1. Übersicht einiger Nierenfunktionsparameter über den Zeitraum des Case Report	31
10.2. Spenderevaluation präoperativ	32
10.3. SOP Arbeitsvorlage: Standard Therapie bei AB0 inkompatibler NTX	35

1. Einleitung

Die Nierentransplantation, sowie die Dialyse, stellen die zwei einzigen Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz dar. Ein Vergleich beider Methoden zeigt einen signifikanten Vorteil der Transplantation gegenüber der Dialyse in den Punkten Lebensqualität und Lebensdauer. Jedoch gibt es trotz bestehender Widerspruchslösung in Österreich einen erheblichen Mangel an Organen und Spendern.

Bis zum Stand Dezember 2023 befanden sich in Österreich 620 Personen auf der aktiven Warteliste für eine Nierentransplantation. Im Zeitraum des Jahres 2023 wurden eine totale Anzahl von 330 Nierentransplantationen durchgeführt inklusive Multiorgantransplantationen, hierbei stammen 254 Organe von postmortalen Spendern und 74 Nieren von Lebendspendern. Rückblickend auf das Jahr 2022 wurden 336 Nierentransplantationen durchgeführt. Dies zeigt zwar einen Rückgang in der gesamten Transplantationsanzahl, jedoch stieg der Anteil der Lebendspenden von 55 im Jahre 2022 auf die oben genannten 74 Spenden im Jahr 2023. Zum Jahresende 2022 standen noch 587 Personen auf der Warteliste, welche eine einzelne Nierenspende oder eine Multiorganspende benötigten (Eurotransplant - Statistics). Auch hier zeigt sich die Tendenz der letzten Jahre, dass immer mehr Organe benötigt werden, aber die Anzahl der Spender sehr limitiert ist. Es ist daher von enormer Bedeutung mit zusätzlichen Methoden und neuen wissenschaftlichen Techniken den enormen Bedarf an Transplantat-Organen zu decken. Eine Möglichkeit hierfür stellt die AB0-inkompatible Nierentransplantation und die Möglichkeit der Lebendspende dar.

Die ersten AB0-inkompatiblen Nierentransplantationen durch eine Lebendspende wurden bereits im Jahre 1989 in Japan durchgeführt (Aikawa, Saito and Takahashi, 2015). Die Limitierung der Spendersuche mit der passenden Empfängerblutgruppe wird hierbei umgangen und im Zuge dessen eine größere Auswahl an potenziellen Spendern durch die elektive Lebendspende erreicht.

Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist eine Transplantation, über die Jahre gesehen die kostengünstigere Behandlungsmethode. Laut Arbeitsgemeinschaft Niere Österreich belaufen sich die Kosten für die Nachsorge und weitere Medikation auf 6.000 bis 12.500 Euro pro Jahr und pro Patient, wo hingegen die Kosten für die Dialyse, abhängig von der verwendeten Methode, bei 25.000 bis 50.000 Euro pro Jahr und Patient liegen können (Arbeitsgemeinschaft Niere Österreich, 2013).

1.1. Wichtigkeit der Nierentransplantation

Die terminale Niereninsuffizienz und die Dialysepflichtigkeit der Patienten sind die häufigsten Indikationen für eine Nierentransplantation. Hierbei sind die häufigsten Ursachen der

terminalen Niereninsuffizienz resultierende Folgen aus einer Diabetes mellitus Erkrankung, eine Hypertonie und die Glomerulonephritis (Hautmann and Gschwend, 2014). Durch die Transplantation haben die Patienten eine deutlich längere Lebenszeit mit einer besseren Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, welche dialysiert werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend die Zulassungskriterien für die Transplantation von Nieren erweitert, sodass auch Organe mit eingeschränkter Qualität transplantiert werden können, um dem wachsenden Bedarf gerecht zu werden (Hugo *et al.*, 2008). Diese marginalen Organe stammen von Spendern mit einem Alter von über 60 Jahre, alternativ auch von Spendern im Alter von über 50 Jahre mit dem Vorhandensein von zwei der folgenden Charakteristika. Es muss entweder eine zerebrovaskuläre Todesursache vorliegen, eine Hypertonie begleitend bestehen oder eine transiente Niereneinschränkung mit einem Serumkreatinin von mehr als 1,5 mg/dl vorhanden sein (Argani, 2022). Eurotransplant hat ein Seniorenprogramm für die Organverteilung eingeführt, um diese marginalen Organe an Patienten auf der Transplantationsliste zu vermitteln, die älter als 65 Jahre sind (Aumiller, 2017). Denn auch bei diesen älteren Patienten zeigt sich, dass eine Transplantation im Vergleich zu einer Dialyse zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebenschancen und einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Patienten, welche lange auf der Transplantationsliste stehen und dialysiert werden, haben ein höheres Risiko für die Manifestation von ischämischen Herzerkrankungen, kardialen Arrhythmien und zerebrovaskulären Erkrankungen. Das Alter stellt demnach keine Kontraindikation für eine Aufnahme auf die Transplantationsliste dar, jedoch sollte beachtet werden, dass es durch mögliche Komorbiditäten zu einer höheren Mortalität nach der Transplantation kommen kann (Oniscu, Brown and Forsythe, 2004). Bei der Auswahl der Spenderorgane und möglichen Empfängern sind die folgenden Kriterien am wichtigsten: die Humanen Leukozytenantigen-Gewebsmerkmale, das cross match und die Blutgruppen, wobei letztere Hürde der Transplantation durch die Einführung der ABO-inkompatiblen Nierentransplantation umgangen werden kann (Arastéh, Baenkler and Bieber, 2018).

1.2. Vorteile der Lebendspende

Die große Diskrepanz zwischen dem Bedarf an Spenderorganen und der Verfügbarkeit von postmortalen Spendern kann durch die Lebendspende effektiv reduziert werden (Öllinger *et al.*, 2020). Die Lebendspende bietet eine Reihe bedeutender Vorteile im Vergleich zur postmortalen Organspende. Einerseits verkürzt sie die Wartezeit für den Empfänger, dies hat wiederum eine verkürzte Dialysedauer zum Vorteil. Häufig ist auch eine Transplantation präemptiv möglich, sodass der Empfänger auf die Komplikationen und Folgen einer Dialyse gänzlich verzichten kann. Auch aus wirtschaftlichem Interesse ist eine schnelle Transplantation im Vergleich zur jahrelangen Dialyse zu bevorzugen (Harber, 2022). Zudem

ermöglicht die Lebendspende eine präzise Planung der Organentnahme, sowie der Transplantation und führt zu einer verbesserten Organqualität durch verkürzte kalte Ischämiezeiten. Weiterhin kann der Empfänger optimal auf die Transplantation vorbereitet werden, indem zuvor eine geeignete Immunsuppression bei Blutgruppen- oder HLA-Inkompatibilität durchgeführt wird (Hautmann and Gschwend, 2014). Bestimmte Patientengruppen profitieren sehr von einer Lebendspende, da sie alternativ eine lange Zeit auf der Warteliste stehen würden. Hierzu zählen ältere Patienten, Personen mit diabetischer Nephropathie und multimorbide Patienten. Auch Patienten, welche für eine sehr kurzfristige Operation, wie im Fall einer Transplantation, nicht geeignet sind, profitieren von der präoperativen Vorbereitung durch einen elektiven Operationstermin (Harber, 2022). Eine Lebendspende kann nur dann durchgeführt werden, wenn der potenzielle Spender dafür geeignet ist. Daher werden im Voraus gründliche Untersuchungen und Abklärung des Spenders durchgeführt, um mögliche Risiken im Zusammenhang mit der Nierenspende und den Folgekomplikationen zu bewerten. Es ist von großer Bedeutung, dass alle potenziellen Risiken ausführlich abgewogen und dem Spender erklärt werden. Eine Lebendspende kann nur dann in Betracht gezogen werden, wenn das Gesamtrisiko einer terminalen Niereninsuffizienz beim Spender im Verlauf seines Lebens bei weniger als ein Prozent liegt. Hierbei wird die Risikoabschätzung mithilfe des End-Stage Renal Disease Risk Tool for Kidney Donors Candidates durchgeführt. Neben der körperlichen Untersuchung und Abklärung erfolgt auch eine psychologische Begutachtung durch einen unabhängigen Psychiater, um die Eignung des Spenders für die Lebendspende zu bestätigen (Öllinger *et al.*, 2020). Nach einer Nierenspende kann das Risikoprofil in kurz-, mittel- und langfristig eingeteilt werden. Zu den kurzfristigen Spenderrisiken zählen die allgemeinen Komplikationen einer Operation, inklusive der durchgeführten Anästhesie und die speziellen Risiken einer Nephrektomie. Das Risiko einer Umstellung einer laparoskopischen auf eine offene Operation liegt bei etwa 1-2 %. Mittelfristig kann es besonders bei Männern, welche die linke Niere gespendet haben zu Problemen im Bereich des linken Testikels kommen, da der venöse Abfluss ursprünglich in die Vena renalis sinister erfolgt, welche in Rahmen der Nephrektomie entfernt wird. Im zeitlichen Verlauf kommt es zur Ausbildung von Kollateralen und einem Rückgang der Beschwerden. Zusätzlich können eine Bauchwandhernie oder chronische Schmerzen eine Folge der Operation sein. Langfristig zeigen sich Folgen wie eine Hypertonie, Nierenversagen oder Tod durch die Nephrektomie. Das relative Risiko nach einer Spende langfristig an ESRD zu leiden ist signifikant erhöht, allerdings ist das absolute Risiko im Vergleich zu Personen, welche keine Niere gespendet haben, nicht massiv erhöht. Auch eine Schwangerschaft ist möglich, es besteht lediglich ein leicht erhöhtes Risiko für eine Gestationshypertonie und Präeklampsie. Für den Fötus besteht kein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtslichkeit oder Ähnliches (Harber, 2022).

1.3. Bedeutung der AB0-Inkompatibilität

Eine Blutgruppeninkompatibilität kann durch eine individualisierte Immunsuppression für den Patienten bei Lebendspenden keine Kontraindikation mehr für eine Transplantation darstellen (Öllinger *et al.*, 2020). Studien zufolge kann die Transplantation bei etwa einem Drittel der Patienten, die einen möglichen Spender für eine Lebendspende haben, aufgrund von Blutgruppeninkompatibilität nicht durchgeführt werden. Patienten mit Blutgruppe 0 müssen besonders oft länger auf ein verfügbares Organ warten. Die AB0_i Nierentransplantation stellt eine weitere Möglichkeit dar, dem Mangel an Spenderorganen entgegenzuwirken. Eine retrospektive Kontrollstudie von M. Cozzi *et al.*, die über die Jahre 2012 – 2021 durchgeführt wurde, zeigt die Unterschiede im Outcome der AB0_i Transplantation im Vergleich zur AB0-kompatiblen Nierentransplantation. Es wurde insgesamt ein höheres Risiko für Komplikationen und Abstoßungsreaktionen festgestellt. Besonders häufig fanden sich akute- und antikörpermedierte Abstoßungsreaktionen, sowie Sepsis bei der AB0_i Transplantation in den ersten 30 Tagen (Cozzi *et al.*, 2022). Ohne zuvor eine Desensibilisierungstherapie durchgeführt zu haben, kann es zu einer hyperakuten Abstoßungsreaktion, welche durch Isoagglutinine vermittelt wird, kommen. Grund hierfür sind die Blutgruppenantigene des Spenders, welche auf dem Endothel der Spenderniere exprimiert sind (Hugo *et al.*, 2008). Die Ergebnisse des Vergleiches der beiden Gruppen konzentrierten sich auf die Endpunkte der Transplantatfunktion. Diese sind bestimmt durch das Serumkreatinin und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, die verzögert einsetzenden Transplantatfunktion, akute Abstoßungsreaktion, Sepsis und auch virale Infektionen wie das Zytomegalie- und BK-Virus, ebenfalls bekannt als humanes Polyomavirus 1. Die Studie zeigt, dass die AB0_i Patienten vor der Transplantation viel länger dialysepflichtig waren als die AB0_c Patienten, wobei die meisten eine Hämodialyse erhalten haben und die Blutgruppe 0 hatten. Der Verlauf der Immunglobulin M- und Immunglobulin G Isoagglutinin-Titer zeigten nach stattgefundenener Transplantation keine signifikante Erhöhung und auch bei einer höheren Anzahl an akuten Abstoßungsreaktionen gab es keinen Anstieg der Titer. Es fand sich kein Unterschied in der Transplantatfunktion in beiden Gruppen, lediglich die bereits erwähnte höhere Abstoßungsrate, welche gut therapierbar war und eine verzögerte Transplantatfunktion waren vorzufinden. Das Risiko für eine Sepsis war jedoch erheblich erhöht und am häufigsten fand man eine Urosepsis als Ursache. Der Grund hierfür liegt daran, dass 75% der AB0_i Patienten mit Sepsis zuvor eine akute Abstoßungsreaktion aufwiesen und im Verlauf dessen mit additiver Immunsuppression behandelt wurden. Außerdem wurde diese Patientengruppe präoperativ desensibilisiert und standardmäßig mit zusätzlicher Immunsuppressivgabe behandelt, diese Tatsachen kann möglicherweise zu dem erhöhten Risiko für eine Sepsis beigetragen haben. Bei der viralen Infektion mit dem CMV oder dem BK-Virus zeigten sich in der AB0_c Kontrollgruppe keine Unterschiede. Das

todzensierte Transplantatüberleben beider Gruppen war in dieser Studie identisch mit jeweils 100% und es gab keinen Verlust der Transplantatfunktion aufgrund von Abstoßung, Infektionen oder anderen Ursachen (Cozzi *et al.*, 2022).

2. Case Report – Chirurgische Aspekte der Nierentransplantation

Im weiteren Verlauf wird der Fall eines Patienten geschildert, welcher im Januar 2023 eine Nierentransplantation durch Lebendspende erhalten hat. Es wird nachfolgend der Verlauf bis Oktober 2023 beschrieben und analysiert. Grundlage dafür sind die zur Verfügung gestellten Arztbriefe, Operationsberichte und Ambulanzbriefe der Transplantationsambulanz. Im Weiteren werden ein etwa 7 Wochen langer stationärer Aufenthalt, sowie mehrere ambulante und weitere kurze stationäre Krankenhausaufenthalte beschrieben. Der Fallbericht wird daraufhin in Anamnese und Diagnosen mit Haupterkrankungen und weiteren Erkrankungen gegliedert, inklusive Klinischer Befund, Diagnostik, Therapie und den weiteren Verlauf.

2.1. Anamnese und Diagnosen

Die Anamnese und erwähnten Diagnosen beziehen sich primär auf den präoperativen Status des Patienten.

2.1.1. Haupterkrankungen

Bei dem Patienten wurde eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 5 mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate von 9 ml/min/1,73m^2 bei funktioneller Einzelniere rechts und Nierendysplasie links diagnostiziert. Ursächlich dafür sind beidseitig vermehrt vorhandene Nierenzysten und bereits im Jahr 2007 wurde laparoskopisch eine Zystenfensterung der rechten Nierenzysten bei Größenprogredienz vorgenommen. Schon im Jahr 2003 wurde eine Harnröhrenschlitzung und zusätzliche Ureterokutaneostomie, die Harnableitung mittels einer Harnleiter-Haut-Implantation (Hautmann and Gschwend, 2014), auf der rechten Seite bei Vorliegen eines obstruktivem Megaureter durchgeführt. Die Neuimplantation des rechten Ureters fand im Jahr 2004 statt.

2.1.2. Weitere Erkrankungen

Nebenbefundlich werden auch eine arterielle Hypertonie und Sinusbradykardie, eine geringe Splenomegalie und sekundärer Hyperparathyreoidismus festgestellt. Desweiteren wurde 2022 bei einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie eine Refluxösophagitis diagnostiziert, damals von Grad B nach Los Angeles mit *Helicobacter pylori* negativer Antrumgastritis und einer axialen Hiatushernie HILL Grad II – III. In der aktuell 2023 durchgeführten Kontrollgastroskopie wurde festgestellt, dass die Refluxösophagitis persistierend ist mit der

Einteilung Grad A nach Los Angeles Klassifikation und auch dieses Mal wieder *Helicobacter pylori* negativ. Die axiale Hiatushernie zeigt eine Progression mit einem Grad IV Ventil nach HILL-Klassifikation. 2022 erfolgte zudem die Exzision eines kombinierten Naevus gluteal rechts ohne Malignitätshinweise und es bestand der Verdacht auf ein Wurzelspitzengranulom, die zahnärztliche Freigabe erfolgte jedoch ohne Einschränkung. Im Zusammenhang mit der Transplantation resultierte eine Anämie, ein postoperativer Faktor XIII-Mangel und ein Vitamin D-Mangel. Im Februar 2023 erkrankte der Patient etwa fünf Wochen nach der Transplantation an einer COVID-19-Infektion, die ohne weitere Folgen verlief.

2.2. Klinischer Befund

Zum Zeitpunkt der Aufnahme vor der Transplantation fühlt sich der Patient subjektiv gut und beschwerdefrei. Kardio-respiratorisch ist er stabil und es zeigt sich keine Verkalkungen der Iliakalgefäße mit tastbaren kräftigen Leistenpulsen auf beiden Seiten. Der Patient befindet sich in einer präemptiven Situation, da keine Dialyse bei ausreichender Harnmenge erforderlich war. Insgesamt besteht keine Kontraindikation für die Transplantation.

2.3. Diagnostik

Bei den Untersuchungen vom Spender zeigt sich ein positiver CMV-Status, sowie positive Epstein-Barr-Virus IgG Antikörper. Der Quantiferon-Test fällt negativ aus. Beim Empfänger sind die EBV IgG ebenfalls positiv, CMV IgG allerdings negativ. Die HLA-Typisierung weist einen negativen T-Zell cross match und einen nicht beurteilbaren B-Zell cross match auf. Der HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger beträgt 1-1-0. Die HLA-Moleküle spielen eine wichtige Rolle in der Abstoßung von Transplantatorganen (Montgomery *et al.*, 2018). Die Anzahl der Mismatches liegt hierbei von 0 bis 6, mit 0 als besten Matchgrad und 6 als schlechtesten Matchgrad (Schönemann, 2016). Sowohl der Spender als auch der Empfänger zeigen die Blutgruppe A auf. In der präoperativen Diagnostik zeigen sich keine Donorspezifischen-Antikörper und auch keine Panel-reaktiven-Antikörper. Bei der präoperativ durchgeführten Computertomographie stellt sich die bekannte polyzystische Nierenformation mit linker Schrumpfniere dar. Die postoperative pathologische Untersuchung der durchgeführten Nierenbiopsie ergab ein Parenchym ohne Vorschädigung, durch den Transplantationsvorgang kam es allerdings zu einem aktiven Tubulusschaden und ein Remuzzi Score von 0. Der Remuzzi Score wird zur Hilfestellung bei der Beurteilung der Eignung der Spenderniere für die Transplantation herangezogen. Er basiert auf folgenden Kriterien: Zeichen von Glomerulosklerose, Tubulusatrophie, intestinale Fibrose und arterielle Stenosierung (Chen *et al.*, 2021).

Im weiteren Verlauf findet sich ein, durch die Blutung entstandenes Hämatom im Bereich der Transplantatniere mit Kompression des Nierenhilus und der Anastomosen der Gefäßprothese. Die gesamte Niere wird minderperfundiert und zeigt keine Ausscheidung. Weiterführend führt die Perfusionsstörung zur ödematösen Schwellung der Transplantatniere mit zusätzlicher Flüssigkeitsretention. Die sonographischen Verlaufskontrollen beschreiben eine anfängliche Reduktion des Widerstandsindex. Nach mehreren Revisions-Operationen liegt dieser Wert im Verlauf allerdings wieder im Normwertbereich mit guter Nierenperfusion und regelrechtem Parenchym. Auch die szintigraphisch durchgeführten Transplantatnephrogramme beschreiben einen ähnlichen Verlauf mit einem guten Perfusionsindex und Perfusion. Die Mitte Februar abschließend durchgeführte Magnetresonanztomographie beschreibt ein noch erhaltenes mittelgroßes Hämatom im rechten Unterbauch und ein weiteres Hämatom in der Nähe des oberen Nierenpols. Die Transplantatniere zeigt sich in Kontrastierung und Durchblutung regelrecht ohne Vorliegen von Zeichen einer Hydronephrose.

2.4. Therapie

2.4.1. Vorbereitungsmaßnahmen

Präoperativ erfolgt die Therapie zur Immunsuppression mit Basiliximab am Tag der Transplantation, sowie am 4. postoperativen Tag. Außerdem werden Tacrolimus, Mycophenolsäure, Methylprednisolon und Prednisolon verabreicht, um die Reaktion des Immunsystems zu reduzieren. Da es sich bei der spendenden Person um einen Cytomegalie-Virus positiven Träger handelt und der Empfänger einen negativen CMV-Status hat, ist eine Prophylaxe mit Valganciclovir erforderlich. Auf Grund des negativen Quantiferon-Tests im Tuberkulose-Screening, kann auf eine Isoniazid-Prophylaxe verzichtet werden. Auch von einer Pneumocystis-Prophylaxe kann bei fehlender Indikation abgesehen werden.

2.4.2. Operative Therapie

Im Januar 2023 erfolgt die gelungene Transplantation der rechten Spenderniere, durch blutgruppengleiche Lebendspende, in die linke Fossa iliaca mit zusätzlicher Splintimplantation. Indikation hierfür ist die terminale Niereninsuffizienz ohne Dialysepflichtigkeit. Die linke Seite wird als Position gewählt, da bereits auf der rechten Seite mehrere Operationen erfolgt sind. Die neue Transplantatniere wird an die Arteria iliaca externa und die Vena iliaca externa anastomosiert. Die warme Ischämiezeit bei der Nierenentnahme während der Spenderoperation beträgt 56 Sekunden, die kalte Ischämiezeit während der Transplantation 1 Stunde und 58 Minuten und die zweite warme Ischämiezeit während der Transplantation 46 Minuten. Abschließend zeigt sich die Transplantat-Niere rosig mit gutem Turgor ohne lokale Durchblutungsausfälle. Während der Ureterimplantation

wird eine Doppel-J-Schiene im Nierenbecken und in der Harnblase verankert. Am 1. postoperativen Tag zeigt sich in der durchgeführten CT-Untersuchung ein Hinweis auf eine Minderperfusion auf Grund der anatomischen Verhältnisse der neu transplantierten linken Niere ohne Harnausscheidung. Sonografisch fand sich ein verminderter Widerstandsindex von 0,3, der Normwert liegt zwischen 0,6 - 0,7 (Petrucci *et al.*, 2018), mit perfundierter Transplantatniere. Daraufhin erfolgte zeitnah die Revision mittels Laparotomie mit zweimaliger Re-Implantation der Niere und der Versuch einer neuen Anastomosierung. Der intraoperative Befund zeigt eine leicht bläulich verfärbte Niere mit dilatierten Venen im Hilusbereich. Für die Neu-Anastomosierung wird die Implantation eines venösen Interponats mit Gore-Conduit, im speziellen einer Dacron Prothese, mit Anschluss an die Vena iliaca externa benötigt. Des Weiteren wird die neue arterielle Anastomose an die A. iliaca interna angeschlossen. Während der Re-Laparotomie beträgt die Klemmzeit der Niere bei mehrmaliger Ausklemmung insgesamt knapp 2,5 Stunden. Abschließend stellt sich die Niere gut koloriert und mit ausreichendem Turgor dar, auch die Arterien sind regelrecht perfundiert und der Situs zeigt sich vor Wundverschluss ohne signifikante Blutungen. Unter der laufenden Antikoagulation mit Heparin kommt es am 4. posttransplantations Tag zur Ausbildung eines Hämatoms, daraufhin wird eine erneute operative Revision mit Hämatomausräumung durchgeführt. Intraoperativ zeigt sich zudem ein Ureterleck und das Ausreißen der Ureteranastomose, dessen Versorgung durch eine Ureter-Neuimplantation erfolgt. Auch im weiteren Verlauf kommt es am 8., 12. und 13. posttransplantations Tag zu erneuten Revisionen und Hämatomausräumungen. In der zweiten Revisions-Operation am 8. posttransplantations Tag wird zudem eine Zystoskopie zur Kontrolle durchgeführt, dabei finden sich Blutkoagel und eine Blasentamponade. Eine mehrmalige Umstellung der Antikoagulation führt zu stabilen Blutungsverhältnissen ohne erneute Blutungen. Die Entfernung des Splints ist auf 8 Wochen nach der Transplantation terminiert.

2.5. Verlauf

Durch den Blutverlust kommt es zu einem rezidivierenden Mangel an dem Gerinnungsfaktor XIII, dies führte zur mehrmaligen Substitution von Fibrinogen und auch die bestehende, teilweise renale Anämie konnte durch die Gabe von Erythrozyten Konzentraten behandelt werden. Die Transplantatfunktion setzt im Verlauf verzögert ein. Hierbei kommt es zu einer konsekutiven Reduzierung der Nierenfunktionsparameter bis Anfang Februar, sodass keine zusätzliche Hämodialyse-Behandlung nötig ist. Im Zeitraum nach der Transplantation finden sich keine immunologischen Hinweise auf eine akute oder chronische Abstoßung, jedoch muss bei unzureichenden Medikamentenspiegeln eine Anpassung der immunsuppressiven Pharmaka erfolgen. Im Februar wird eine Bakteriurie mit den Keimen *Enterococcus faecium* und *Klebsiella aerogenes* erfolgreich antibiotisch therapiert. Es bedarf einer lebenslangen

Antikoagulation auf Grund der Implantation des venösen Interponats. Ein Vitamin D-Mangel führt zur dauerhaften Einnahme von Colecalciferol zur Substitution. Kurz vor der geplanten Entlassung erkrankte der Patient an einer COVID-19 Infektion, jedoch ohne Komplikationen. Bei der Entlassung wurden folgende Parameter aufgezeichnet: eine Serum-Kreatinin-Konzentration von 1,78 mg/dl, die Restdiurese beträgt bis 2,5 Liter und die 24-Stunden-Harnmenge 1800 ml und die Blutdruckwerte zeigen sich stabil. Die Medikation bei der Entlassung umfasst mehrere Immunsuppressiva, darunter ein Calcineurin-Inhibitor, ein Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und ein Glukokortikoid. Zusätzlich werden auch ein Magenschutz, die CMV-Prophylaxe, ein Alpha-Rezeptorblocker, ein selektiver β_1 -Adrenorezeptorblocker, die Vitamin D Substitution, sowie die Antikoagulation und eine synthetische Form des Hormons Erythropoetin verschrieben.

Nach der Entlassung im März 2023 erfolgten in regelmäßigen Abständen Kontrollen in der Transplantatambulanz, diese zu Beginn jeweils wöchentlich. Bei der ersten Untersuchung zeigt der Patient weiterhin ein subjektives Wohlbefinden. Die Blutdruckwerte haben sich verbessert, allerdings sind die Nierenfunktionsparameter mit Serumkreatinin 1,89 mg/dl, eGRF von 50 ml/min/1,73m² und BUN mit 28 mg/dl weiterhin erhöht. Zusätzlich besteht eine Proteinurie in diesem Fall eine Mikroalbuminurie, laborchemische Anzeichen einer Anämie und erhöhte Tacrolimus-Spiegel im Therapeutischen Drug Monitoring. Die Medikation mit Tacrolimus wird entsprechend angepasst, zusätzlich wird die Mycophenolsäure erhöht und Prednisolon langsam reduziert. Die NFP sind in den weiteren Verlaufskontrollen unverändert erhöht, während die exkretorische Transplantatfunktion stabil bleibt. Eine Harnkultur zeigt eine Besiedlung mit *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella erogenes* und *Enterococcus faecalis*, die antibiotisch mit Ciprofloxacin und Amoxicillin behandelt werden. Auf Grund persistierender erhöhter Tacrolimus-Spiegel, erfolgt eine weitere Reduzierung. Die wöchentliche Gabe von Darbepoetin alfa kann aufgrund einer Besserung der Anämie pausiert werden und im Verlauf komplett abgesetzt werden. Planmäßig wird die zystoskopische Splintentfernung acht Wochen nach der Transplantation stationär durchgeführt. Zeitgleich wird auch eine retrograde intravenöse Pyelographie durchgeführt, die unauffällig ist und keine Anzeichen von einem Urinom oder Kontrastmittelresiduen aufweist. In der darauffolgenden sonographischen Kontrolle nach der Splintentfernung findet sich ein unauffälliger Befund ohne Annahme einer Hydronephrose. Das szintigrafische Transplantatnephrogramm stellt eine deutliche Verbesserung der Perfusion des Transplantates und eine passagere Retention im Bereich des Nierenkelchsystems und der ableitenden Harnwege dar. Mit einer mittleren Transitzeit von 4,2 Minuten und einem Anstieg des Perfusionsindex von 107 auf 707 im Vergleich zur Voruntersuchung hat es eine deutliche Besserung gegeben. An weiterer Diagnostik wurde noch ein MRT der Transplantatniere durchgeführt. Das MRT zeigt eine Regredienz der Hämatome und Serome

am oberen und unteren Nierenpol, jedoch ohne höhergradige signifikante Stenosen und mit regelrechter Kontrastierung. Die Tacrolimus-Spiegel befinden sich zurzeit im Normbereich, zusätzlich erfolgt eine Umstellung von Enoxaparin auf Apixaban. Im Rahmen des stationären Aufenthalts wird auch eine erneute immun-serologische Untersuchung durchgeführt mit dem Ergebnis, dass eine beginnende Sensibilisierung der HLA Klasse I ohne Donorspezifität im Vergleich zur Untersuchung im November 2022 vorliegt. Weitere medikamentöse Anpassungen erfolgen mit einer Reduktion der Pantoprazolgabe und der Tacrolimusdosis. Bedingt durch eine neu aufgetretene Alopezie kommt es im April zu einer Therapieumstellung von Tacrolimus auf Ciclosporin. Hierbei muss, bei zu hohen Spiegel im TDM eine Dosisanpassung mehrfach durchgeführt werden, auch die Prednisolon Dosis wird im Verlauf halbiert. Drei Monate postoperativ kann auch die prophylaktische antivirale Therapie mit Valganciclovir abgesetzt werden. Weiterhin zeigt sich das Nierentransplantat mit guter Funktion und stabilen Nierenfunktionsparametern bei bestehender Mikroalbuminurie. Im Verlauf kann eine Infektion der oberen Atemwege mit begleitendem Tubenmittelohrkatarr erfolgreich durch die Antibiotika-Gabe und Hals-Nasen-Ohren-Ärztlichen Behandlungen behandelt werden. Im Blutdrucktagebuch des Patienten, der eigenständig Messungen durchführt, fällt auf, dass ein leicht hypertensiver Blutdruck besteht, daraufhin wird die antihypertensive Therapie mit Amlodipin eingeleitet. Im Juli kommt es dann zu einem erneuten stationären Aufenthalt, da periodische Fieberschübe, respiratorische Symptome und erhöhte Infektparameter in der laborchemischen Untersuchung bestehen. Zudem wird in der Laborkontrolle ein gestiegenes Serumkreatinin von initial 2,17 mg/dl festgestellt. Auf Grund einer zuvor erfolgten Antibiotikagabe wurde die immunsuppressive Therapie mit Mycophenolsäure vorerst pausiert. In der späteren Diagnostik werden neben einer signifikanten Splenomegalie auch die Ursachen für die beschriebenen Symptomatik entdeckt. Es besteht eine Infektion mit dem Cytomegalie-Virus, welche aller Voraussicht nach durch eine Reaktivierung aufgrund des Nierentransplantats ausgelöst wurde, bei einem CMV IgG positiven Donor. Eine EBV-Infektion und Parovirus-B-19-Infektion konnten als Ursache für die Splenomegalie ausgeschlossen werden, ebenso eine lymphoproliferative Erkrankung. Anschließend wird die antivirale Therapie mit Valganciclovir erneut begonnen, wodurch eine Besserung der klinischen Symptome und Normalisierung der Infektparameter auftritt. Unter der Therapie verbessert sich auch die Nierenfunktion, bei der Entlassung liegt das Kreatinin bei 1,87 mg/dl und die eGFR bei 50 ml/min/1,73m². Das durchgeführte Transplantatnephrogramm zeigt eine gute Transplantatperfusion mit nur geringem Rückgang und einem Perfusionsindex von 670. Der Patient präsentiert sich bei der nächsten monatlichen Verlaufskontrolle ohne klinische Auffälligkeiten und die durchgeführte CMV-Polymerase-Kettenreaktion stellt sich negativ dar. Dadurch kann die antivirale Therapie deeskaliert und auf die halbe Tagesdosis reduziert

werden. Die Einnahme von Immunsuppressiva wird erneut mit einer verringerten Dosierung begonnen. Bislang liegen die NFP in den Verlaufskontrollen im akzeptablen Schwankungsbereich. Die neuesten Laborwerte im Oktober 2023 zeigen einen Serumkreatininwert von 1,66 mg/dl, eine eGFR von 58 ml/min/1,73m² und einen BUN von 26 mg/dl mit weiterhin existenter Mikroalbuminurie, ebenso zeigt sich die Splenomegalie sonografisch rückläufig. Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass, wie in der Übersichtstabelle im Anhang ersichtlich ist, es eine kontinuierliche Reduktion und Normalisierung der Nierenfunktionsparameter über das Jahr gibt. Unter der immunsuppressiven Therapie kann es häufiger zu Infekten kommen und Dosisanpassungen, beziehungsweise Umstellungen der Immunsuppressiva sind gegebenenfalls nötig.

3. Literature Review

3.1. Chirurgische Aspekte der Nierentransplantation

3.1.1. Entnahme der Spenderniere

Die Entnahme der Spenderniere erfolgt in der Regel mithilfe minimalinvasiver Verfahren wie der laparoskopisch assistierten Technik. Dieser Ansatz bietet dem Spender eine verbesserte Lebensqualität, erhöhte Sicherheit und führt zu besseren Transplantationsergebnissen für den Empfänger der Spenderniere. Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Durchführung der Nephrektomie, darunter die totale laparoskopische Nephrektomie, die handassistierte transperitoneale Nephrektomie und die handassistierte retroperitoneale Technik. Zur Bestimmung der Spendertauglichkeit wird bei dem Spender eine ausführliche Anamnese durchgeführt, sowie eine gründliche klinische Untersuchung. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wird eine Nierenzintigraphie mit 99m-Tc-MAG3 durchgeführt. Dies ermöglicht eine separate Bewertung der Funktionen beider Nieren, wie auch die Erkennung von anatomischen Variationen und Größenunterschieden (Oniscu, Forsythe and Pomfret, 2019). Eine genaue Beurteilung von eventuell vorhandenen Nierenzysten, Variationen des Nierenbeckens und des Ureters, wie auch fragliche Tumore ist dadurch möglich (Öllinger *et al.*, 2020). Eine computertomografische Angiographie wird zur Beurteilung der Gefäßversorgung durchgeführt. Diese Methode eignet sich zur präzisen Darstellung der Arterien und ermöglicht die frühzeitige Identifizierung aberranter Gefäße. Die Entscheidung, welche Niere zur Entnahme ausgewählt wird, basiert hauptsächlich auf der renalen Funktion. Die Niere mit der besseren Funktion wird beim Spender belassen. Als Beispiel wird nachfolgend die laparoskopische Entnahme der linken Spenderniere detailliert erläutert. Präoperativ erfolgt die Markierung der Nierenentnahmestelle auf der zugehörigen Patientenseite. Der Patient wird entsprechend der Operationsseite in einer rechts lateralen Position auf dem OP-Tisch positioniert, wobei der linke Arm abduziert wird. Nach gründlicher

Vorbereitung wird eine linke paraumbilicale Inzision vorgenommen und mittels offener Präparation ein Pneumoperitoneum im Abdomen erzeugt. Darauffolgend werden nach einer initialen laparoskopischen Inspektion des Abdomens weitere Portinzisionen für 12 mm Trokare platziert. Diese erfolgen in der linken subcostalen Region, sowie ein weiterer zwischen Umbilicus und der linken Spina iliaca anterior superior. Um eine umfangreichere Retraktion der Niere zu ermöglichen, kann ein 5 - 12 mm Trokar durch eine zusätzliche Inzision an der linken Flanke eingeführt werden. Sobald alle Trokare platziert sind, wird zunächst das linke Colon atraumatisch mittels Klemmen und bipolaren Scheren vom Ligamentum splenocolicum bis zum Eintritt in das kleine Becken gelöst. Eine ausreichende mediale Mobilisation an der Milz ist wichtig, um die Darstellung der Vena renalis im späteren Verlauf zu erleichtern. Dabei muss besonderes Augenmerk auf die Erhaltung der Kontinuität des Mesenteriums des Colons gelegt werden, da eine Perforation zu späteren inneren Hernierung führen kann. Das Colon sigmoideum wird weiter präpariert und gelöst, um den retroperitoneal gelegenen Ureter und die V. ovarica / V. testicularis darzustellen. In manchen Fällen muss das Ligamentum splenocolicum nach medial weiter präpariert werden, damit eine gute Sicht auf die dahinter gelegene V. renalis zu erhalten ist. Der obere Nierenpol wird nun von der Milz und der Cauda pancreatica gelöst, er befindet sich weiterhin außerhalb der Fascia renalis. Nach der vollständigen Präparation und ausreichender Mobilisation der Niere wird die Gerota-Faszie eingeschnitten, so dass die Oberfläche des cranialen Nierenpols sichtbar wird. Auf Höhe des kleinen Beckens wird die Gonadalvene und der Ureter präpariert, um anschließend von, den sie umgebenden Strukturen gelöst zu werden. Beim Ureter ist darauf zu achten, dass ausreichend periureterales Gewebe vorhanden ist, damit eine ausreichende Vaskularisierung gewährleistet wird. Beide Strukturen werden vom Musculus psoas gelöst und nach cranial weiter mobilisiert bis zur Höhe der Einmündung der Gonadalvene in die V. renalis. Am caudalen Nierenpol muss die A. ovarica / A. testicularis sicher identifiziert werden, damit eine mögliche zusätzliche untere Polarterie ausgeschlossen werden kann. Für die Fortsetzung der weiteren Mobilisierung, wird die Gonadalarterie cranial und caudal geklippt und anschließend durchtrennt, um so eine weitere Mobilisierung des Ureters und der Venen sicher zu stellen. Die Gonadalvene wird ebenfalls kurz nach ihrer Einmündung in die V. renalis geklippt und durchtrennt, zur Ermöglichung einer besseren Darstellung der A. renalis und der V. lumbaris im Situs. Für eine zusätzliche Retraktion der Niere und bessere Präparation der V. renalis wird auch die V. suprarenalis geklippt und durchtrennt. Wenn lumbale Venen in die V. renalis drainieren, werden diese sorgfältig präpariert und anschließend ligiert, um die Darstellung des Ursprungs der A. renalis zu ermöglichen, welche sich in der Regel dorsal befindet. Anschließend kann die V. renalis rundum am geplanten Absetzungspunkt nahe der Aorta abdominalis mobilisiert und die benötigte Länge definiert werden. Die Milz wird nach medial retrahiert und die Niere wird auf

der posterioren Seite von der Glandula suprarenalis frei präpariert und gelöst, wodurch der untere Nierenpol sichtbar wird. Die A. suprarenalis sollte dabei erhalten bleiben. Nun wird die anteriore Seite der Niere aus der Capsula adiposa renalis gelöst und der Nierenhilus kann dargestellt werden. Um den gesamten Verlauf der A. renalis zu verfolgen, muss die Niere aus der Fossa renalis gelöst werden und auch die posteriore Seite komplett aus der Fascia renalis entfernt werden. Die dorsal gelegene A. renalis wird an ihrem Ursprung dissektiert und von umgebenden Strukturen frei präpariert. Das distale Ende der zuvor präparierten Gonadalvene wird nun geklippt und durchtrennt. Danach wird der Ureter, umgeben von periuretralem Gewebe so distal wie möglich mobilisiert und ebenfalls geklippt und durchtrennt. Die gesamte linke Niere befindet sich nun frei im Situs und ist nur noch durch die V. und A. renalis verbunden. Über eine etwa 6 - 7 cm lange Inzision, entsprechend einem suprapubischen Schnitt nach Pfannenstiel und Präparation durch das Peritoneum wird ein Bergebeutel eingebracht. Die A. renalis wird leicht traktiert, um eine maximale Länge zu erreichen und wird anschließend mit einem vaskulären Loop umschlossen. Von anterior wird die Arterie nun mittels eines speziellen Gefäßstaplers nahe dem aortalen Abgang ligiert und darauffolgend durchtrennt. Nun ist die Niere nur noch durch die V. renalis verbunden. Zuletzt wird diese Vene unter Zug gebracht und unterhalb der Einmündung, der zuvor ligierten Gonadalvene und Nebennierenvene mittels Gefäßstaplers durchtrennt. Die Niere wird nun in den bereits eingebrachten Bergebeutel transferiert und extrakorporal gebracht. Anschließend wird sie mit der Perfusionslösung durchgespült und auf eine gleichmäßige Entfärbung wird geachtet. Sobald eine ausreichende Hämostase intraperitoneal erreicht wurde, werden alle Trokare unter Sicht entfernt und es erfolgt ein schichtweiser Wundverschluss der Inzisionen. Es ist wichtig zu beachten, dass bei der Durchführung der Nierenentnahme auf die individuellen anatomischen Gegebenheiten des Spenders zu achten sind und der beschriebene Ablauf nur ein Beispiel darstellt. Sollten aberrante Nierenarterien vorhanden sein, stellt dies keine Kontraindikation zur Entnahme dar. Diese aberranten Arterien müssen ebenfalls sorgfältig dissektiert und durchtrennt werden und anschließend eventuell für die Transplantation rekonstruiert werden (Oniscu, Forsythe and Pomfret, 2019).

3.1.2. Empfängertransplantation

Die Niere wird hierbei heterotop implantiert, das heißt an eine andere Stelle im Körper als anatomisch vorgesehen. Dies geschieht meistens in die kontralaterale Fossa iliaca mit Anschluss an die Iliakalgefäße (Hautmann and Gschwend, 2014). Nach entsprechenden Vorbereitungen wird beim Empfänger, unter sterilen Bedingungen, ein bogenförmiger Schnitt durchgeführt, von der Symphyse bis etwa 4 cm medial der Spina iliaca superior anterior reichend. Anschließend erfolgt die weitere Präparation durch die Bauchmuskulatur mittels Diathermie und die Verdrängung des Peritonealsacks nach medial. Nachfolgend befindet man sich in der korrekten Schicht, und zwar extraperitoneal, um die A. und V. iliaca externa

korrekt darstellen zu können. Anatomisch kann man sich am äußeren Rand des Musculus rectus abdominis orientieren. Hierbei ist darauf zu achten, dass das Peritoneum nicht beschädigt wird und man sich intraperitoneal befindet, da dies zu einem schlechteren Outcome für den Patienten führen kann. Die A. epigastrica inferior, welche unterhalb des M. rectus abdominis verläuft, sollte ligiert und durchtrennt werden. In seltenen Fällen kann die Arterie auch für Anastomosen von aberranten Nierenarterien genutzt werden, sofern diese dafür geeignet sind. Bei weiblichen Empfängern wird das Ligamentum rotundum ebenfalls ligiert und durchtrennt, hingegen bei männlichen Empfängern muss der Funiculus spermaticus herauspräpariert und von dem umgebenden Gewebe befreit werden, um eine gute Mobilisierung für die Freilegung der Gefäße zu gewährleisten. Die Beckengefäße werden, beginnend von der A. iliaca communis bis zur A. iliaca externa auf Höhe der Unterkreuzung durch das Lig. inguinale präpariert und dargestellt. Eine Palpation der Gefäße ermöglicht die Beurteilung nach dem Zustand der Gefäße und dem Vorhandensein von artherosklerotischen Veränderungen und Plaques. Dies kann bei den meistens schwerkranken Patienten und denen, welche eine Hämodialyse erhalten haben, vorkommen. Es gibt verschiedene Gefäße, an denen die Anastomose durchgeführt werden kann, je nach Zustand der Gefäße und der Größe wird die passende für die Transplantation ausgewählt. Die A. iliaca externa wird am häufigsten dafür gewählt, durch die vorhandene Größe und die leichte Zugänglichkeit während der Operation. In manchen Fällen, wie bei Kindern oder jungen Frauen ist diese Arterie jedoch nicht geeignet. Grund hierfür ist die kleinere Größe und damit verbundene geringe Blutdurchflussrate, hierbei wird die A. iliaca communis als Alternative genutzt. Auch die A. iliaca interna kann für die arterielle Anastomose herangezogen werden. Dabei wird die End-zu-End-Anastomose bevorzugt, dies erzeugt einen guten Blutfluss und sorgt für eine spätere akzeptable Durchblutung der neuen Niere. Auch hier muss auf einen geeigneten Zustand und passende Größe geachtet werden. Wurde die Arterie bereits für eine vorherige Transplantation auf der kontralateralen Seite genutzt, sollte davon abgesehen werden auf der ipsilateralen Seite diese auch zu nutzen. Bei Patienten mit schweren Gefäßerkrankungen, wie zum Beispiel durch Diabetes mellitus ausgelöst, kann es postoperativ zu Komplikationen und sexueller Dysfunktion kommen. Die A. iliaca communis kann als Reserve immer benutzt werden, sollten die anderen Arterien nicht geeignet sein. Sie besitzt eine ausreichende Größe und gewährleistet somit eine adäquate Durchflussrate zur Perfusion der transplantierten Niere. Auch bei großen Spendernieren und wenig Platz in der Fossa iliaca des Empfängers eignet sich die A. iliaca communis, hierbei empfiehlt sich die Darstellung des Situs mittels Retraktorsystem. Für eine ausreichende Mobilisation der V. iliaca communis können die Äste der V. iliaca externa und gegebenenfalls auch die der Vena iliaca interna ligiert werden. Es ist zu empfehlen die venöse und arterielle Anastomose leicht versetzt durchzuführen, sodass eine ausreichende

Darstellung und ein einfacher Zugang zu den neuen Gefäßverbindungen gegeben ist. In der Abbildung 1 ist der Situs bei der Transplantation in der Fossa iliaca dextra nach Vervollständigen aller Anastomosen dargestellt. Die Spenderniere wird aus der Perfusionslösung entnommen und die venöse Anastomose wird zuerst durchgeführt. Bei präemptiven Patienten oder Patienten mit normalem Gerinnungsstatus kann eine Vollheparinisierung vor dem Ausklemmen der Gefäße durchgeführt werden. Das ausgewählte Gefäß wird ausgeklemmt und

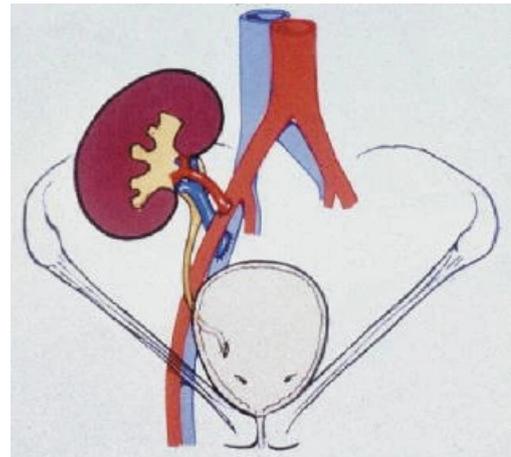


Abbildung 1: Nierentransplantation in der Fossa iliaca dextra

durch eine Venotomie eröffnet. Diese sollte nicht größer sein als der Durchmesser der V. renalis der Spenderniere. Auf Grund der dünnen Wand der Vene, ist besondere Vorsicht geboten, es werden lateral zwei Haltnähte platziert und die End-zu-Seit Anastomose erfolgt in fortlaufender Technik. Durch umplatzen der Spenderniere kann eine Darstellung rundum erreicht werden. Die venösen Klemmen werden durch eine Bulldogklemme ausgetauscht, um eine Perfusion der Niere noch nicht zu gewährleisten und die arterielle Anastomose anschließend durchzuführen. Hierbei ist es sinnvoll, die Spender A. renalis auf die benötigte Länge zu kürzen, um ein eventuelles Abknicken der Arterie zu vermeiden. Auch die Arterie wird lateral ausgeklemmt und eine kleine Arteriotomie durchgeführt, um das gleiche Kaliber wie die zu anastomosierende A. renalis des Spenderorgans zu erreichen. Die Anastomose kann fortlaufend End-zu-Seit- beziehungsweise End-zu-End durchgeführt werden. Bevor die Nahtknoten gesetzt werden, sollten zuerst die venöse Bulldogklemme und anschließend die Arterienklemme gelöst werden, um die Niere zu re-perfundieren und eine Dilatation der Gefäße zu ermöglichen. Auf Blutung aus den neuen Anastomosen sollte unbedingt geachtet werden und in Rücksprache mit der Anästhesie für einen ausreichenden Blutdruck gesorgt werden. Nachdem der Re-Perfusionsdruck und eine Hämostase erreicht wurden, erfolgt anschließend die Implantation des Ureters in die Blase. Präoperativ wurde bereits ein transurethraler Blasenkatheter zur Ableitung des Harns gelegt. Dieser wird nun retrograd mit 100 - 200 ml Flüssigkeit, bestehend aus Chlorhexidin und Methylenblau gefüllt. Mit einer Punktion der Blase intraoperativ kann diese dadurch identifiziert werden, denn bei Patienten mit Peritonealdialyse oder anurischen Patienten kann eine genaue Identifizierung der Blase erschwert sein. Die Blase wird nun eröffnet und die Muskulatur durch einen 1 - 1,5cm langen Schnitt durchtrennt. Die darunter liegende Mukosa wird medial ebenfalls inzidiert und die zuvor eingebrachte Flüssigkeit abgesaugt. Die Lage des Ureters des Spenderorgans sollte bei Männern unterhalb des Funiculus spermaticus erfolgen. Für die anschließende Implantation sollte das periuretrale Restgewebe an der distalen

Anastomosenstelle entfernt werden. Der Ureter wird nun in die Blase eingenäht und bevor die Anastomose endgültig abgeschlossen ist, wird ein Doppel-J Stent implantiert, um eine ausreichende Schienung zu gewährleisten. Dieser kann nach ein paar Wochen zystoskopisch entfernt werden. Die Blasenmuskulatur wird mittels Einzelknopfnähten wieder verschlossen und abschließend auf eine ausreichende Hämostase geachtet. Anschließend erfolgt die ausgiebige Spülung des Situs und das Einlegen von Drainagen. Es muss auf eine spannungsfreie Positionierung der Spenderniere im Situs geachtet und eine Retraktion oder das Abknicken der Gefäße vermieden werden. Alternativ kann eine Tasche aus einer Peritonealfalte oberhalb vom Muskel gebildet werden, in welcher die Niere platziert werden kann. Es erfolgt nun der schichtweise Wundverschluss des M. rectus abdominis, der Subcutis und der Haut. Nach dem Anlegen des Wundverbandes sollte der Katheter auf eine Hämaturie kontrolliert und gegebenenfalls eine Blasenspülung durchgeführt werden (Oniscu, Forsythe and Pomfret, 2019).

3.2. Herausforderungen der Lebendspende

Da es bei der Entnahme der Spenderniere bei Lebendspende nicht möglich ist einen Teil der Aorta als Aortenpatch zu entnehmen und die Vene kürzer ist, dies gilt besonders wenn die rechte Niere entnommen wird, müssen andere Techniken als die klassische Methode der Transplantation von post-mortalen Spenden durchgeführt werden. Es kann bei der Transplantation vorkommen, dass die V. iliaca externa zusätzlich mobilisiert werden muss und die Niere weiter distal implantiert wird, um eine geeignete, spannungsfreie Positionierung zu erreichen. Auch auf vorhandene Plaques in den Beckengefäßen des Empfängers muss geachtet und eine geeignete Wahl für die Anastomose getroffen werden (Oniscu, Forsythe and Pomfret, 2019). Zusätzlich sollte bei der Donornephrektomie darauf geachtet werden, die warme Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten, da diese mit der Transplantatfunktion korreliert. Die Entnahme stellt eine hohe Herausforderung an die behandelnden Chirurg*innen dar, da es sich um ein gesundes Organ handelt, welches entnommen wird und keinen Schaden davontragen darf (Weigand *et al.*, 2015). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Spenderniere primär nicht funktioniert, ist sehr gering und auch eine verspätete Funktionsaufnahme ist mit 3,6% der Fälle sehr selten. Bei der Spendernachsorge wird auf ein regelmäßiges Follow-up geachtet, dies umfasst die Blutdruckmessungen, eine Sonographie der Einzelniere und verschiedene Laboruntersuchungen (Öllinger *et al.*, 2020).

4. Immunologische Aspekte der AB0-inkompatiblen Nierentransplantation

Nachfolgende Therapiekonzepte beziehen sich auf das Standardtherapieprotokoll des Ordensklinikum Linz Elisabethinen zur Prä-Transplantationsvorbereitung und Therapie bei AB0-inkompatibler Nierentransplantation. Diese Dokumente sind zur Einsicht im Anhang angeführt.

4.1. Präoperative Therapie vor der Transplantation

Die prä- und postoperative medikamentöse Therapie besteht aus Rituximab-Gaben, Immunsuppression, Steroidtherapie und Basiliximab-Gaben in Kombination mit der Entfernung von Isoagglutinine aus dem Blut des Empfängers. Die intravenöse Gabe von Rituximab erfolgt einmalig 14 Tage vor der geplanten Nierentransplantation (Enkner, 2019). Dadurch kann auf die zuvor benötigte Splenektomie, zur Reduktion der B-Lymphozyten und Reduzierung der autoreaktiven immunologischen Reaktion verzichtet werden (Genberg *et al.*, 2010). Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Cluster of Differentiation-20-Antikörper. Dieser bindet an das CD-20-Oberflächenantigen von humanen B-Lymphozyten. Durch die Bindung an das Antigen erfolgt eine Depletion der zirkulierenden B-Lymphozyten, dies hat zur Folge, dass die physiologische Funktion der entsprechenden Zellen gehemmt wird. Es kommt zu einer verringerten Ausschüttung und Produktion von Antikörpern und Zytokinen, wodurch auch die Umwandlung von T-Zellen in zytotoxische T-Zellen reduziert wird. Bereits durch die einmalige Gabe kommt es zu einer kompletten Elimination der B-Zellen im peripheren Patientenblut und in dem Nierengewebe, jedoch nur partiell in den Lymphknoten und zu einem kompletten Erhalt der Plasma- und Stammzellen ([Sood and Hariharan 2018](#)). Bevor diese Therapie gestartet wird, sollte bei allen Patienten eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus erfolgen (ONKO-Internetprotal, 2018). Die Wirkung von Rituximab hält etwa 6 Monate an, als Folge der Zytolyse der B-Zellen. Durch die Unterdrückung des patienteneigenen Immunsystems und die Blockierung der CD-20 positiven B-Lymphozyten können unter anderem bakterielle und virale Infektionen oder infusionsbedingte Reaktionen als Nebenwirkung der Therapie auftreten (Graefe, Lutz and Bönisch, 2016). Zur Immunsuppression werden zwei Medikamente genutzt, zum einen Tacrolimus und zum anderen Mycophenolat Mofetil, diese werden auch nach erfolgreicher Transplantation weiter verabreicht. Mit Tacrolimus wird spätestens bei der ersten Isoagglutinin-Entfernung begonnen (Enkner, 2019). Die Auswirkungen des Calcineurin-Inhibitors zeigen sich durch die Hemmung der Interleukin-2- und CD25 Expression, sowie durch die Unterdrückung der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen. Darüber hinaus wird auch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, wie Histamin, aus den basophilen Granulozyten und den

Mastzellen verhindert. Durch die niedrige therapeutische Breite müssen regelmäßig die Blutspiegel kontrolliert werden und gegebenenfalls bei Über- oder Unterschreitung der Grenzwerte Dosisanpassungen vorgenommen werden. Die Indikation zur Einnahme von Tacrolimus bei einer Nierentransplantation, ist die Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion und Suppression des Immunsystems. Auch bei einer akuten Abstoßungsreaktion nach einer Transplantation kann es therapeutisch eingesetzt werden. Beobachtete Nebenwirkungen sind die Neurotoxizität, Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, sowie unter anderem Hyperlipidämien (Graefe, Lutz and Bönisch, 2016). Als weiteres Immunsuppressivum wird der Antimetabolit Mycophenolat Mofetil zusätzlich oral verabreicht, der Beginn ist sieben bis mindestens zwei Tage vor der Nierentransplantation (Enkner, 2019). Mycophenolat Mofetil, als Vorstufe, wird erst im Körper zu dem wirksamen Metaboliten Mycophenolat umgewandelt. Dieses blockiert die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase reversibel und nicht-kompetitiv. Durch die Hemmung des Schlüsselenzyms für die De-novo-Synthese der Guanin-Nukleoside in Lymphozyten kann deren Proliferation gehemmt werden. Die IL-2-aktiven T-Zellen und proliferierenden B-Zellen sind nämlich nicht in der Lage den Purinbedarf, durch die Wiederverwertung freier Purinbasen zu decken und sind auf das Enzym zur Herstellung angewiesen. Auch dieses Immunsuppressivum dient zur Prophylaxe einer akuten Abstoßungsreaktion des Transplantats und zu den charakteristischen Nebenwirkungen zählen die Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltrakts, mit Erbrechen und Diarrhö, sowie auch des Nervensystems mit Kopfschmerzen, Verwirrung und Schlaflosigkeit (Graefe, Lutz and Bönisch, 2016). Zusätzlich wird präoperativ mit der Gabe von Steroiden begonnen. Gestartet wird mit Methylprednisolon intravenös und anschließend erfolgt die Gabe von Prednisolon oral (Enkner, 2019). Die Glukokortikoide wirken immunsuppressiv und antiphlogistisch und haben einen hohen Stellenwert im Rahmen der Therapie bei Transplantationen. Es handelt sich bei den beiden Steroiden um synthetische Derivate des natürlich vorkommenden Glukokortikoids Kortisol. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Bindung der Glukokortikoide an den passenden zytosolischen Rezeptor. Durch diesen Bindungskomplex werden, über drei verschiedene Wege die Wirkung auf das Immunsystem übertragen. Es kommt dabei unter anderem zu einer Steigerung der Genexpression von entzündungshemmenden und inhibitorischen Proteinen, dies führt wiederum zur Hemmung der Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen und der reduzierten Wirkung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. Die reduzierte Wirkung hat zur Folge, dass es zu einer Induktion der Apoptose von aktivierten T-Zellen kommt. Des Weiteren wird durch die Protein-DNA-Interaktion im Zellkern die Gensuppression von proinflammatorischen Interleukinen, Interleukin-Rezeptoren und bestimmten Enzyme, wie zum Beispiel COX-2 vermittelt. Als letzter Weg wird im Zytosol die Anlagerung von Transkriptionsfaktoren an der Glukokortikoid-Glukokortikoid-Rezeptor-Komplex gebunden. Daraus resultiert die Hemmung

der Transkription multipler wichtiger Gene, welche für die Immun- und Entzündungsreaktionen verantwortlich sind. Zusätzlich werden die Funktionen der antigenpräsentierenden Zellen und die Expression und Synthese von Zytokinen in T-Zellen gehemmt. Die wichtigste Rolle spielen Glukokortikoide in der Repression der zellulären Antwort des Immunsystems ohne eine anteilige Beeinträchtigung der humoralen Immunantwort. Es gibt eine Vielzahl an systemischen Nebenwirkungen durch die Einnahme von Steroiden, diese können die Haut und das muskulo-skeletale System betreffen, sich aber auch als arterielle Hypertonie oder metabolische Störungen manifestieren (Graefe, Lutz and Bönisch, 2016). Am Tag der Transplantation, sowie auch am vierten postoperativen Tag, wird die intravenöse Basiliximab Gabe durchgeführt (Enkner, 2019). Basiliximab ist ein chimärer humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper gegen das Oberflächen Antigen CD25, dieses befindet sich als α -Untereinheit auf dem IL-2-Rezeptor. Durch dieses CD25 Oberflächenprotein wird eine hochaffine Bindung der IL-2 Moleküle an den entsprechenden IL-2-Rezeptor auf den exprimierenden Zellen hergestellt. Wird diese Bindung nun durch Basiliximab blockiert, kommt es zur induzierten Apoptose aller durch das Interleukin-2 aktivierten T-Zellen. T-Zellen, welche nicht durch IL-2 aktiviert wurden, bleiben von der Antikörperreaktion verschont. Dadurch soll eine akute Organabstoßung nach allogener Transplantation verhindert werden. Nebenwirkungen sind selten, aber wie bei vielen Biologika kann es zu immunallergischen Reaktionen kommen (Graefe, Lutz and Bönisch, 2016). Neben der oben angeführten medikamentösen Therapie und Vorbereitung, wird abhängig vom Isoagglutinin-Titer des Patienten, eine Entfernung dieser aus dem Blut mittels unterschiedlicher Methoden vor der Transplantation angestrebt. Hierbei sind spezifische Immunadsorptionen mit Blutgruppenantigen-Säulen die Methode der ersten Wahl, des Weiteren stehen noch die Plasmapherese und die Immunadsorption zur Auswahl. Isoagglutinine sind Alloantikörper, vom Typ IgG, IgM und IgA, welche sich gegen fremde Blutgruppenmerkmale richten. Bereits nach kurzer Lebenszeit erfolgt die Bildung dieser Antikörper und bei stattgefundenen immunisierenden Ereignissen kommt es zu einer Erhöhung dieser Titer. Eine Unterlassung der Reduzierung der Isoagglutinine vor der ABO₀ Nierentransplantation kann zu einer hyperakuten Transplantatabstoßung führen (Enkner, 2019). Die Immunadsorption ist ein Verfahren bei dem im Blut zirkulierende Antikörper, Immunkomplexe und Alloantikörper über polyklonale Antikörper gegen leichte und schwere Ketten von Immunglobulinen entfernt werden. Zur Verhinderung eines Rebounds der Synthese der Antikörper werden am Ende der Zyklen die Immunglobuline substituiert (Arastéh, Baenkler and Bieber, 2018). Bei der spezifischen Immunadsorption wird das separierte Blutplasma entlang eines antigen-spezifischen Adsorbers mit darauf exprimierten Blutgruppenantigenen der Gruppe A oder B geleitet. Nach der Passage wird das Plasma dem Patienten wieder zugeführt. Im Plasma vorhandene Anti-A- und / oder Anti-B-Antikörper

sind dadurch entfernt und filtriert worden, ohne dem Patienten wichtige Plasmabestandteile zu entziehen (Maritati *et al.*, 2022). In Tabelle 1 ist die Anzahl der spezifischen Immunadsorptionen in Abhängigkeit von dem entsprechenden Isoagglutinin-Titer dargestellt.

Isoagglutinin Titer	Pre-TX spezifische IA	Post-TX spezifische IA
< 16	2	2
16 – 32	3	2 – 3
64	4	3
128	5 – 6	4
256	7 – 8	4
512	9 – 10	5
> 512	> 10	6

Tabelle 1: Anzahl der spezifischen Immunadsorptionen abhängig vom Isoagglutinin-Titer

Zusätzlich gibt es noch das Verfahren der Plasmapherese, hierbei wird das gesamte Blutplasma des Patienten durch eine alternative Lösung ausgetauscht. Die Austauschmöglichkeiten können eine 5%ige Albuminlösung, ein virusinaktives Humanplasma oder auch physiologische Kochsalzlösung, sowie fresh frozen plasma sein. Bei der Plasmapherese ist es zusätzlich wichtig eine Überwachung der Gerinnungsparameter und gegebenenfalls Substitution bei Mangel durchzuführen (Enkner, 2019).

4.2. Nachbehandlung

In den meisten Fällen fallen nach der Transplantation die Isoagglutinin-Titer beim Empfänger postoperativ noch weiter ab und es wird hierbei vermutet, dass das Transplantat diese absorbiert, ohne einen Schaden davon zu nehmen. Diese Reaktion wird auch Akkommodation genannt. Mögliche Ursachen hierfür können von der Höhe der Isoagglutinin-Titer während der Operation, in Kombination mit der Dichte der Blutgruppenantigene, exprimiert auf dem Nierenendothel sein oder von Faktoren der Komplement- oder Zytokin-Regulierung abhängig sein. Eine erweiterte Infektionsprophylaxe ist nicht speziell notwendig und nach etwa 14 Tagen sind spezifische humorale Abstoßungen, die aufgrund der Blutgruppeninkompatibilität auftreten eher unwahrscheinlich, sodass danach eine Therapie entsprechend der kompatiblen Transplantation weitergeführt werden kann. Nach stattgefundener Transplantation wird der Patient mit einer Standardimmunsuppression behandelt. Hierbei finden Calcineurin-Inhibitoren, Antimetabolite und Steroide Anwendung (Hugo *et al.*, 2008). Auch nach der Transplantation sollte ein Isoagglutinin-Titer von maximal < 1:8 bis < 1:4 angestrebt werden. Ist der präoperative Ausgangstiter $\geq 1:128$, wird empfohlen < 1:4 als Zielwert zu nehmen. 72 Stunden nach der Transplantation erfolgt die erste Isoagglutininbestimmung und im Verlauf werden die Kontrollen im 1. Monat wöchentlich, nachfolgend im jeweils 2., 3., 6. Monat und nach einem Jahr bestimmt. Sollte es

zu einer Erhöhung der Titer über 32 kommen, wird eine Nierenbiopsie zur weiteren Abklärung einer eventuellen Abstoßung durchgeführt und bei bestätigter zellulärer oder humoraler Abstoßung eine entsprechende Therapie eingeleitet (Enkner, 2019).

5. Zusammenfassung und Fazit

Die Transplantation von Spenderorganen durch Lebendspende zeigt ein signifikant besseres Ergebnis im Langzeitüberleben der Empfänger gegenüber der post-mortalen Spende. Die Daten für die 5-Jahres Überlebensrate betragen bei Lebendspende 92% im Vergleich zu 84% bei post-mortaler Spende (Oniscu, Forsythe and Pomfret, 2019). Im Vergleich mit einer AB0-kompatiblen Transplantation sind die Überlebenszeiten bei Inkompatibilität nicht signifikant schlechter und verbessern sich durch ständige Weiterentwicklung der Medikamente stetig. Das Transplantatüberleben ist mit 97% auch nicht weiter reduziert als bei Kompatibilität der Blutgruppen (Hugo *et al.*, 2008). Hinzu kommt bei der Lebendspende die gute Planbarkeit der Transplantation und die optimale Vorbereitung für den Patienten (Weigand *et al.*, 2015). Trotz der vielen Möglichkeiten der Transplantation heutzutage, kann es durch die intensive Immunsuppression der Patienten zu einer erhöhten Morbidität nach der Nierentransplantation kommen. Das ultimative Ziel der Transplantation ist die Toleranz des neuen Organs und eine Besserung der klinischen Beschwerden (Öllinger *et al.*, 2020). In Zukunft wird die robotisch-assistierte laparoskopische Nephrektomie, Single-Port-Zugänge und laparo-endoskopische Zugangswege weitere Methoden der Nephrektomie darstellen und an größerem Stellenwert dazugewinnen (Oniscu, Forsythe and Pomfret, 2019).

Im beschriebenen Patientenfall lässt sich anhand der im Anhang befindlichen Laborwerte eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktionsparameter im Verlauf nach der Transplantation aufzeigen. Auch wurde, durch die planbare Lebendspende eine Dialysetherapie vermieden. Allerdings zeigt der Fall auch auf, dass, durch die benötigten Antikoagulantien das Blutungsrisiko während und nach der Operation deutlich gesteigert, sowie auch eine erhöhte Infektanfälligkeit durch die Immunsuppressiva gegeben ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Transplantation im Vergleich zur Dialyse immer einen höheren Stellenwert haben sollte, da dies zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Lebensdauer des Patienten führt. Hinzu kommt, dass durch Methoden, wie die Lebendspende und die AB0-inkompatible Nierentransplantation eine größere Auswahl an zur Verfügung stehenden Organen geboten wird.

6. Literaturverzeichnis

Aikawa, A., Saito, K. and Takahashi, K. (2015) "Trends in ABO-incompatible kidney transplantation.," *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 13 Suppl 1, pp. 18–22.

Arastéh, K., Baenkler, H.-W. and Bieber, C. (2018) *Innere Medizin*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Duale Reihe). doi:10.1055/b-005-145255.

Argani, H. (2022) "Expanded Criteria Donors.," *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 20(Suppl 4), pp. 13–19. doi:10.6002/ect.DonorSymp.2022.L13.

Aumiller, J. (2017) "Seniorenprogramm von Eurotransplant: Alte Nieren für alte Spender," *CardioVasc*, 17(5), pp. 17–17. doi:10.1007/s15027-017-1234-6.

Chen, K. *et al.* (2021) "Deceased-Donor Kidney Biopsy Scoring Systems for Predicting Future Graft Function: A Comparative Study.," *Transplantation Proceedings*, 53(3), pp. 906–912. doi:10.1016/j.transproceed.2020.09.002.

Cozzi, M. *et al.* (2022) "Outcomes in ABO Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A Case - Control Study.," *Frontiers in medicine*, 9, p. 932171. doi:10.3389/fmed.2022.932171.

Enkner, W. (2019) SOP Arbeitsvorlage: Standard Therapie bei ABO inkompatibler NTX, Freigegeben durch Cejka, D., Revision: 3, ID: 7f3a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054

Eurotransplant - Statistics. Available at:

https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants&search_organ=kidney&search_region=Austria&search_period=2023&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (Accessed: January 24, 2024).

Eurotransplant - Statistics. Available

at: https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants+%28deceased+donor%29&search_organ=kidney&search_region=Austria&search_period=2022&search_characteristic=&search_text=&search_collection= (Accessed: January 24, 2024).

Genberg, H. *et al.* (2010) "Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation.," *Transfusion and Apheresis Science*, 43(2), pp. 231–235. doi:10.1016/j.transci.2010.07.016.

Graefe, K.H., Lutz, W. and Bönisch, H. (eds.) (2016) *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. doi:10.1055/b-003-129299.

Hamza, A. *et al.* (2003) "[Living donor and kidney transplantation].," *Der Urologe. Ausg. A*, 42(7), pp. W961-72; quiz W973. doi:10.1007/s00120-003-0395-3.

Harber, M. (ed.) (2022) *Primer on Nephrology*. Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-030-76419-7.

Hautmann, R. and Gschwend, J.E. (eds.) (2014) *Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). doi:10.1007/978-3-642-34319-3.

Hugo, C. *et al.* (2008) "[ABO-incompatible renal transplantation--why and how?].," *Der Urologe. Ausg. A*, 47(9), pp. 1074, 1076–8. doi:10.1007/s00120-008-1815-1.

Maritati, F. *et al.* (2022) "Current Perspectives in ABO-Incompatible Kidney Transplant.," *Journal of inflammation research*, 15, pp. 3095–3103. doi:10.2147/JIR.S360460.

Montgomery, R.A. *et al.* (2018) "HLA in transplantation.," *Nature Reviews. Nephrology*, 14(9), pp. 558–570. doi:10.1038/s41581-018-0039-x.

Öllinger, R. *et al.* (2020) "[Living donor kidney transplantation].," *Der Chirurg*, 91(11), pp. 918–925. doi:10.1007/s00104-020-01224-5.

Oniscu, G.C., Brown, H. and Forsythe, J.L.R. (2004) "How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients?," *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 19(4), pp. 945–951. doi:10.1093/ndt/gfh022.

Oniscu, G.C., Forsythe, J.L.R. and Pomfret, E.A. (eds.) (2019) *Transplantation Surgery*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer surgery atlas series). doi:10.1007/978-3-540-73796-4.

Österreich: Die Zahl der Dialysepatienten wächst – Arbeitsgemeinschaft Niere Österreich. Available at: <https://argeniere.at/blog/2013/10/19/oesterreich-die-zahl-der-dialysepatienten-waechst/> (Accessed: January 24, 2024).

Petrucchi, I. *et al.* (2018) "Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease.," *Journal of Nephrology*, 31(6), pp. 863–879. doi:10.1007/s40620-018-0531-1.

Rituximab zur Therapie von malignen Lymphomen. Available at: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/wirkstoff-glossar/rituximab.html> (Accessed: January 24, 2024).

Schönemann, Dr.C. (2016) "HLA-Antikörper vor und nach Nierentransplantation," *Trillium Diagnostik*, 14(2).

Sood, P. and Hariharan, S. (2018) "Anti-CD20 Blocker Rituximab in Kidney Transplantation.," *Transplantation*, 102(1), pp. 44–58. doi:10.1097/TP.0000000000001849.

Weigand, K. *et al.* (2015) "[Living kidney donation - an overview].," *Der Urologe. Ausg. A*, 54(10), pp. 1368–1375. doi:10.1007/s00120-015-3907-z.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hamza, A. *et al.* (2003) "[Living donor and kidney transplantation].," *Der Urologe. Ausg. A*, 42(7), pp. W961-72; quiz W973. doi:10.1007/s00120-003-0395-3.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Enkner, W. (2019) SOP Arbeitsvorge: Standard Therapie bei ABO inkompatibler NTX, Freigegeben durch Cejka, D., Revision: 3, ID: 7f3a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054

Tabelle 2: Sammlung der Patientendaten aus dem Jahr 2023, zur Verfügung gestellt durch Prim. Univ.-Prof. Dr. Matthias Biebl

Tabelle 3: Öllinger, R. *et al.* (2020) “[Living donor kidney transplantation].” *Der Chirurg*, 91(11), pp. 918–925. doi:10.1007/s00104-020-01224-5.

9. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AB0 _c	AB0 kompatibel
AB0 _i	AB0 inkompatibel
Ag	Antigen
aHUS	atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AK	Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
APC- Resistenz	aktivierte-Protein-C-Resistenz
BNP	brain natriuretic peptide
BUN	blood urea nitrogen, Blut-Harnstoff-Stickstoff
C3, C4	Komplementfaktoren 3 & 4
C3GN	C3-Glomerulonephritis
CD	Cluster of Differentiation
CK	Kreatinkinase
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalie-Virus
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	Diethylentriaminpentanessigsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
eGFR	estimated glomerula fraction rate
ESRD	End-Stage Renal Disease, terminale Niereninsuffizienz
Etc.	et cetera
FSGS	fokal-segmentale Glomerulosklerose
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A 1c
HBc	Hepatitis B core
HBs	Hepatitis B surface
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	high-density lipoprotein
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Lymphozyenantigen
HCG	humanes Choriongonadotropin
IA	Immunadsorption
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	low-density lipoprotein
Lig.	Ligamentum
Lp(a)	Lipoprotein (a)
M.	Musculus
m ²	Quadratmeter
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCV	mean corpuscular volume
Min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NFP	Nierenfunktionsparameter
NTx	Nierentransplantation
OP	Operation
PCR	Polymerase chain reaction
PSA	Prostata-spezifische Antigen
PTH	Parathormon
PTT	partielle Thromboplastinzeit
T3, T4	Thyroxin 3,4

Tc	Technetium
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
TX	Transplantation
V.	Vena
VZV	Varizella-zoster-Virus

10. Anhang

10.1. Übersicht einiger Nierenfunktionsparameter über den Zeitraum des Case Report

Datum (Jahr 2023)	Kreatinin	eGFR	BUN	Albumin (Spontanharn)	Albumin/ Kreatinin-Ratio
Januar <i>(präoperativ)</i>	8,10 mg/dl	9 ml/min/1,73m ²	70 mg/dl	128,0 mg/dl	2723 mg/g
<i>(postoperativ)</i>	9,89 mg/dl	-	-	-	-
	-	-	99 mg/dl	-	-
März	-	-	-	9,4 mg/dl	100 mg/g
	1,78 mg/dl	54 ml/min/1,73m ²	20 mg/dl	-	-
April	1,56 mg/dl	63 ml/min/1,73m ²	32 mg/dl	11,4 mg/dl	118 mg/g
	1,66 mg/dl	58 ml/min/1,73m ²	30 mg/dl	18,0 mg/dl	116 mg/g
	1,73 mg/dl	55 ml/min/1,73m ²	33 mg/dl	12,0mg/dl	108 mg/g
	1,64 mg/dl	59 ml/min/1,73m ²	26 mg/dl	11,4 mg/dl	100 mg/g
	1,81 mg/dl	52 ml/min/1,73m ²	28 mg/dl	16,8 mg/dl	86 mg/g
Mai	1,87 mg/dl	50 ml/min/1,73m ²	26 mg/dl	12,0 mg/dl	78 mg/g
	1,72 mg/dl	56 ml/min/1,73m ²	29 mg/dl	9,0 mg/dl	60 mg/g
Juni	1,81 mg/dl	52 ml/min/1,73m ²	27 mg/dl	8,4 mg/dl	57 mg/g
	1,75 mg/dl	55 ml/min/1,73m ²	23 mg/dl	7,5 mg/dl	70 mg/g
Juli	2,17 mg/dl	42 ml/min/1,73m ²	29 mg/dl	-	-
	2,82 mg/dl	-	32 mg/dl	-	-
	1,87 mg/dl	50 ml/min/1,73m ²	18 mg/dl	-	-
August	1,90 mg/dl	49 ml/min/1,73m ²	29 mg/dl	3,6 mg/dl	38 mg/g
September	1,99 mg/dl	47 ml/min/1,73m ²	26 mg/dl	6,9 mg/dl	52 mg/g
Oktober	1,66 mg/dl	58 ml/min/1,73m ²	26 mg/dl	4,8 mg/dl	56 mg/g
Referenzwerte	0,67 – 1,17 mg/dl	über 90 ml/min/1,73m ²	7 – 24 mg/dl	0,0 – 2,0 mg/dl	bis 20 mg/g

Tabelle 2: Darstellung der Nierenfunktionsparameter anhand des Dokumentes des Case Report

10.2. Spenderevaluation präoperativ

Spenderevaluation
Anamnese
<i>Kardiopulmonale Belastbarkeit</i>
<i>Vegetativum</i>
Gewichtsverlauf, Leistungsknick, Fieber, Nachtschweiß
Stuhlgang, Miktion
<i>Allergien (insbesondere Antibiotika)</i>
<i>Substanzmissbrauch (Alkohol, Nikotin, Drogen)</i>
<i>Vorerkrankungen</i>
Renal
Voroperationen
Kardiopulmonal, vaskulär
Gastrointestinaltrakt, Leber, Stoffwechsel
Autoimmungeschehen
Thrombophilie, Blutungsneigung
Tumorerkrankungen (Nachsorge)
Neurologisch
Psychisch
<i>Infektionsanamnese</i>
<i>Medikamentenanamnese (Antikoagulation etc.)</i>
<i>Familienanamnese (kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Tumoren)</i>
<i>Sozialanamnese (Beruf, Erwerbsfähigkeit, Familienstand)</i>
<i>Body-Mass-Index (Größe, Gewicht) ggf. Waist-to-hip-Ratio</i>
Labor
<i>Differenzialblutbild</i>
Hb, MCH, MCV, Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Thrombozyten
<i>Gerinnung</i>
Quick, INR; PTT; Fibrinogen, APC-Resistenz, Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupusantikoagulanz, Anti-Cardiolipin-Antikörper
<i>Klinische Chemie</i>
Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin, LDH, Lipase, 2x Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, Harnsäure, Albumin, Gesamteiweiß, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Lp(a), Glukose, HbA1c, CRP, Ferritin

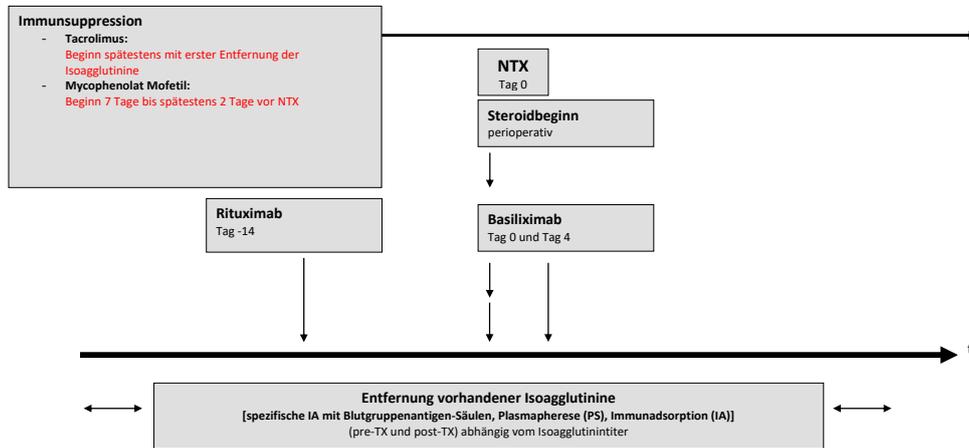
Abdomensonographie	Alle potenziellen Spender
Gynäkologische Vorstellung	Alle potenziellen weiblichen Spender
Urologische Vorstellung	Alle potenziellen männlichen Spender ≥45 Jahre oder bei bekannter urogenitaler Erkrankung
Koloskopie	Empfohlen für alle potenziellen Spender >55 Jahre, früher bei familiärerer Vorbelastung
Fachärztliche Vorstellung Erweiterte organspezifische Diagnostik	Alle potenziellen Spender mit Tumoranamnese <10 Jahre
<i>Sonstiges</i>	
Genetische Diagnostik	Bei aHUS, C3GN, hereditärer FSGS des Empfängers und Blutsverwandtschaft
Oraler Glukosetoleranztest	Bei erhöhtem HbA1c, familiärer Belastung

Tabelle 3: Darstellung der möglichen Untersuchungen zur Spenderevaluation im Rahmen der präoperativen Diagnostik (Öllinger *et al.*, 2020)

10.3. SOP Arbeitsvorlage: Standard Therapie bei AB0 inkompatibler NTX

Ordensklinikum Linz Elisabethinen
Interne 3

SOP Arbeitsvorgabe
Standard Therapie bei ABO inkompatibler NTX



Hinweis: Gültiges Dokument, Revision: 3, Freigabedatum: 03.06.2019, ID: 753a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Enkner Wolfgang
Freigeber: Cejka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 1 / 7

Ordensklinikum Linz Elisabethinen
Interne 3

Voruntersuchungen

- Blutgruppe Spender/Empfänger (Bestimmung: **hierorts und Blutzentrale Linz**)
- HLA Typisierung Spender/Empfänger (Bestimmung: **Blutzentrale Linz**)
- Cross match (T/B Zellen) (Bestimmung: **Blutzentrale Linz**)
- Isoagglutininbestimmung (Bestimmung: **Blutzentrale Linz**)
- Luminox (Bestimmung: **Blutzentrale Linz**)
- FACS cross match (Bestimmung: **Blutzentrale Linz**)
- Donorspezifische Antikörper (Bestimmung: **Blutzentrale Linz**)

Entfernung vorhandener Isoagglutinine

- **Ziel** (vor und nach NTX): Isoagglutinin-Titer höchstens $\leq 1:8$, besser $\leq 1:4$ (Hinweis: vor allem bei hoher Ausgangstiterstufe (größer/gleich 1:128) ist ein Zieliter von 1:4 anzustreben)
- **Methoden:**
 1. **Wahl: Spezifische Immunadsorption (IA) mit Blutgruppenantigen-Säulen (spez. IA)** (Glycosorb A oder B; Hinweis: **KEIN „reuse“**)
Alternativ:
 2. **Plasmapherese (PS)**
 3. **Immunadsorption (IA)**, z.B. mit Protein-A oder anti-Ig Säulen – **CAVE: ACE HEMMER ABSETZEN!!!**
- **Anzahl der PS/IA/spez.IA ist abhängig vom Isoagglutinin-Titer**

Isoagglutinin Titer	Pre-TX spez. IA	Post-TX spez. IA
< 16	2	2
16-32	3	2-3
64	4	3
128	5-6	4
256	7-8	4
512	9-10	5
>512	>10	6

Isoagglutinine: = Alloantikörper gegen fremde Blutgruppenmerkmale (anti-A, anti-B)
- IgG, IgM, (IgA)
- Bildung bereits im ersten Lebensjahr
- Titer variieren stark interindividuell
- immunisierende Ereignisse erhöhen die Titer
→ **Unbeachtet führen Isoagglutinine bei ABO-Inkompatibilität zur hyperakuten Transplantatabstoßung!**

Hinweis: Gültiges Dokument, Revision: 3, Freigabedatum: 03.06.2019, ID: 753a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Enkner Wolfgang
Freigeber: Cejka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 2 / 7

- Behandlungen **vor und nach der Transplantation** vorerst täglich, anschließend je nach Isoagglutinin-Titer jeden 2. Tag sowie Tag -1, Tag 0 und Tag +1 (in weiterer Folge ebenfalls je nach Isoagglutinin-Titer)
- Vor und nach jeder Entfernung der Isoagglutinine: Bestimmung der Isoagglutinine
- **Wenn Ziel-Isoagglutininspiegel nach NTX erreicht:**
 - o 72 Stunden nach letzten Entfernung der Isoagglutinine: Isoagglutininbestimmung
 - o Anschließend dies wöchentlich im 1 Monat, dann Monat 2,3,6,12
 - o Bei Titeranstieg größer/gleich 32 → Nierenpunktion
 - o Bei histologisch gesicherter humoralen Abstoßung: Wiederbeginn spez.IA/ PS/IA
- **ad Plasmapherese:**
 - Austauschmöglichkeiten mit
 - 5% Humanalbumin
 - Octaplas
 - event. physiologischer Kochsalzlösung
 - event. FFP
 - CAVE: Monitoring Gerinnung**
INR, PTZ, Thrombinzeit, PTT, FDPD, Fibrinogen, ATIII, Faktor XIII (s.u.)
- **Faktor XIII:** **Bestimmung:** [1 Gerinnungsröhrchen ins Labor]
Substitution: **Fibrogammin®** gemäß Fachinformation, z.B. 2500 IE i.v.
- **Fibrinogen:** **Bestimmung:** [1 Gerinnungsröhrchen ins Labor]
Substitution: **HAEMOCOMPLETTAN P®** gemäß Fachinformation, z.B. 2 g i.v.

Hinweis: Gültiges Dokument, Revision: 3, Freigabedatum: 03.06.2019, ID: 7f5a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Etkner Wolfgang
Freigeber: Cepka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 3 / 7

Immunsuppression

- Therapiebeginn Tacrolimus spätestens mit Einleitung der ersten IA/PS
- Therapiebeginn MMF: Beginn 7 Tage bis spätestens 2 Tage vor NTX
- Therapiebeginn Steroide perioperativ (NTX)
- **Tacrolimus (nicht-retardiert):**
 - o Tagesdosis: 0,15-0,1 mg/KG aufgeteilt in 2 Einzelgaben p.o.
 - o Zielspiegel: 8-12 ng/dl
- **MMF:**
 - o Dosierung: 2 x 1 g/d p.o.
- **Steroide:**
 - o Dosierung: 1 g Urbason i.v. perioperativ, anschließend Aprednison 20 mg/d p.o.
- **Rituximab (Mabthera):**
 - o Einmalgabe Tag - 14 vor NTX
 - o Dosierung: 375 mg/m²
 - o Bestellung in Apotheke, auf Station zubereitet. Bei Problemen mit der Mabthera-Bestellung: Hilfe der Onkologie erfragen
 - Monitoring: Lymphozytentypisierung vor NTX (Tag -1/0)

Rituximab (anti-CD20 mAb)
... statt Splenektomie

- Depletion CD20-positiver zirkulierender B-Lymphozyten für mehrere Monate.
- nicht: Plasmazellen, Stammzellen, nur partiell: Lymphknoten

Mabthera – mögliche Verabreichungsvariante (wird auf Station aufbereitet)		
Dosierung:	375 mg/m ²	
Packungsgrößen:	100 mg, 500 mg	
Prämedikation:	Mexalen	500mg
30 min vor Infusion	Dibondrin	50 mg (=1 Amp.) / 100 NaCl
Infusion:	auflösen in NaCl (min. Konzentration: 1 mg / ml)	
Dauer:	1. Infusion	1. Stunde 70mg/h
		ab 3.Stunde 140mg/h
		ab 5.Stunde 300mg/h

Hinweis: Gültiges Dokument, Revision: 3, Freigabedatum: 03.06.2019, ID: 7f5a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Etkner Wolfgang
Freigeber: Cepka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 4 / 7

- **Basiliximab (Simulect):**
 - o Dosierung: 20 mg i.v. Tag 0 und Tag 4

Abstoßungen

- **Zelluläre Abstoßung (klinisch oder subklinisch) BANFF 97 1A oder 1B:**
 - o Urbasonoßtherapie (1g i.v.) über 3 Tage, anschließend höhere Cortisongabe p.o. (20 mg Aprednison oder mehr) mit folgender Reduktion
- **Zelluläre Abstoßung BANFF 97 2A, 2B, 3:**
 - o ATG (2 mg/kg/KG) über 7 Tage
- **Humorale Abstoßung:**
 - o spez. IA/PS/IA/ bis zur klinischen bzw. histologischen Sanierung
 - o Event. zusätzlich Splenektomie bei besonders schwerem Verlauf
- Ultima ratio:**
 - o Soliris® (Eculizumab): gemäß aktueller Fachliteratur, z.B.: Erstdosis von 900 mg i.v.
 - o Velcade® (Bortezomib): gemäß aktueller Fachliteratur, z.B.: 3 mg i.v.
- **CAVE:**
 - o CMV und PJ Prophylaxe bei Abstoßungstherapie!

Hinweis: Gültiges Dokument, Revision: 3, Freigabedatum: 03.06.2019, ID: 7f5a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Etkner Wolfgang
Freigeber: Cepka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 5 / 7

Nierenbiopsien

- Im Rahmen der Transplantation, anschließend Tag 7, 30, 90, 365 bzw. je nach Verlauf

Begleittherapie

CMV-Prophylaxe- Valganciclovir (Valcyte®) 450 mg Filmtabletten

- **Indikation:** CMV positiver Spender/CMV negativer Empfänger und ggfs [D+/R+]
- **Dauer:** 3 Monate
- **Dosierung:** je nach Nierenfunktion

CMV-Prophylaxe Valganciclovir (Valcyte®) p.o.	
Dauer: 90 Tage post – TX	
Kreatinin-Clearance in ml/min.	Valganciclovir – Dosierung bei Prophylaxe
> 60	2 x 450 mg
40 – 59	1 x 450 mg
25 – 39	alle 2 Tage 450 mg
10 – 24	2 x wöchentlich 450 mg

TBC-Prophylaxe - INH „Agepha“ 100 mg Tabletten®

- **Indikation:** Tuberkuloseanamnese/positiver Quantiferontest bei Spender oder Empfänger
- **Dauer:** 6 Monate
- **Dosierung:** INH 100-200 mg p.o. sowie Vit.B6 3x1Tbl. (Neurobion forte - Dragees®)

Hinweis: Gültiges Dokument, Revision: 3, Freigabedatum: 03.06.2019, ID: 7f5a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Etkner Wolfgang
Freigeber: Cepka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 6 / 7

Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe

- Indikation: immer
- Dauer: 6 Monate
- Dosierung: je nach Nierenfunktion [z.B.: Eusaprim forte® p.o., Lidaprim forte® p.o., Rokiprim Infusionslösung® i.v.]

Hinweis: Gültiges Dokument, **Revision**: 3, **Freigabedatum**: 03.06.2019, ID: 7f5a4f3d-f8df-4ccb-aa65-e6bd4d022054
Autor/Bearbeiter: Etkner Wolfgang
Freigeber: Cojka Daniel

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst!

Seite: 7 / 7