

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie

Direktor:

Professor Dr. med. Björn Nashan

Chirurgische Komplikationen nach Nierentransplantation: Standardisierte Erfassung anhand der Martin-Kriterien sowie der Clavien-Dindo Klassifikation und Analyse der Risikofaktoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Alexandros Kantas
aus Patra, Griechenland

Hamburg 2014

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.06.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Martina Koch

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. Jun Oh

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Geschichte der Nierentransplantation	6
1.2. Aktuelle Zahlen	9
1.3. Prognose der Transplantatsfunktion nach Nierentransplantation.....	10
1.4. Lebenserwartung nach Nierentransplantation	11
1.5. Operative Techniken	11
1.5.1. Nierenentnahme von hirntoten Spender.....	11
1.5.2. Nierenentnahme von Lebendspender	12
1.5.3. Technik der Nierentransplantation.....	12
1.5.4. Immunsuppression nach Nierentransplantation.....	22
1.6. Definition der chirurgischen Komplikation.....	24
1.6.1. Komplikationen nach Nierentransplantation	24
1.6.2. Immunsuppression und Komplikationen.....	25
1.7. Standardisierte Berichterstattung über Komplikationen	26
1.7.1. Die Martin-Kriterien	26
1.7.2. Clavien -Dindo Klassifikation für Komplikationen.....	29
1.8. Ziel der Arbeit.....	31
2. Material und Methoden	32
2.1. Patientenkollektive	32
2.2. Patienten-Charakteristika	33
2.3. Postoperative Parameter.....	35
2.4. Statistische Auswertung	39
3. Ergebnisse.....	42
3.1. Allgemein	42
3.1.1. Mortalität und Morbidität.....	44
3.1.2. Nierenfunktion.....	46
3.2. Analyse der Risikofaktoren.....	47
3.2.1. Risikofaktoren für Komplikation nach Nierentransplantation.....	47

3.2.2.	Risikofaktoren für moderate oder schwere Komplikation nach Nierentransplantation	49
3.3.	Analyse der Risikofaktoren pro Komplikation	50
3.3.1.	Wundkomplikationen.....	50
3.3.2.	Lymphozele.....	51
3.3.3.	Ureter-Komplikationen	52
3.3.4.	Blutung.....	53
3.4.	Technische operative Komplikationen	54
3.5.	Abstoßung.....	54
3.6.	Immunsuppression.....	55
3.6.1.	Immunsuppression-Schemata.....	55
3.6.2.	Steroiden-Dosis bei Entlassung	55
3.7.	Operateur.....	56
3.8.	Verweildauer	57
4.	Diskussion	58
4.1.	Allgemein	58
4.2.	Standardisierte Berichterstattung von Komplikationen	61
4.3.	Risikofaktoren und Gesamtkomplikationsrate.....	63
4.3.1.	Gesamtkomplikationsrate.....	64
4.3.2.	Diabetes.....	65
4.3.3.	Post-Transplantation Dialyse	65
4.3.4.	Adipositas	68
4.3.5.	Typ der Spende	68
4.3.6.	Vor-Transplantation.....	69
4.3.7.	Blutverdünnung.....	70
4.3.8.	Alter	71
4.3.9.	Immunsuppression.....	72
4.3.10.	Operateur.....	73
4.4.	Risikofaktoren pro Komplikation	75
4.4.2.	Lymphozele.....	76
4.4.3.	Ureter – Komplikationen.....	78
4.4.4.	Blutung.....	79
4.5.	Verweildauer	80

6. Abkürzungsverzeichnis.....	83
7. Literaturverzeichnis.....	84
8. Anhang.....	91
9. Danksagung.....	106
10. Lebenslauf.....	107
11. Eidesstattliche Erklärung.....	108

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Nierentransplantation

Der Ersatz eines kranken und funktionslosen Organs eines Menschen durch ein gesundes, von einem anderen Menschen zählt zu einer der größten Herausforderungen der Medizin in den letzten Jahrhunderten. Bereits im 17. Jahrhundert wurden Hauttransplantationen durchgeführt und aus dem 18. und späten 19. Jahrhundert finden sich Berichte über die Transplantation endokrinen Gewebes.

Dokumentierte wissenschaftliche Daten beginnen in 1902 mit den weltweit ersten experimentellen Nierentransplantationen durch den Österreicher Emerich Ullmann (1861–1937) bei einem Hund in Wien - zeitgleich führt Alexis Carrel (1875–1944) ähnliche experimentelle Operationen an Hunden durch [1, 2].

Versuchsserien an der Mayo-Klinik in Rochester (Minnesota/ USA) von 1918 bis 1930 führten zu einer weiteren Perfektionierung der operativen Technik und vor allem zu einer besseren Diagnostik. Gleichzeitig zeigten die Versuche jedoch wiederum die Undurchführbarkeit der Allotransplantation.

1933 erfolgte die erste Transplantation einer menschlichen Leichenniere durch den ukrainischen Chirurgen Yuri Voronoy. Jedoch überlebte die 26-jährige Patientin nur zwei Tage, und das Spenderorgan funktionierte zu keinem Zeitpunkt [3].

Die Idee des Organersatzkonzeptes war zwischen 1880 und 1930 zwar allgemein akzeptiert und als ideale Therapie angesehen, scheiterte aber an der praktischen Umsetzung. Erst nach der Beendigung des Zweiten Weltkrieges gewann die Nierentransplantation wieder an Aufmerksamkeit.

1947 scheiterte David M. Hume in Boston mit der ersten Nierentransplantation an einer jungen Frau aufgrund der folgenden Abstoßungsreaktionen [4]. Die erste Lebendverwandtennierentransplantation wurde Ende 1952 von Louis Michon und Jean Hamburger in Paris

durchgeführt. Bei dieser Transplantation einer Niere von der Mutter auf den Sohn handelte es sich um einen Lebensrettungsversuch. Die Behandlung mit der Dialyse war noch nicht ausgereift, um dem Patienten, dem die eigene Solitärniere entnommen werden musste, am Leben zu halten. Das Transplantat funktionierte 23 Tage lang.

Im Jahre 1954 gelang die erste langfristig erfolgreiche Nierentransplantation am Peter Bent Brigham Hospital in Boston, USA. Sie war gleichzeitig die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation. Dabei wurde eine Niere zwischen genetisch identischen Zwillingen übertragen. Zu dem Ärzteteam gehörten der Chirurg Joseph E. Murray, der Urologe J. Hartwell Harrison sowie der Nephrologe John P. Merrill. Murray erhielt für diese Leistung 1990 den Nobelpreis für Medizin [5, 6].

Er verwendete das von dem Franzosen Küss erarbeitete Verfahren der Implantation in den Unterbauch in die retroperitoneale Fossa iliaca mit Anschluss an die dortigen Beckengefäße (Arteria iliaca interna, Vena iliaca communis) [7, 8]. Dies ist bis heute, in Modifizierung, weltweit das operative Standardverfahren der allogenen Nierentransplantation. 1962 gelang Murray ebenfalls die erste Lebendnierentransplantation bei einem genetisch nicht verwandten Spender- und Empfängerpaar.

Im Jahre 1962 wurde Azathioprin erstmals bei der Nierentransplantation eingesetzt. Folge des Einsatzes der Immunsuppression war eine sprunghafte Zunahme der Nierentransplantationen. Während in der Zeit von 1950 bis zum Einsatz von Azathioprin und Kortison im Jahre 1963 weltweit 153 Nierentransplantationen durchgeführt wurden, transplantierte man in den folgenden 18 Monaten insgesamt 300 Nieren [9].

In Deutschland führten *Bücherl*, *Nagel* und *Brosig* 1963 die erste Leichennierentransplantation durch und ein Jahr später die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation. Kurze Zeit später folgten dann Organverpflanzungen am Heidelberger Universitätsklinikum durch das Team von Roehl. Weitere Serien von Nierentransplantationen wurden daraufhin in München von Pichlmayr und Edel vorgenommen.

Tabelle 1: Geschichte der Nierentransplantation

1902	Carrel	Technik der Gefäßnaht
1940	Medawar	Erste experimentelle Definition der Abstoßung
1954	Murray	Erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen
1958	Dausset	Entdeckung des HLA-Systems
1962	Merril	Erste erfolgreiche Transplantation einer postmortal gespendeten Niere
1962		Azathioprin
1963		Glukokortikoide
1964	Gellin	Hypotherme Perfusion
1978	Borel	Cyclosporin A
1993		Tacrolimus

Seit Anfang der 70er Jahre ist die Nierentransplantation als klinische Behandlungsmethode anerkannt und stellt zusammen mit dem Dialyseverfahren einen festen Bestandteil bei der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz dar [59].

Durch Verbesserung der Dialyse wurde eine adäquate Vorbereitung des Patienten möglich. Durch Etablierung der hypothermen Perfusion (1964) sowie nach dem Einsatz von Cyclosporin A in 1978 (Tabelle 1), kam es zur deutlichen Verbesserung der langfristigen Ergebnisse nach Transplantation. Die Option der Rückkehr zur Dialyse ersetzte die Nierentransplantation als „ultima ratio“. Durch die Aufklärung in der Bevölkerung und durch bessere Entnahmetechniken am Spender konnte die Organbeschaffung optimiert werden. Mit dem Erhalt einer neuen Niere ist ein hoher Gewinn an Lebensqualität verbunden. Die mit dem Eingriff verbundenen Risiken konnten erheblich gesenkt werden; erfolgreiche Langzeitverläufe sind die Regel.

2004 gelang einem Team des Universitätsklinikums Freiburg unter Leitung von Günter Kirste zum ersten Mal in Deutschland eine Lebend-Nieren-Transplantation, obwohl die Blutgruppen von Spender und Empfänger inkompatibel waren.

1.2. Aktuelle Zahlen

Im Jahr 2012 wurden bundesweit 2.586 Patientinnen und Patienten Nierentransplantiert. Davon 1.820 Nieren nach postmortaler Organspende und 766 nach einer Lebendspende transplantiert. Es wurden in 39 Zentren insgesamt 766 Nierentransplantationen nach Lebendspende vorgenommen, 29,6 Prozent aller Nierentransplantationen. Das entspricht 70,4 % der Nierentransplantationen von hirntoten Spendern. Die Lebendnieren-Transplantation wird in Ländern wie der USA wesentlich häufiger durchgeführt als in Deutschland, wo der Lebendnierentransplantation enge gesetzliche Vorgaben zur Vermeidung von Organhandel auferlegt sind (Abbildung 1, www.dso.de, 2013).

Zum Vergleich, im Jahr 2007 wurden in Deutschland 2712 Nierentransplantationen durchgeführt. 19,5 % waren Lebendspenden, bei den verbleibenden 80,8 % handelte es sich um postmortale Organspenden. Im Jahr 2009 war das 78,4 % der in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen postmortale Organspende.

Derzeit warten in Deutschland etwa 11.000 Patientinnen und Patienten auf ein Spenderorgan, davon etwa 8.000 auf eine Niere. Somit warten etwa dreimal so viele Menschen auf eine neue Niere, wie jährlich Transplantate vermittelt werden können. (www.dso.de).

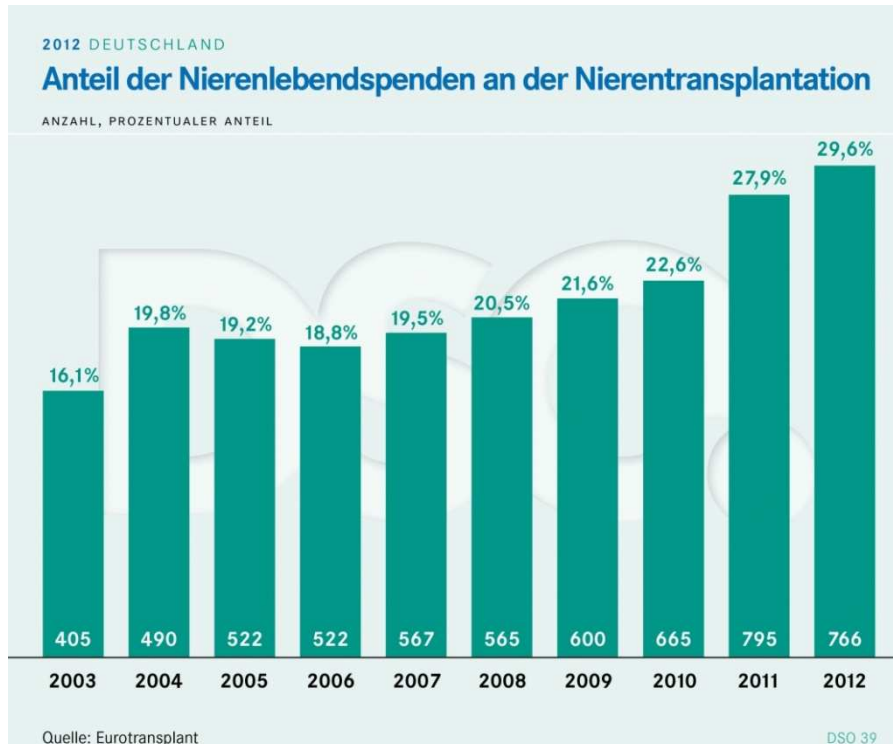


Abbildung 1: Nierenlebendspende in Deutschland (www.dso.de)

Im Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurden im Jahr 2012 21 Nierentransplantationen nach Lebendspende durchgeführt, das entspricht den 29,2 % der gesamten 72 Nierentransplantationen.

Die Bereitschaft der Bevölkerung zur postmortalen Organspende ist nach wie vor zu gering, um die große Zahl der benötigten Organe zu decken. Auch die mangelhafte Meldung potentieller hirntoter Spender durch die Krankenhäuser verstärkt den Organmangel zusätzlich. Aufgrund dieser Situation nimmt die Lebendspende unter Angehörigen und sich nahe stehenden Menschen einen immer größeren Stellenwert ein.

1.3. Prognose der Transplantatfunktion nach Nierentransplantation

Die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation liegt bei der Transplantation von Organen lebender Spender bei 87,2 Prozent. Nach der Transplantation von Organen verstorbener Spender beträgt dieser Wert 71,1 Prozent. Der Grund für die bessere Funktionsrate bei

Lebendspende ist die kürzere Ischämiezeit (Zeitraum der unterbrochenen Durchblutung eines Organs), da Organentnahme und -übertragung in einem Transplantationszentrum durchgeführt werden. Insgesamt liegt die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Nierentransplantation in Deutschland bei 74,3 Prozent. (*www.dso.de*, 2013). Große Studien zeigen eine Ein-Jahr-Transplantatfunktionsrate von über 95 % mit einer Transplantats-halb-Lebenszeit von bis 30 Jahre für Lebendspende bzw. bis 20 Jahre für postmortale Spende [10].

1.4. Lebenserwartung nach Nierentransplantation

Die Nierentransplantation gilt als die beste Therapie der terminalen Niereninsuffizienz vor der chronisch abdominalen Peritonealdialyse sowie der Hämodialyse. Sie ist nicht mittelbar lebensrettend, führt aber in allen Altersgruppen zu einer Verdopplung der Lebenserwartung der Patienten [11]. Verschiedene Studien konnten inzwischen zweifelsfrei nachweisen, dass durch eine erfolgreiche Nierentransplantation die Lebensqualität signifikant verbessert wird. So entfallen u.a. nach Transplantation die bestehende Diätvorschriften, die Trinkmengen-Restriktion und die zum Teil psychisch und physisch belastenden Dialysebehandlungen. Auf der anderen Seite sind transplantierte Patienten auf eine lebenslange immunsuppressive Therapie angewiesen, die auch die Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse sowie das Malignomrisiko für bestimmte Tumore erhöht [12].

1.5. Operative Techniken

1.5.1. Nierenentnahme von hirntoten Spender

Die postmortale Entnahme der Spendernieren erfolgt transperitoneal zusammen mit einem Teil der Aorta und der Vena cava sowie dem Harnleiter. Neben den Nieren wird auch ein Teil der Milz entnommen, um aus diesen die HLA-Antigene zu bestimmen. Hierbei wird streng auf eine ausreichende Schonung des peri-ureteralen Fettgewebes geachtet, da hierin die den Ureter versorgenden Gefäße verlaufen. Die im Rahmen der Explantation eröffnete Bauchhöhle ermöglicht gleichzeitig eine genaue Inspektion der Umgebung

hinsichtlich maligner Erkrankungen oder Sepsis-Zeichen, die eine Kontraindikation für die spätere Transplantation darstellen.

1.5.2. Nierenentnahme von Lebendspender

Bei der Lebendspende erfolgt die Entscheidung zu einer rechten oder linken Spendernephrektomie entsprechend der arteriellen Versorgung bzw. der Nierenfunktion. Hierbei wird die Niere mit einer singulären Gefäßversorgung zur Entnahme bevorzugt, wobei die Niere mit der besseren Funktion beim Spender verbleiben soll. Der Zugang zur Entnahme bei der Lebendspende erfolgt noch in mehreren Transplantationszentren extraperitoneal über einen Flankenschnitt. Alternativ kann die Niere auch retroperitoneoskopisch bzw. laparoskopisch über einen retro- oder transperitonealen Zugang entnommen werden [13] [14, 15].

1.5.3. Technik der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation kann als allogene (homologe) Transplantation erfolgen, d.h. zwischen genetisch differenten Individuen derselben Spezies oder als syngene (isologe) Transplantation, wobei die Transplantate von genetisch identischen Individuen, z.B. eineiige Zwillinge, stammen. Routinemäßig wird die Nierentransplantation als heterotope Transplantation durchgeführt. Hierbei werden die Eigennieren meist belassen und das Nierentransplantat in die Fossa iliaca implantiert. Die Transplantation kann „kontralateral“ durchgeführt werden, d.h. die linke Spenderniere in die rechte Fossa iliaca und umgekehrt, da das Nierenbecken ventral liegt. Eine ipsilaterale Platzierung ist jedoch möglich, mit der rechten Seite bevorzugt, wegen günstigerer Gefäßanatomie beim Empfänger. (*Neuhaus und Pfitzmann, 2000; Sprenger-Klasen, 2004*).

1.5.3.1. Schnittführung und Zugang

Der Hautschnitt erfolgt im Bereich des rechten oder linken unteren Quadranten des Abdomens (Hockey- oder golfschlägerförmig), beginnend

kranial der Spina iliaca anterior superior, dann ca. 2 cm medial des Leistenbandes verlaufend, kaudal leicht bogenförmig zur Mittellinie ziehend, um dann zwei Fingerbreit über der Symphyse zu enden. Die Fascie des M. obliquus externus abdominis sowie die Mm. Obliquus internus und transversus abdominis werden lateral des Überganges in die Rektusscheide durchtrennt. Nach Durchtrennung der Fascie transversalis wird das Peritoneum stumpf von der seitlichen Bauchwand nach medial abgeschoben, die Vasae epigastrici inferiores werden meist ligiert und durchtrennt. Der Samenstrang (bzw. das Ligamentum rotundum) wird nach medial ausreichend mobilisiert um einen besseren Zugang zu erzielen.

1.5.3.2. Präparation der Gefäße

Die Präparation der venösen und arteriellen Iliakalgefäße beim Empfänger erfolgt unter sorgfältiger Darstellung und möglichst Schonung oder Ligation begleitender Lymphgefäße, um die Entwicklung von postoperativen Lymphozelen vorzubeugen (Abbildung 2 und 3)

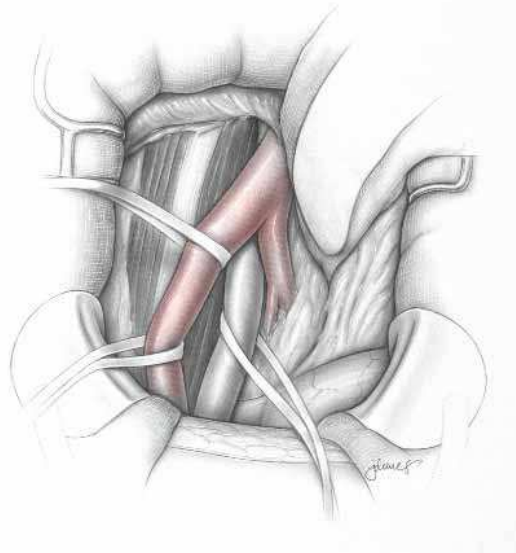


Abbildung 2: Präparation der Iliakalgefäße

Quelle: Breitner: Chirurgische Operationslehre, Band VII, Transplantationschirurgie

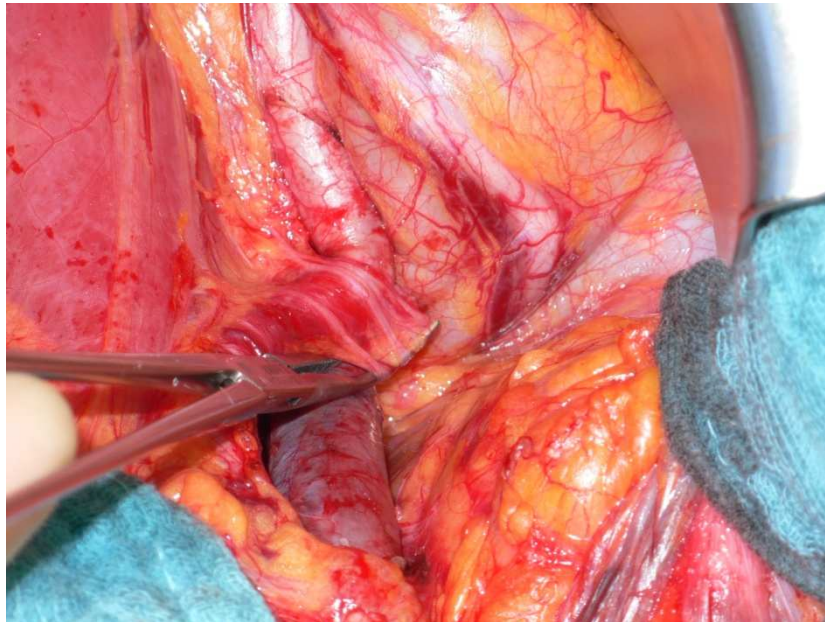


Abbildung 3: Präparation der Iliakalgefäße (UKE Archiv)

1.5.3.3. Gefäßanastomosen

Am häufigsten wird die arterielle End-zu-Seit- Anastomose im Bereich der A. iliaca communis oder seltener A. iliaca externa vorgenommen. Die venöse End-zu-Seit-Anastomose erfolgt ebenfalls an der V. iliaca communis oder externa. Bei Kindern oder relevanten Stenosen die Iliakalgefäße, kann gegebenenfalls die End-zu-Seit- Anastomose an die Aorta bzw. an die Vena cava angelegt werden.

Die Wahl der Anastomosenstellen sollte mit dem Ziel erfolgen, dass nach endgültiger Platzierung des Transplantates alle Renalgefäße sich in einem gestreckten bzw. leicht bogenförmigen Verlauf befinden, damit es zu keiner Distorsionen, oder Abknickungen der Gefäße kommt, die eine Komplikation im Rahmen einer Perfusions- oder Abflussstörung verursachen können.

Venöse Anastomose:

Die Vena iliaca communis oder externa wird mittels einer Gefäßklemme (z.B. Weber oder Satinsky) ausgeklemmt. Nach Festlegung der Position der Anastomose erfolgt die Venotomie in Form einer ovalen Exzision, wobei der Längsdurchmesser etwa dem der leicht gespannten Vena renalis entspricht.

Die ausgeklemmte Gefäßstrecke wird mit (Heparin-) Kochsalz-Lösung ausgespült. Unter Verwendung von monofilem Faden der Stärke 5-0 oder 6-0 wird eine fortlaufende Anastomose angelegt. Setzen einer Klemme auf die Vena renalis und anschließend Freigabe der V. iliaca communis/ externa zur Überprüfung der Anastomose (Abbildung 4 und 5).

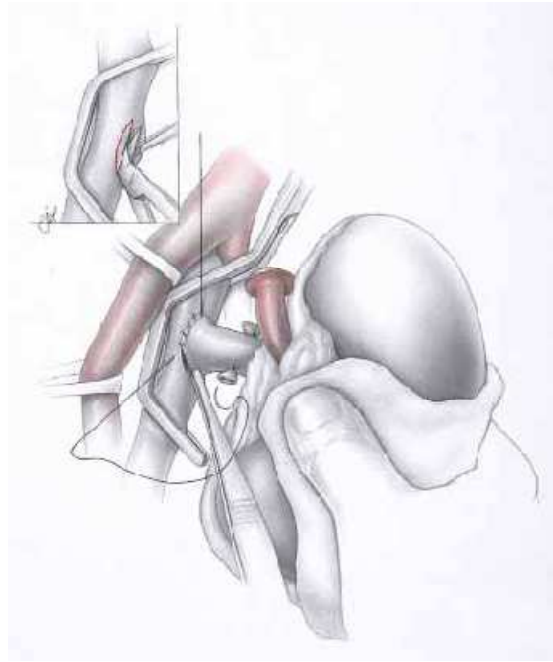


Abbildung 4: Venöse End-zu-Seit Anastomose

Quelle: Breitner: Chirurgische Operationslehre, Band VII, Transplantationschirurgie

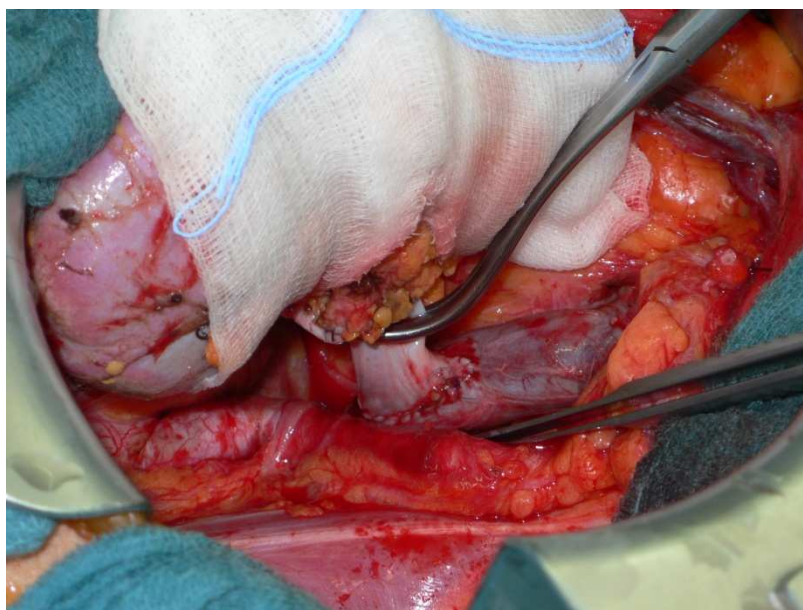


Abbildung 5: Venöse End-zu-Seit Anastomose (UKE Archiv)

Arterielle Anastomose:

Nach Beendigung der venösen Anastomose erfolgt die arterielle End-zu-Seit-Anastomose zwischen der A. renalis und der A. iliaca communis oder externa. Das Ausklemmen der A. iliaca erfolgt meist mittels Satinsky-Klemme oder zweier De Bakey- Gefäßklemmen (130° gebogen oder gerade). Nach arterieller Stichinzision an der zuvor festgelegten Anastomosenposition, wird das Gefäßlumen mit (Heparin-) Kochsalz-Lösung ausgespült. Die Nierenarterie wird dann an die A. iliaca communis oder externa mit einer monofilen Naht der Stärke 5-0 oder feiner fortlaufend anastomosiert (Abbildung 6,7). Nach Abklemmen der Nierenarterie wird die A. iliaca freigegeben und die Anastomose kontrolliert. Idealerweise bei mittleren Blutdruckwerten über 80-90 mmHg wird dann nach Freigabe aller Gefäße die Niere perfundiert.

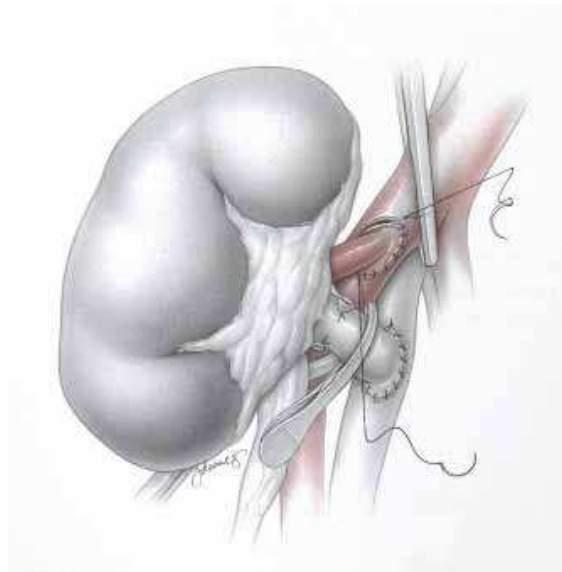


Abbildung 6: Arterielle End-zu-Seit Anastomose

Quelle: Breitner: Chirurgische Operationslehre, Band VII, Transplantationschirurgie

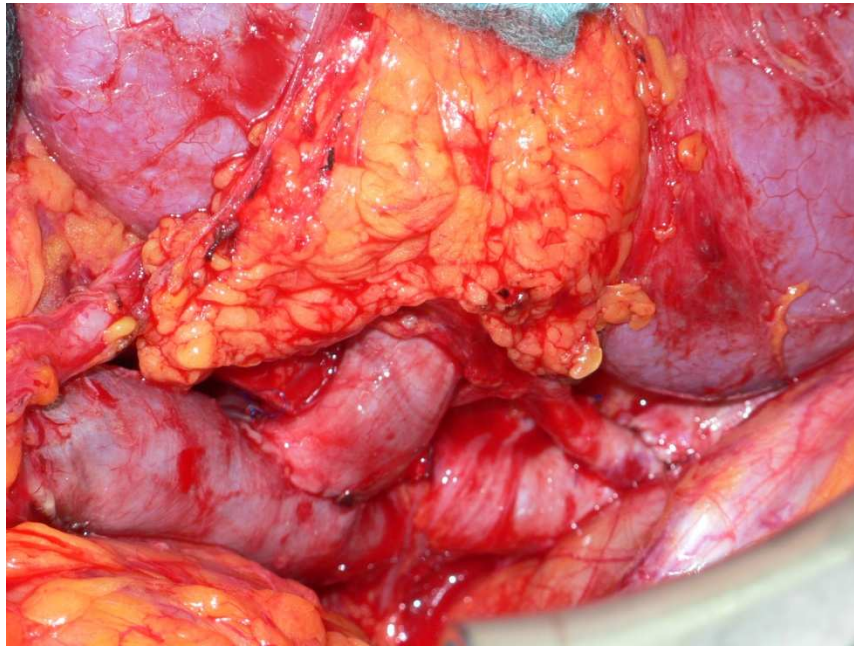


Abbildung 7: Arterielle End-zu-Seit Anastomose (UKE Archiv)

1.5.3.4. Extravesikale Ureteroneozystostomie

Nach Re-Perfusion wird das Transplantat in die vorbereitete Transplantatloge platziert und mit der Füllung der Harnblase begonnen. Nach Abschieben des Peritoneums kann die Harnblase mittels zweier Haltefäden hervorgezogen werden. An der für die Ureteranastomose vorgesehenen Stelle erfolgt nun die elektrochirurgische Inzision der Blasenmuskulatur bis auf die bläulich schimmernde Blasenschleimhaut ungefähr auf einer Strecke von 3 cm an der lateralen Blasenkuppel. Es folgt die Inzision der Blasenschleimhaut und Entleerung der Blase. Der Spenderureter wird in möglichst gestrecktem, leicht bogenförmigem Verlauf ohne Torquierung an die Inzisionsstelle herangebracht und die überschüssige Länge abgetrennt. Das Ende des Ureters wird auf der der Blase anliegenden Seite auf einer Länge von 10 mm nierenwärts mit der Schere gespalten. Mit einem doppelarmierten Faden (resorbierbar, monofile, z.B. Stärke 5-0) erfolgt die fortlaufende Ureterozystostomie. Nach Fertigstellung der Ureteranastomose erfolgt gelegentlich eine Antirefluxplastik durch 2-3 Einzelknopfnähte (resorbierbarer Faden der Stärke 3-0), die die zuvor inzidierte Muskelschicht der Harnblase über den anastomosierten Ureter vereinen. Eine Doppel-J-Schiene wird nicht

routinemäßig eingelegt. Bei besonderen Indikationsstellungen ist aber eine Einlage sinnvoll. Die oben beschriebene- Technik stellt das Vorgehen in unserem Zentrum dar, wobei nicht routinemäßig eine Antirefluxplastik erfolgt. Sie entspricht die Ureterozystoneostomie nach Lich – Gregoir (Abbildung 8 und 9).

Andere Verfahren zur Anlage einer Ureterozystoneostomie sind:

- die Technik nach Leadbetter – Politano, wobei der Harnleiter von transvesikal, falls notwendig auch von extravesikal präpariert wird. Die Technik nach Leadbetter-Politano findet Anwendung sowohl bei vesikoureteralen Reflux als auch bei der prävesikalen Ureterstriktur. Sie kann mit der Psoas-Hitch- oder Boari-Technik kombiniert werden, um langstreckige prävesikale Ureterdefekte zu überbrücken. Ausführlicher, nach Leadbetter – Politano erfolgt die Eröffnung der Harnblase, Einlegen einer Mono-J-Schiene (MJ) und Fixierung mit dünnem schnell resorbierbarem Faden am Harnleiter. Großzügige Umschneidung des Ostiums und Mobilisation des intramuralen Anteils des Harnleiters unter leichtem Zug am MJ. Der Harnleiter wird soweit als möglich nach extravesikal präpariert, bis der paravesikale Harnleiter frei von Verwachsungen ist. Eine Overholt-Klemme wird durch das alte Ostium entlang des mobilisierten Harnleiters ausgeleitet und die Harnblase 3–4 cm kranial des alten Ostiums für das Neoostium perforiert. Die Spitze der Overholt-Klemme wird mit einer zweiten Overholt-Klemme gefasst, die zweite Overholt-Klemme wird durch das Neoostium zum alten Ostium geleitet. Der MJ wird mit der zweiten Overholt-Klemme ergriffen und der Harnleiter durch das Neoostium in die Harnblase geführt. Dabei ist unbedingt darauf zu achten, dass keine Adhäsionen eine Abknickung des paravesikalen Harnleiters erzeugen. Im Zweifel ist die extravesikale Präparation des Harnleiters bis zum Neoostium notwendig. Verschluss der Harnblasenmuskulatur im Bereich des alten Ostiums. Nach Unterspritzung der Mukosa mit Kochsalzlösung wird die Mukosa vom Neoostium bis zum alten Ostium mit einer Overholt-Klemme tunneliert. Der Harnleiter wird durch den

Mukosatunnel bis zum alten Ostium geführt. Anastomosierung des Harnleiters mit der Mukosa des alten Ostiums mit Vicryl 4–0, bei 6 Uhr tiefgreifende Naht bis in die Muscularis der Harnblase zur sicheren Fixierung. Falls notwendig, wird die Harnleiterschleife belassen und separat transvesikal-transkutan ausgeleitet. Zweischichtiger Harnblasenverschluss, Wunddrainage perivesikal. Suprapubischer DK, manche Autoren verzichten bei unkomplizierter Operation auf die Anlage eines DK.

- Psoas-Hitch-Technik: die Harnblase wird mit Hilfe von Fixierungsnähten an der Sehne des M. psoas minor in Richtung Niere gezogen. Die Eröffnung der Harnblase quer zur Zugrichtung mit einem Längsverschluss nach Reimplantation ermöglicht die maximale Mobilisation. Oberhalb der Fixierungsnähte wird mit dem Overholt ein Neoostium perforiert und eine Ureterozystoneostomie nach Leadbetter-Politano wie oben beschrieben durchgeführt. Mit der Psoas-Hitch-Technik kann ungefähr 6–10 cm defekter Ureter überbrückt werden.
- Harnleiterreimplantation mit Boari-Harnblasenlappen: um einen langstreckigen prävesikalen Ureterdefekt zu überbrücken, kann ein 2 cm breiter Lappen aus der Harnblase in Richtung Niere geschlagen werden. Die zu überbrückende Länge (bis 15 cm) richtet sich nach der Harnblasenkapazität. Der Lappen wird mit Fixierungsnähten am M. psoas befestigt, die Harnleiterreimplantation wird nach Leadbetter-Politano durchgeführt. Nach der Reimplantation wird der Harnblasenlappen tubulär verschlossen.
- Technik der Ureterozystoneostomie nach Cohen: der Harnleiter wird nur von transvesikal präpariert. Die Tunnelierung der Mukosa erfolgt vom alten Ostium in Richtung Gegenseite. Die Technik ist indiziert bei vesikoureteralem Reflux. Eröffnung der Harnblase, Einlegen einer MJ-Schiene und Fixierung mit dünnem schnell resorbierbarem Faden am Harnleiter. Umschneidung des Ostiums und Mobilisation des intramuralen Anteils des Harnleiters unter leichtem Zug am MJ. Der Harnleiter wird soweit als möglich nach extravasikal präpariert, bis der paravesikale Harnleiter frei von Verwachsungen ist. Nach

Unterspritzung der Mukosa mit Kochsalzlösung erfolgt die Tunnelierung der Mukosa vom alten Ostium in Richtung Gegenseite über 3 cm Länge. Der Harnleiter wird durch den Mukosatunnel bis zum neuen Ostium geführt. Anastomosierung des Harnleiters mit der Mukosa des neuen Ostiums mit Vicryl 4–0, bei 6 Uhr tiefgreifende Naht bis in die Muscularis der Harnblase zur sicheren Fixierung. Mukosaverschluss am alten Ostium. Falls notwendig, wird die Harnleiterschleife belassen und separat ausgeleitet. Zweischichtiger Harnblasenverschluss, Wunddrainage perivesikal. Suprapubischer DK, manche Autoren verzichten bei unkomplizierter Operation auf die Anlage eines DK.

Mehrere Studien befassen sich mit der Evaluation der verschiedenen Techniken der Ureterozystoneostomie bezüglich der chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation [16-22]. Es ist durch verschiedene Autoren die Technik nach Lich – Gregoir als die komplikationsärmste vorgeschlagen und heute scheint eine weltweite Etablierung im Bereich der Nierentransplantation zu haben. Alternativ kann die Harnleiterimplantation in der intravesikalen Technik nach Politano und Leadbetter oder als Anastomose zwischen Harnleiter von Spender und Empfänger erfolgen (Transuretero-Ureterostomie). Die extravasikale Technik neigt eher zur Urinleckage, während die intravesikale Anastomose eher mit einer Obstruktion vergesellschaftet ist [23]. In einer multivariaten Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten urologischer Komplikationen nach Nierenlebenspende war die Technik der Harnleiterimplantation ein unabhängiger Faktor. Die wenigsten Komplikationen wurden beobachtet, wenn das extravasikale Verfahren nach Lich und Gregoir angewandt wurde: 6 % gegenüber 15 %, wenn nach Politano operiert wurde, und 28 %, wenn eine Transuretero-Ureterostomie durchgeführt wurde [21].

Das routinemäßige intraoperative Einlegen von Harnleiterschleifen zum Schutz der ureterovesikalen Anastomose und dadurch Vermeidung urologischer Komplikationen wird kontrovers diskutiert [20]. Während die

Befürworter mit einer niedrigeren Rate von Urinleckagen argumentieren, sprechen die erhöhte Rate von Harnwegsinfektionen sowie die Inkrustierung der Kunststoffstents mit konsekutiver Harnsteinbildung gegen das routinemäßige Harnleiter- Stenting. In einer Metanalyse von fünf randomisierten, kontrollierten Studien konnte Mangus zeigen, dass die Rate urologischer Komplikationen nach extravesikaler Ureterozystoneostomie signifikant geringer war, sofern die Anastomose mittels Harnleiterstent entlastet war: 1,5 % versus 9,0 %; $p < 0,0001$; [24].

In unserem Zentrum erfolgt die Ureterozystoneostomie nach Lich – Gregoir ohne routinemäßige Antirefluxplastik und kein routinemäßiges Harnleiter-Stenting.

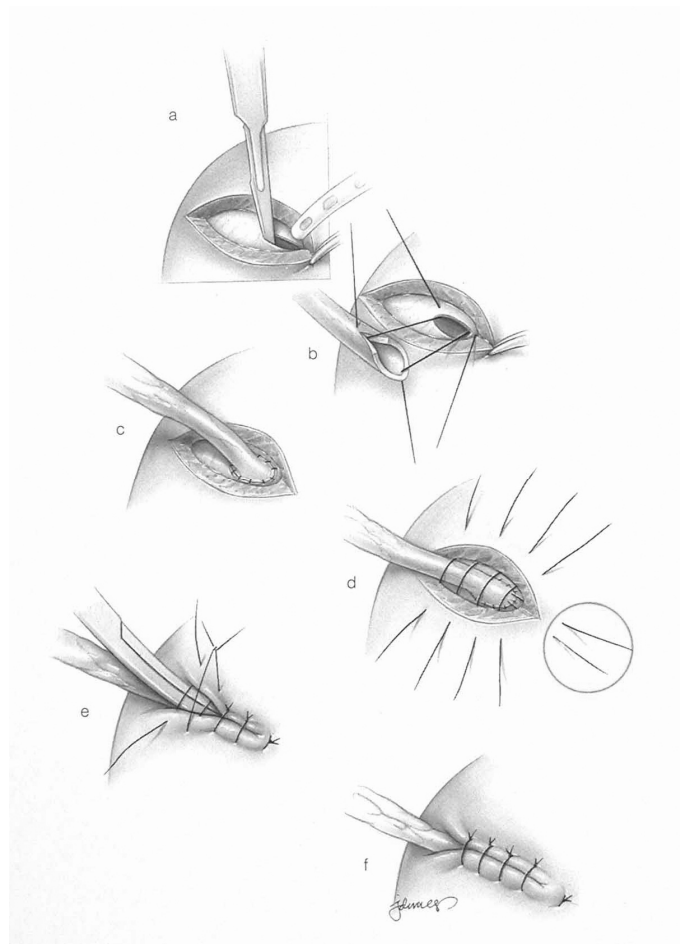


Abbildung 8: Ureterozystoneostomie nach Lich-Gregoir

Quelle: Breitner: Chirurgische Operationslehre, Band VII, Transplantationschirurgie

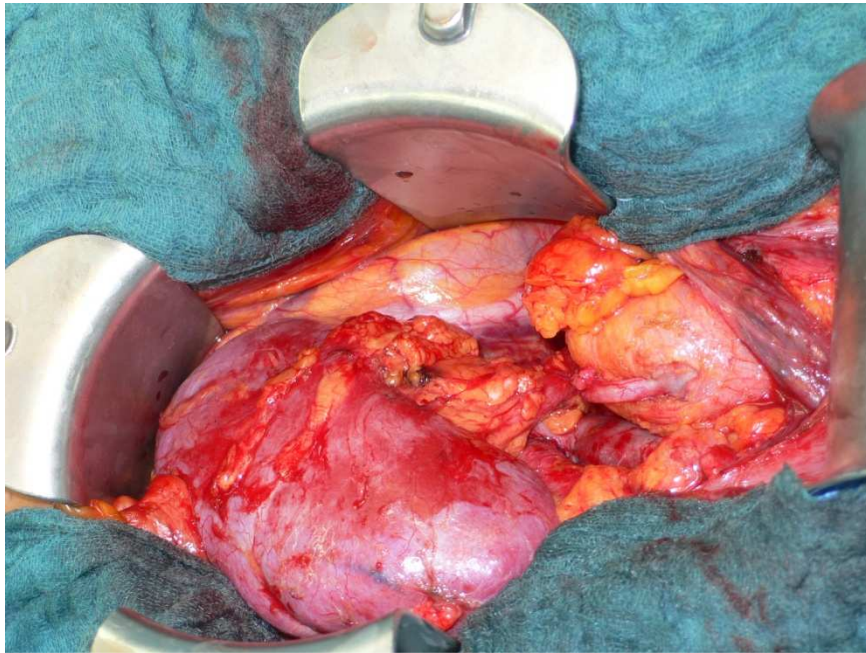


Abbildung 9: Ureterozystoneostomie nach Lich-Gregoir (UKE Archiv)

1.5.4. Immunsuppression nach Nierentransplantation

Im Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ist seit Jahren eine risikostratifizierte Immunsuppression bei der Nierentransplantation etabliert. Die Indikation der Therapie basiert sich an verschiedenen Faktoren wie die mögliche vor-Transplantationen, die Grunderkrankung des Patienten, das immunologische Profil (PRA: panel reactive antibodies, Missmatches, DSA: Donor-spezifische-Antikörper) sowie mögliche Desensibilisierungen in der Anamnese. Schematisch kann die Immunsuppression bei Nierentransplantation in der Abbildung 10 und 11 präsentiert werden.

Algorithmus der Immunsuppression für die risikostratifizierte Therapie

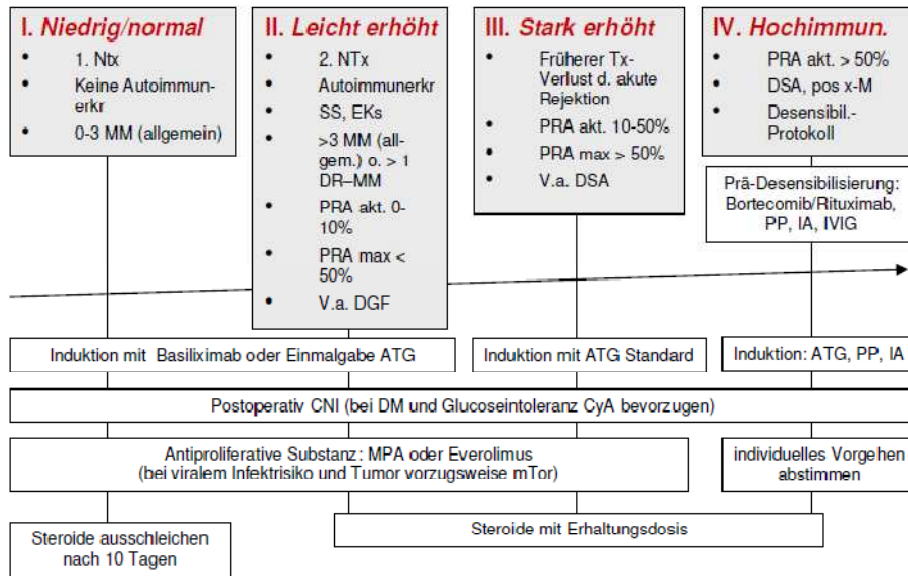


Abbildung 10: UKE-Protokoll der risikostratifizierten Immunsuppression bei NTx (www.uke.de)

Dosierung der risikostratifizierte Therapie

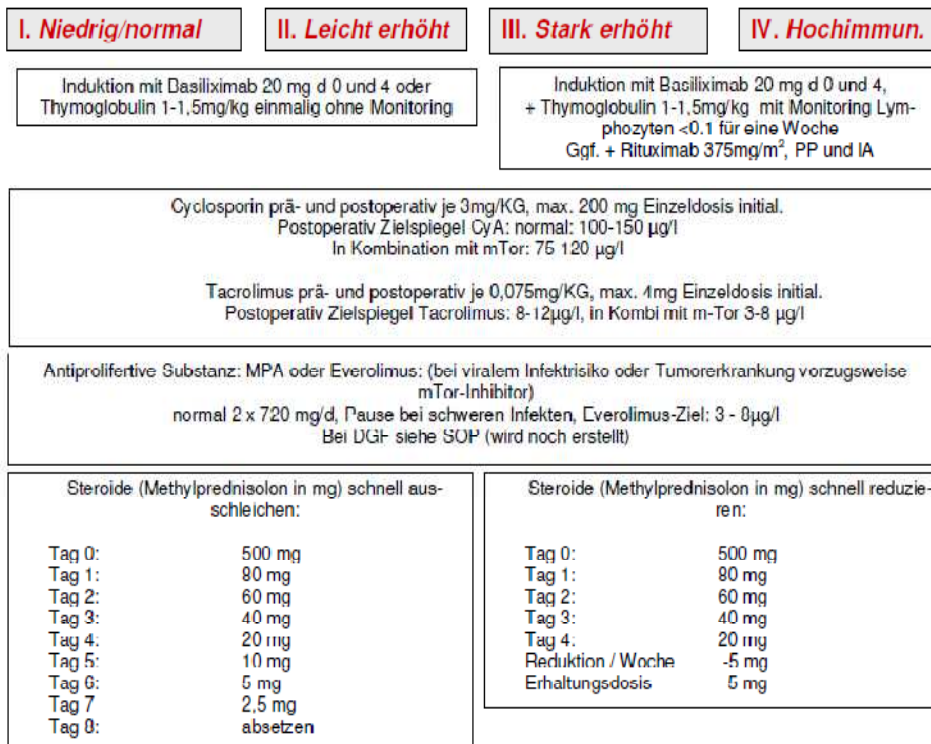


Abbildung 11: Dosis-Schema der Immunsuppression bei NTx (www.uke.de)

1.6. Definition der chirurgischen Komplikation

Die genaue Definition des Begriffes ‚Komplikation‘ ist schwierig. Das Wort Komplikation stammt von dem lateinischen Begriff *complicare*, was mit „zusammenfalten, verwickeln oder verbeulen“ übersetzt werden kann, was auf eine Kombination von Problemen hindeutet, die zu einer Komplizierung führen. Im Duden (2004; *Die deutsche Rechtschreibung, Dudenverlag*) findet sich als „Verwicklung; Erschwerung“. Im medizinischen Wörterbuch (*Pschyrembel*) wird eine Komplikation als „*Ereignis“ oder „Umstand“ wodurch der durchschnittliche Ablauf einer Erkrankung, eines ärztlichen Eingriffs oder natürlichen Vorgangs gestört werden kann; die Entwicklung zu eigenständigem diagnostischem und therapeutischem Problem ist möglich*“, definiert. Eine „chirurgische Komplikation“ wird nicht genauer definiert.

Die Elemente einer chirurgischen Komplikation sind [25]:

- sie sind Folge einer Operation
- sie bewirken Abweichungen vom gewünschten Verlauf
- sie verhindern oder verzögern die Genesung
- sie führen zu diagnostischen oder therapeutischen Veränderungen
- sie erhöhen die Morbidität der Grunderkrankung durch die Komplikation selbst oder durch die Behandlung derselben
- sie ereignen sich während des Eingriffs oder während der Genesungsphase

Von chirurgischen Komplikationen abgegrenzt werden müssen mögliche Langzeitfolgen des Eingriffs.

1.6.1. Komplikationen nach Nierentransplantation

Bei den Komplikationen nach Nierentransplantation kann typischerweise zwischen intraoperativen und postoperativen Komplikationen unterschieden

werden. Letztere können früh oder spät auftreten. Eine genaue zeitliche Definition von frühen oder späten Komplikationen existiert nicht, in der Literatur werden üblicherweise Komplikationen, die sich 30 bis 90 Tage postoperativ ereignen, als Frühkomplikationen angesehen. Hiernach aufgetretene Komplikationen werden als Spätkomplikationen angesehen [26].

1.6.1.1. Intraoperative Komplikationen

Typische intraoperative Komplikationen umfassen Blutungen sowie Verletzungen von intraperitonealen Organen, Gefäßen, Nerven oder Thrombosen der anastomosierten Gefäße.

1.6.1.2. Postoperative Komplikationen

Typische postoperative Komplikationen schließen Nachblutungen, Hämatome, Anastomosen -insuffizienz oder -stenosen, thrombotische oder embolische Ereignisse, Infektionen, Lymphozelenbildung, Ureternekrosen oder -stenosen, Ureterstrikturen, Urinome, Wundheilungsstörungen, seltener Nervenparesen, Transplantatsruptur u.a ein.

1.6.2. Immunsuppression und Komplikationen

Die Einnahme von Immunsuppressiva stellt eine Besonderheit bei der Entwicklung von postoperativen Komplikationen nach Transplantation dar. Das Kollektiv von transplantierten Patienten erlebt eine abweichende bzw. verlängerte Heilungsprozedur im Vergleich zu nicht-immunsupprimierten Patienten. Insbesondere die Wundheilung und die Entwicklung von Wundkomplikationen unter Immunsuppression ist breit untersucht worden und dominiert weiter in der Literatur unter dem Aspekt der neuen Immunsuppressiven [27-31]. Ebenso Infektionsrisiko und Nebenwirkungen der Medikation beeinflussen deutlich den natürlichen Genesungsverlauf. Komplikationen wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Anämie, Thrombopenie, Leukopenie, Osteoporose, Tremor und Diarrhoe sind die häufigsten Nebenwirkungen im Rahmen der immunsuppressiven Therapie.

1.7. Standardisierte Berichterstattung über Komplikationen

Die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen auf ein Transplantationszentrum, eines Operationsverfahrens oder eines einzelnen Operateurs bezogen wird als Qualitätsmerkmal gesehen [25]. Trotzdem existiert kein einheitlicher Standard, um Komplikationen zu erfassen und zu berichten.

Meistens werden für ein operatives Ergebnis Parameter wie geschätzter Blutverlust, Dauer der Operation, Verbrauch von Schmerzmitteln, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Zeit bis zur Rückkehr ins Berufsleben, Komplikationsraten und Fallkosten verwendet. Bisher wurden jedoch keine Definitionen von Komplikationen, oder Richtlinien für die Berichterstattung über operative Ergebnisse und Komplikationen, allgemeingültig akzeptiert. Dies erschwert wesentlich den Vergleich von Ergebnissen über ähnliche Operationsverfahren, einzelne Operateure und Transplantationszentren hinweg.

Insbesondere in der Transplantationschirurgie und der hier relevanten Literatur wird einhellig die Notwendigkeit einer vergleichbaren Berichterstattung gesehen, da die Nierentransplantation ein standardisiertes Operationsverfahren ist und nur durch entsprechende Erfassung und Berichterstattung von Komplikationen eine Evidenz der Qualität und in der Folge eine geringere Morbidität erreicht werden kann.

1.7.1. Die Martin-Kriterien

Im 2002 stellte die Arbeitsgruppe um Martin et al. [25] zehn Kriterien auf, die erfüllt werden sollten, wenn über Ergebnisse von Operationen berichtet wird (Tabelle 2).

Bestandteile der Martin-Kriterien sind die Verwendung eines standardisierten Erfassungs-/ Klassifizierungssystems für Komplikationen, das verschiedene Schweregrade enthält sowie die Analyse von Risikofaktoren für

Komplikationen. Desweiteren wichtige Parameter sind die Angabe der Verweildauer im Krankenhaus, die Angabe, ob Komplikationen, die sich nach der Entlassung ereigneten, erfasst wurden, und der Zeitraum der Datenerfassung für die Studie.

Im Rahmen der Arbeit durch die oben genannte Gruppe [25] wurden 119 Publikationen bezüglich der Ergebnisse nach Leber-, Pankreas- und Ösophagusoperationen analysiert. Ein Drittel der untersuchten Publikationen erfüllte nur sieben der zehn Kriterien.

Tabelle 2: Martin – Kriterien

Kriterium	Bedingung	
1	Methode der Datenerfassung	Angabe, ob Daten prospektiv oder retrospektiv erfasst wurden
2	Dauer des Erfassungszeitraumes angegeben	Angabe, innerhalb welchen Zeitraumes die Komplikationen erfasst wurden
3	ambulante Daten erhalten	Daten von Komplikationen, die sich nach der Entlassung ereigneten sind in der Studie enthalten
4	Definitionen von Komplikationen enthalten	der Artikel definiert mindestens eine Komplikation mit spezifischen Einschlusskriterien
5	Mortalitätsrate und Todesursachenangabe	die Anzahl der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten sowie deren Todesursache sind angegeben
6	Morbiditätsrate und Anzahl aller Komplikationen	die Anzahl der Patienten mit jedweder Komplikation, sowie die Anzahl aller Komplikationen sind angegeben
7	eingriffsspezifische Komplikationen	für den Eingriff typische Komplikationen sind angegeben
8	Schweregrad verwendet	es wird ein Einteilungssystem für Komplikationen verwendet, das klar den Schweregrad der Komplikation erkennen lässt
9	Aufenthaltsdauer	die durchschnittliche oder mediane Aufenthaltsdauer sind angegeben
10	Risikofaktoren in Auswertung eingeflossen	Risikostratifizierung und verwendete Methode erkennbar

1.7.2. Clavien -Dindo Klassifikation für Komplikationen

In der medizinischen Literatur werden Komplikationen häufig als ‚minor‘ oder ‚major‘ eingeteilt. Diese Einteilung liegt jedoch im Ermessen des Autors zu entscheiden, wie ‚schwer‘ er die jegliche Komplikation bewertet. Dementsprechend kommt es nicht selten vor, dass gleiche Ereignisse unterschiedlich als Komplikationen bzw. nach Schweregrad eingeteilt werden.

Ein wesentlicher Bestandteil der Martin-Kriterien ist die Verwendung eines standardisierten Einteilungssystems für Komplikationen mit Angabe eines Schweregrades für eine Komplikation. Ziel bei der Berichterstattung über Komplikationen ist, dass die Entscheidung, was als Komplikation gewertet wird und wie der Schweregrad eingeteilt wird, nicht in der Hand des Autors liegt.

1992 stellte die Arbeitsgruppe von Clavien et al. [32] eine erste standardisierte Einteilung von chirurgischen Komplikationen vor. Nach der Optimierung von 2004 wurde diese Klassifikation in die heutige gültige Fassung, mit fünf Schweregraden geändert [33] (Tabelle 3). Die Clavien-Dindo Klassifikation wurde durch Ihre Autoren in 2009 erneut bewertet, hier konnte die Gültigkeit und die Anwendbarkeit in vielen operativen Fächern demonstriert werden [34].

Bei der Clavien-Dindo Klassifikation wird die Art der Diagnostik und Therapie bewertet, die zur Korrektur einer Komplikation erforderlich ist, und nicht die Komplikation an sich. Ist die erforderliche Therapie intensiver, so wird die Komplikation höher bewertet. Darüber hinaus bewertet diese Klassifikation jede Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf als Komplikation, so dass die Wertung eines Ereignisses als Komplikation objektiviert werden kann, und nicht mehr im Ermessen des berichteten Autors liegt.

In der Transplantations-chirurgischen Literatur wurde die Clavien-Dindo Klassifikation bereits mehrfach angewandt, unter anderem für die Leberlendspende, die laparoskopische Nephrektomie zur Nierenspende, und die Leber- sowie die Pankreastransplantation [34-41].

Tabelle 3: Clavien-Dindo Klassifikation für Komplikationen

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, endoskopischer radiologischer Intervention.
	<i>Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie; in diese Gruppe fallen ebenfalls Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden</i>
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten
	<i>Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung fallen in diese Gruppe</i>
Grad III	Notwendigkeit von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen
IIIa	nicht in Allgemeinanästhesie
IIIb	in Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig machen
IVa	Mit Dysfunktion eines einzelnen Organs
IVb	Mit Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

1.8. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist:

- die Erfassung und Einteilung der chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation anhand eines standardisierten Einteilungssystems (Clavien-Dindo Klassifikation) mit Anwendung aller zehn Martin-Kriterien für eine qualitativ hochwertige Berichterstattung der Ergebnisse
- die Analyse von präoperativ vorhandenen klinischen Parametern als Risikofaktoren für chirurgischen Komplikationen
- die Analyse von postoperativen Interventionen und therapeutischen Verfahren als Risikofaktoren für chirurgischen Komplikationen
- die Analyse des Einflusses des Operateurs auf das Auftreten von chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation
- die gezielte Analyse der blutverdünnenden Eigenmedikation sowie der postoperativen Dialyse als unabhängigen Risikofaktoren für postoperative Blutungs-Komplikationen
- die Anwendung der Ergebnisse zur Verbesserung des klinischen Verfahrens und damit Senkung von Mortalität und Morbidität nach Nierentransplantation

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektive

Das Gesamtkollektiv der Analyse bestand aus 425 erwachsenen Patienten, bei denen in der Klinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf eine Nierentransplantation vorgenommen wurde. Die Daten wurden retrospektiv gesammelt und betreffen isolierte Nierentransplantationen in dem Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 05.05.2012.

Von der Analyse wurden kombinierten Transplantationen (Niere- Leber, Niere-Pankreas usw.) ausgeschlossen, um das Spektrum der Komplikationen auf die Nierentransplantation zu begrenzen. Auch Nierentransplantationen bei Kindern wurden nicht eingeschlossen.

Vier Patienten sind nach der Nierentransplantation gestorben (4/425, 0.9%), drei Patienten haben ein Doppel-Nieren-Transplantat bekommen und bei dreizehn weiteren Patienten erfolgte im Rahmen des primären postoperativen Aufenthaltes eine Transplantat-nephrektomie (n=7 wegen hyperakute Rejektion, n=2 wegen Cholesterin- Embolie, n=4 wegen anderen Gründen), diese Fälle wurden daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Insgesamt waren Daten von 405 Patienten für die statistische Analyse verfügbar, 260 Männer und 145 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren, die nach der Nierentransplantation mit einem Transplantat entlassen wurden. 28 % der Patienten waren älter als 65 Jahre.

Die Verlaufsdaten jedes Patienten wurden retrospektiv mittels Aktenrecherche und Suche in der elektronischen Datenbank erhoben. Die Erfüllung aller zehn Martin-Kriterien wurde für die eingeschlossenen Patienten vorausgesetzt.

Davon wurden 273 Patienten mit Nieren von herzschlagenden hirntoten Spendern (DBD – Donors after Brain Death oder HBD - Heart Beating Donors) und 132 Patienten mit Nieren im Rahmen einer Lebendspende transplantiert.

Zur Analyse des Kollektivs bezüglich der immunsuppressiven Therapie erfolgte die Einteilung der Patienten in vier Gruppen basiert an das Schema der Immunsuppression nach der Nierentransplantation (Tabelle 4). Um die Voraussetzungen der statistischen Modellen, der Martin-Kriterien sowie des vollständigen Follow-up zu erfüllen, mussten 17 Patienten von der Analyse inklusiv Immunsuppression ausgeschlossen werden, da diese nicht die Kriterien der Einteilung nach Immunsuppressions-Schemata erfüllten. Insgesamt standen Daten von 388 Patienten zur vollständigen Analyse der postoperativen Komplikationen inklusiv der Parameter Immunsuppression zur Verfügung.

Die postoperative Nachbeobachtung der Patienten bezüglich der Komplikationen betraf drei Monaten und wurde durch die ärztliche und pflegerische Dokumentation während des stationären Aufenthaltes, durch den Entlassungsbrief, durch die Dokumentation der Poliklinik, der Nieren-Transplantationsambulanz, der Notaufnahme sowie durch Briefe der Dialyse-Praxen und Hausärzten vervollständigt.

2.2. Patienten-Charakteristika

Die gesammelten demographischen Daten der Patienten beinhalten Geschlecht, Alter, Datum der Nierentransplantation, Vortransplantationen insbesondere Anzahl von Nieren-Vortransplantationen, Leber-, Pankreas-, Herz- oder Lunge-Transplantation in der Voranamnese, Blutgruppe-Kompatibilität, Diabetes Typ 1 oder Typ 2, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI- Körper-Masse auf das Quadrat der Körpergröße), Typ der Transplantation (Lebendspende oder Hirntod-Spende) und blutverdünnende Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme zur Transplantation (Thrombozyten-Aggregationshemmer z.B. Acetylsalicylsäure, Kumarin-Derivate, Niedermolekulare Heparin, Clopidogrel u.a.).

Tabelle 4: Demographische Daten des Patientenkollektivs

Variable	Kategorie	n=388 (%) IS Gruppe	n=405 (%) gesamte
Geschlecht	weiblich	138 (35,5)	145 (35,8)
	männlich	250 (64,5)	260 (64,2)
Alter (Jahre)	53 +/- 15 (16-80)		
BMI (kg/m ²)	25 +/- 4 (16-39,84)		
	<ul style="list-style-type: none"> • Adipositas (BMI >30) • kein Adipositas (BMI <30) 	49 (12,6) 339 (87,4)	52 (13) 353 (87)
Diabetes	nein	311 (80,2)	326 (80,5)
	ja	77 (19,8)	79 (19,5)
	<ul style="list-style-type: none"> • Typ 1 	11 (2,8)	11 (2,7)
	<ul style="list-style-type: none"> • Typ 2 • post-Tx 	46 (11,8) 20 (5,2)	48 (11,8) 20 (5)
Art der NTx	hirntote Spende	264 (68)	273 (67)
	Lebendspende	124 (32)	132 (33)
Vortransplantation	nein	309 (79,6)	322 (79)
	ja	79 (20,4)	83 (21)
	<ul style="list-style-type: none"> • vor-NTx • davon ≥ 2x vor-NTx 	71 (18,3) 14 (3,6)	75 (18,5) 14 (3,5)
Blutverdünnende Hausmedikation	nein	274 (70,8)	286 (70,6)
	ja	114 (29,2)	119 (29,4)
	<ul style="list-style-type: none"> • ASS • andere 	81 (20,7) 33 (8,5)	83 (20,5) 36 (8,9)
ABO Kompatibilität	ja	364 (94)	381 (94)
	nein	24 (6)	24 (6)

2.3. Postoperative Parameter

Die gesammelten Daten erfassen im Rahmen des dreimonatigen Follow-up die folgenden Parameter:

- Verweildauer
- Initialfunktion des Transplantats, kategorisiert als keine Funktion, primäre Funktion und verzögerte Funktionsaufnahme (DGF – Delayed Graft Function, mehr als eine Dialyse postoperativ)
- post-Transplantation Diabetes [42]
- Anzahl der postoperativen Dialysen; insgesamt drei Gruppen (keine postoperative Dialyse, eine postoperative Dialyse, mehr als eine postoperative Dialyse)
- Blutungsereignisse, kategorisiert als retroperitoneale Blutung bzw. perinephrisches Hämatom, subkutanes Hämatom und/oder Blasentamponade
- Transfusionen wegen postoperativer Blutung
- Therapie der Nachblutung kategorisiert zwischen keine Therapie (konservativ), Revisions-Operation, lokale Intervention (Punktion usw.)
- Wundheilungsstörungen insbesondere sekundäre Wundheilung
- Therapie der Wundheilungsstörung; unterschieden zwischen Operation, lokale Maßnahmen (VAC, Spülungen usw.) oder keine Therapie
- Fasziendehiszenz und Therapie derselben; operativ oder nicht
- Infektion dokumentiert als Wundinfekt, infiziertes Hämatom, Lymphozeleninfektion, Abszess, superinfiziertes Urinom, infizierte Fettgewebenekrose, superinfiziertes Rektusscheidenhämatom, Sigmadivetrikulitis mit Perforation
- Flüssigkeitsverhalt und Charakter desselben; in zwei Kategorien als interventionsbedürftig oder nicht
- Therapie des Flüssigkeitsverhaltes; konservativ, Operation, nur Punktion, Intervention (perkutane Drainage, Nierenfistel), Anlage einer Doppel-J Schiene
- Perfusionsstörungen abhängig der postoperativen Dopplersonographie

- Ureterkomplikationen bzw. Ureterstenose, Ureternekrose oder Urinleck
- Therapie der Ureterkomplikationen; konservativ, Anlage einer Harnleiter-Schiene, Nierenfistel, Operation
- Immunsuppression; es wurde die initiale Immunsuppression (unmittelbar postoperativ), die Entlassungs-Immunsuppression sowie die aktuelle Immunsuppression beim Auftreten von Komplikationen erfasst. Dabei wurden folgende Wirkstoffe erfasst:
 - Calcineurin-Inhibitoren (CNI): Cyclosporin, Tacrolimus
 - Steroide
 - Mycophenolsäure (MPA): Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Mycophenolat-Natrium
 - Azathioprin (AZA)
 - mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) – Inhibitoren bzw. Everolimus oder Sirolimus
 - Induktions-Immunsuppression mit Basiliximab
 - ATG (Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin)
 - Rituximab
 - Plasmapherese
 - Immunadsorption
 - Immunglobulin
 - Monozytentransfusion
 - Bortezomib
 - andere (z.B. JAK3-Inhibitoren)
- Abstoßungsereignissen im Rahmen einer vaskulären oder zellulären interstitiellen oder akuten/hyperakuten Rejektion
- Histologie des Nierenbiopsates bei Rejektion
- Immunsuppression auf Rejektion; Kortikoidstoßtherapie, ATG (Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin), Umstellung des CNIs, Rituximab, Plasmapherese, Immunglobulin G
- genaue Dosierung von Steroiden bei Entlassung
- Operateur

Die Immunsuppression nach der Nierentransplantation wurde in vier Kategorien eingeteilt um eine statistische Analyse bezüglich der Korrelation zwischen Immunsuppression und postoperativen Komplikationen zu ermöglichen. Die vier Subkategorien sind (Tabelle 5):

1. Calcineurin-Inhibitor (CNI) (Cyclosporin oder Tacrolimus) in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit oder ohne Steroiden sowie mit oder ohne Induktions-Gabe von Basiliximab
 - in diese Kategorie fallen keine Patienten mit Gabe von ATG sowie Rituximab oder anderen Immunsuppressiva sowie
 - keine Patienten nach Plasmapherese oder Immunadsorption
2. Calcineurin-Inhibitor in Kombination mit mTOR-Inhibitor mit oder ohne Steroide sowie mit oder ohne Induktions-Therapie mit Basiliximab
 - keine Patienten mit Gabe von ATG oder Rituximab oder anderen Immunsuppressiva sowie
 - keine Patienten nach Plasmapherese oder Immunadsorption
3. Calcineurin-Inhibitor in Kombination mit MMF oder mTOR-Inhibitor, die Anti-Thymozyte-Globulin (ATG) erhalten haben aber kein Rituximab und keine Plasmapherese
4. Alle Immunsuppression-Schemata die eine Plasmapherese und ATG-Gabe mit oder ohne Rituximab beinhalten

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Immunsuppression-Gruppe

Gruppe		n=388	Immunsuppression
1	MPA standard	266	CNI + <u>MPA</u> ± Basiliximab ± Steroide
2	mTOR standard	42	CNI + <u>mTOR Inhibitor</u> ± Basiliximab ± Steroide
3	ATG Induktion	40	CNI + MPA oder mTOR Inhibitor + <u>ATG</u> ± Basiliximab ± Steroide
4	intensive IS	40	CNI + MPA oder mTOR Inhibitor + <u>ATG</u> oder <u>Rituximab</u> ± Basiliximab + <u>Plasmapherese</u> oder <u>Immunadsorption</u> ± Steroide
andere		17	z.B. Jak3 Inhibitor, AZA oder Rituximab ohne Plasmapherese

Die postoperativen Komplikationen wurden anschließend nach Clavien-Dindo klassifiziert [33, 34].

Insbesondere die Blutungsereignisse wurden anhand des Schweregrades in zwei Kategorien eingeteilt und zwar in interventions-pflichtige oder nicht interventions-pflichtige Blutungen. Als Intervention wurde eine Re-Operation, eine postoperative Transfusion wegen Blutung oder eine Punktion mit oder ohne Anlage einer Drainage gewertet.

Bezüglich der Anzahl der postoperativen Dialysen wurden die Gruppen von keiner, einer und mehr als eine Dialyse erfasst und separat statistisch berücksichtigt.

Bei jeder Nierentransplantation wurde anonymisiert der Operateur erhoben. Alle Operationen wurden von erfahrenen Oberärzten durchgeführt. Insgesamt haben 9 verschiedene Operateure in dem Zeitraum der Studie Nierentransplantationen vorgenommen.

Die Dosierung von Steroiden bei Entlassung nach der Nierentransplantation wurde erfasst. Anhand dieser wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt, die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten, die mehr als 10mg Prednisolon täglich zum Zeitpunkt der Entlassung erhalten, und die zweite Gruppe alle Patienten mit weniger als 10mg täglich.

Alle Empfänger haben eine prophylaktische Gabe von Antibiotika unmittelbar präoperativ bekommen, entsprechend unseres Zentrums-Standards meistens mit Cephalosporin der zweiten Generation.

Es erfolgte routinemäßig keine Gabe von Antikoagulantien, bis auf in Fällen mit klarer medizinischer oder operativer Indikation.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Die statistische Analyse erfolgte stufenweise zur Darstellung der Korrelation der hypothetischen Risikofaktoren für eine postoperative Komplikation nach Nierentransplantation. Nach der deskriptiven, univariaten und multivariaten Analyse konnten hier identifizierte, potentielle Risikofaktoren gezielt in logistische regressive Modelle eingebracht werden und statistisch analysiert werden.

Die deskriptive Beschreibung der Baseline Variablen basiert auf allen 405 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Stetigen Variablen werden durch Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt, kategoriale Variablen durch Häufigkeiten und prozentuale Anteile.

Das Hauptzielkriterium (Auftreten mindestens einer Komplikation) wurde unter Verwendung eines logistischen gemischten Regressionsmodells analysiert, das eine Adjustierung der durch die verschiedenen Operateure induzierten Cluster-Struktur erlaubt hat.

Die statistische Analyse zwischen den verschiedenen Operateuren wurde so stratifiziert, um Koeffizienten abzugleichen. Der Wert eines Chirurgen-spezifischen medianen Odds-Ratio (MOR) wurde eingeführt [43]. Dadurch kann bestimmt werden, wie groß der Unterschied von Komplikationen ist, wenn zwei verschiedene Operateure beim ähnlichen Patientenkollektiv verglichen werden.

Als unabhängigen Variablen in Korrelation mit dem Auftreten einer Komplikation wurden untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Diabetes
- Typ der Nierentransplantation
- Anzahl der vor-Nierentransplantationen
- postoperative Dialyse und Anzahl derselben
- blutverdünnende Hausmedikation und insbesondere zwischen keine Vormedikation, ASS oder andere
- Abstoßung
- postoperatives Schema der Immunsuppression anhand der vier Gruppen wie oben beschrieben
- Steroide bei Entlassung bzw. Dosis über 10mg Prednisolon

Nebenzielkriterien wurden separat analysiert. Diese umfassen die folgenden Subgruppen von Patienten mit:

- interventionspflichtigen Blutungen
- Schweregrad der Komplikation III oder höher nach Clavien-Dindo
- Wundkomplikation
- Lymphozele
- Ureterkomplikation

Die oben genannten Nebenzielkriterien wurden mittels logistischer Regression oder logistischer gemischter Regression gerechnet. Unabhängigen Variablen bestanden aus einer medizinisch sinnvollen Teilmenge der unabhängigen

Variablen des Hauptmodells. Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI) werden präsentiert.

Darüber hinaus wurde der Einfluss von Alter, Diabetes, Typ der NTx, Schema der Immunsuppression, Anzahl der postoperativen Dialysen sowie Auftreten von Komplikation während des stationären Aufenthaltes auf die Verweildauer ausgewertet. Dafür erfolgte die Analyse unter Verwendung eines negativ binomialen Regressionsmodells. Incidence rate ratios (IRR) mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) werden präsentiert.

Ein p-Wert < 0.05 (two-tailed p-Value) wurde als statistisch signifikant definiert. Alle Analysen wurden mit STATA 13 (StataCorp. 2013) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemein

Die Mortalität in dem gesamten Kollektiv lag bei 0,9 % (n=4). Drei Patienten wurden mit einem Doppel-Nieren-Transplantat versorgt und bei weiteren 13 Patienten erfolgte im Rahmen des primären Aufenthaltes eine Transplantat-Nephrektomie aufgrund von hyperakuter Rejektion (n=7), Cholesterin-Embolie des Transplantats (n=2) oder anderen Gründen.

Insgesamt wurden 405 Patienten mit einer, funktionierenden oder nicht, transplantierten Niere entlassen und in dieser Studie analysiert, davon 145 Frauen und 260 Männer.

Desweiteren wurde das Patientenkollektiv bezüglich der Immunsuppression in vier Kategorien (s. Methoden, Tabelle 5) stratifiziert. 17 Patienten erfüllten nicht die Kriterien einer der Gruppen (z.B. Azathioprin-Therapie (n=3), Jak3-Inhibitor-Gabe (n=3) oder anderer Änderungen des Immunsuppression-Schemas während des stationären Aufenthaltes) und wurden deswegen von der Analyse bezüglich der Immunsuppression ausgeschlossen. Insgesamt wurden Daten von 388 Patienten in die statistische Analyse bezüglich der Immunsuppression eingeschlossen.

Die Beobachtungsdauer nach Transplantation betrug neunzig Tagen. Bei allen 405 Patienten konnten Follow-up Daten erhoben werden. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs lag bei 53 Jahre (18 bis 80 Jahre). 28 % der Patienten (n=114) waren älter als 65 Jahre.

Insgesamt 83 Patienten (21%) waren bereits in der Vergangenheit transplantiert. Davon waren bei 69 Patienten bereits eine, und bei 14 Patienten (3,5%) zwei oder mehr Nierentransplantationen in der Vorgeschichte erfolgt. In 24 Fällen (6,2%) erfolgte eine ABO-inkompatible Transplantation.

Die durchschnittliche Verweildauer lag bei 18 Tagen.

Die Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs sowie des nach Immunsuppression eingeteilten Kollektivs werden in der Tabelle 6 präsentiert.

Tabelle 6: Patienten-Charakteristika gemeinsam und nach Immunsuppressions-Gruppe

	alle (n=405) (%)	Gruppe 1 (n=266) (%)	Gruppe 2 (n=42) (%)	Gruppe 3 (n=40) (%)	Group 4 (n=40) (%)	andere (n=17) (%)
Durchschnittsalter (Jahre)	53 ± 15	53 ± 15	58 ± 15	55 ± 14	47 ± 14	47 ± 14
Alter > 65	114 (28)	80 (30)	16 (38)	14 (35)	3 (8)	1 (6)
Männer	260 (64)	170 (64)	27 (64)	28 (70)	25 (63)	10 (59)
BMI (Median)	25 ± 4	25 ± 4	26 ± 4	25 ± 5	24 ± 4	25 ± 5
BMI >30	52 (13)	33 (12)	6 (14)	7 (18)	3 (8)	3 (18)
DM (inkl. NODAT)	79 (20)	54 (20)	6 (14)	10 (25)	7 (18)	2 (12)
Lebendspende	132 (33)	74 (28)	14 (33)	6 (15)	30 (75)	8 (47)
ABOi	24 (6)	0	0	0	24 (60)	0
vor-Tx	83 (21)	30 (11)	9 (21)	19 (48)	21 (53)	4 (24)
>2 vor-NTx	14 (4)	3 (1)	0	7 (18)	4 (10)	0
post-OP Dialyse	71 (18)	40 (15)	4 (10)	14 (35)	9 (23)	4 (24)
chirurgische Komplikationen	123 (30)	70 (26)	13 (31)	16 (40)	17 (43)	7 (41)
akute Rejektion	59 (15)	33 (12)	5 (12)	5 (13)	11 (28)	5 (29)
Steroide ≥ 10mg bei Entlassung	237 (59)	178 (70)	9 (21)	21 (53)	19 (48)	10 (59)

3.1.1. Mortalität und Morbidität

Die Mortalität nach isolierter Nierentransplantation lag in dem gesamten Kollektiv bei 0,9 % (n=4). Zwei Patienten starben aufgrund eines schweren kardiovaskulären Ereignisses (Myokardinfarkt), eine im Rahmen eines Multiorganversagens wegen Pneumonie und einer aufgrund von Nachblutung.

Die neunzig-Tagen-Morbidität bzw. das Auftreten von postoperativen Komplikationen basiert an der Clavien-Dindo Klassifikation lag bei 30 % (n=123/405) der eingeschlossenen Patienten. Davon hatten 72 Patienten (17,8%) eine Komplikation des Schweregrades IIIa oder höher, und 60 Patienten (14,8%) eine Komplikation Schweregrad-IIIb oder höher.

Die Inzidenz von Komplikationen, klassifiziert nach Clavien-Dindo ist in Tabelle 7 präsentiert. Bei Patienten mit mehr als einer Komplikation, wurde bei der Klassifikation, die Komplikation mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt (Tabelle 8).

Tabelle 7: Anzahl von Komplikationen nach Clavien-Dindo

Grad	% (n=)	Komplikation (häufigste)
I	10% (39)	sekundäre Wundheilung, Hämatom oder Lymphozele konservativ behandelt
II	3% (12)	Hämatom mit Transfusion
III	17% (69)	
IIIa	• 3% (12)	• Ureter-Schienung
IIIb	• 14% (57)	• operative Revision bei Ureterkomplikation, Lymphozele, Faziendehisenz, Blutung
IV	<1% (3)	Sepsis, Sigmaperforation, Schock bei Blutung
Gesamt	30% (n=123)	

Tabelle 8: Häufigere Komplikationen; Anzahl und Schweregrad

Komplikation*	% (n=)	Clavien-Dindo
Wundkompliation <ul style="list-style-type: none"> • oberflächlich • tief 	8,6% (35) <ul style="list-style-type: none"> • 25 • 10 	I: 23 II: 2 IIIb: 10
Lymphozele	8,1% (33)	I: 15 II: 2 IIIb: 15 IV: 1
Ureterkompliation <ul style="list-style-type: none"> • Urinleck/Nekrose • Stenose 	7,7% (31) <ul style="list-style-type: none"> • 17 • 14 	I: 3 II: 1 IIIa: 12 IIIb: 15
Blutung	7,2% (29)	I: 5 II: 10 IIIb: 13 IV: 1
Gefäßanastomosen-Komplikation	<1% (4)	IIIb: 4
Andere <ul style="list-style-type: none"> • Sigmaperforation • Sepsis 	<0,5% (2) <ul style="list-style-type: none"> (1) (1) 	IV: 2

* mehrere Komplikationen pro Patient möglich

3.1.2. Nierenfunktion

Eine primäre Transplantatfunktion zeigte sich bei 335 Patienten (83%), die mit ausreichender Nierenfunktion und ohne Indikation bzw. ohne erfolgte postoperative Dialyse entlassen werden konnten.

Bei 71 Patienten (18%) war postoperativ mindestens eine Nierenersatz-Therapie erforderlich. Davon war bei 8 Patienten (2%) nur eine Dialysesitzung notwendig (Abbildung 12).

Bei 63 weiteren Patienten (15,5%) war postoperativ mehr als eine Dialyse erforderlich, dabei kam es bei 9 Patienten (2%) zu keiner Funktionsaufnahme des Transplantates, sodass diese Patienten weiterhin dialysepflichtig waren. 54 Patienten (13%) hatten eine verzögerte Funktionsaufnahme (DGF – delayed graft function), definiert in dieser Studie als vorübergehender Bedarf von mehr als einer postoperativen Dialyse.

Insgesamt wurden 396 Patienten (98%) mit ausreichender Transplantatfunktion entlassen. Im Rahmen des dreimonatigen Follow-Up trat bei keinem der Patienten eine erneute terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit auf.

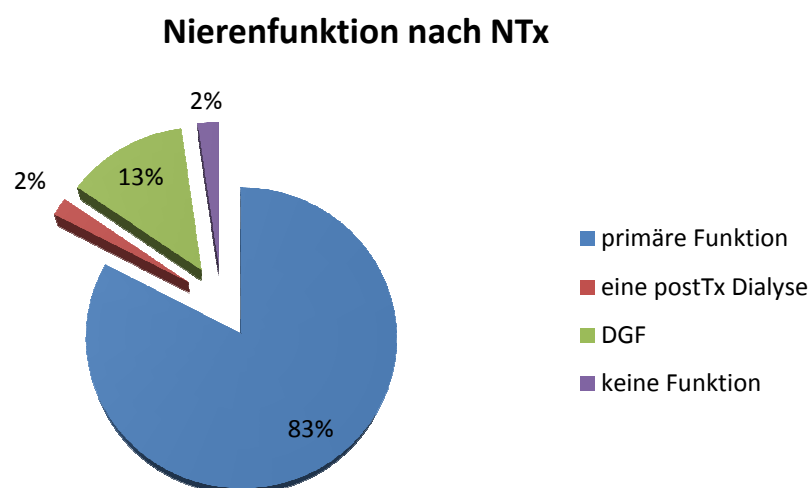


Abbildung 12: Funktionsaufnahme der Niere nach Transplantation

3.2. Analyse der Risikofaktoren

3.2.1. Risikofaktoren für chirurgische Komplikationen nach Nierentransplantation

Untersucht wurden alle erfassten Varianten des Patientenkollektivs in einem gemeinsamen statistischen Modell, wie bei „Methoden“ beschrieben. Die Regressionsanalyse des gemeinsamen Kollektivs bezüglich des Auftretens einer chirurgischen Komplikation zeigte die Ergebnisse wie in der Tabelle 9 präsentiert.

Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Komplikation stellten sich die folgende Parameter dar:

- **männliches Geschlecht** mit einer 2-fachen Erhöhung des Risikos (p=0,018)
- **Diabetes mellitus** mit einer 2,6-fachen Risikoerhöhung (p=0,006)
- **postoperative Dialyse** mit einer Risikoerhöhung um das 3,3-fache (p<0,001)

Lebendspende oder hirntote-Spende zeigten keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von postoperativen Komplikationen.

Zusätzlich war die Wechselwirkung von Immunsuppression und Alter signifikant (p=0.027), d.h. die Wirkung der Immunsuppression auf Komplikationen ist abhängig vom Alter. Genauer, der Alterseffekt unterscheidet sich signifikant zwischen Immunsuppression-Gruppe 1 (CNI + MPA) und Gruppe 4 (intensive IS) (p=0.004).

Bei Immunsuppression 1 sinkt das Risiko für eine Komplikation mit jedem Jahr um 0.97 (OR:0,97; p=0.022; CI:0,95-1,00), während es bei Immunsuppression 4 mit jedem Jahr um 1.08 (OR:1,08; p=0.028, CI: 1,01-1,16) steigt.

Der die Transplantation durchführende Operateur hatte keinen signifikanten Einfluss auf die gesamte Rate der aufgetretenen Komplikationen (p=0.105).

Die Analyse der vier IS-Gruppen bzw. bei dem Vergleich zwischen Gruppe 1 (der häufigste in dieser Serie mit 66%) und Gruppen 2, 3 und 4, ergab kein statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 9). Das Auftreten von chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation wurde bezüglich der gesamten Komplikationsrate nicht vom Immunsuppressions-Schema beeinflusst.

Tabelle 9: Analyse der Risikofaktoren für die Gesamtrate von chirurgischen Komplikation nach NTx

Variante	Odds Ratio	p-Wert	95% - CI
Geschlecht	1.93	0.018	1.12 - 3,32
Diabetes	1.83	0.107	0.88 - 3,81
Adipositas (>30 BMI)	2.58	0.006	1.32 - 5.05
LD vs. DBD	1.07	0.824	0.60 - 1.92
>2 vor-NTx	2.00	0.300	0.54 - 7.46
Dialyse postoperativ	3.26	0.000	1.71 - 6.22
Blutverdünnung		0.312	
• ASS	0.95	0.876	0.48 – 1,88
• andere	1.87	0.148	0,80 – 4,39
Abstoßung	0.62	0.214	0.29 - 1.32
Steroide bei Entlassung > 10 mg	1.03	0.917	0.60 - 1.76
Alter mit IS 1	0.97	0.022	0.95 - 1.00
Alter mit IS 4	1.08	0.028	1.01 - 1.16
IS mit Alter		0,027	
IS 2	1.04	0.205	0.98 – 1,10
IS 3	1.00	0.972	0.95 – 1,06
IS 4	1.11	0.004	1.03 – 1,19
IS 1 vs.			
IS 2	0.27	0.461	0.01 – 8,80
IS 3	1.35	0.848	0.06 – 29,98
IS 4	0.08	0.122	0.00 – 1,93

3.2.2. Risikofaktoren für moderate oder schwere Komplikation nach Nierentransplantation

Die Analyse wurde, basierend auf dem gleichen Regressionsmodell, für das Auftreten von moderaten und schweren Komplikationen (ab Grad III nach Clavien - Dindo) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass ein bestehender Diabetes mellitus sowie die postoperative Dialyse signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen ab Grad IIIa waren.

Bei Patienten mit Dialyse nach Transplantation war das Risiko einer moderaten oder schweren Komplikation um das 4,9-fache erhöht (OR: 4,87; $p < 0,001$; CI: 2,48-9,58).

Diabetes mellitus erhöht das Risiko einer \geq III-Grad Komplikation um das 2,5-fache (OR: 2,45; $p = 0,024$, CI: 1,13-5,31).

Mit jedem Lebensjahr sinkt die Chance für eine Komplikation ab Grad III um das 0.98-fache, dieser Trend war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,090$).

Zusätzlich war der Test des zufälligen Effekts durch den **Operateur** signifikant ($p = 0,013$), d.h. die Chirurgen variieren signifikant untereinander. Das rho (der ICC) beträgt 0.054, d.h. bis einem 5,4 % der \geq Grad III Komplikationen können durch den Chirurgeneinfluss erklärt werden. Das mediane Odds-Ratio für die Operateure (MOR) lag bei 1,5 ($p = 0,013$), übersetzt als 50 % Risiko für eine Komplikation ab Grad III bei zwei Patienten mit gleichem Risikoprofil, operiert von verschiedenen Operateuren.

Das Alter des Empfängers, Adipositas, die Art der Transplantation (im Rahmen einer Lebend- oder DBD-Spende), Vortransplantationen, Blutverdünnung (ASS oder andere) sowie das Immunsuppressions-Schema waren statistisch keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen ab Grad III nach Clavien – Dindo.

Bei beiden oben beschriebenen Analysen wurden auch Modelle durchgeführt, wo die Patienten in zwei Gruppen bezüglich der Anzahl der postoperativen Dialysen eingeteilt wurden. Eine Gruppe mit Patienten, die nur eine

postoperative Dialyse-Sitzung hatten und eine Gruppe wo mehr als eine Dialyse erforderlich waren.

Die postoperative Dialyse blieb bei allen Analysen statistisch signifikant als Risikofaktor für Komplikation ohne jedoch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppen von einer oder mehr als eine postoperative Dialyse.

3.3. Analyse der Risikofaktoren pro Komplikation

3.3.1. Wundkomplikationen

Mit insgesamt 35 Fällen (8,6%) waren Wundkomplikationen, die am häufigsten aufgetreten chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation. Dabei wurden sowohl oberflächliche als auch tiefe (n=10) (Fasziendehisenz oder Narbenhernie) Wundkomplikationen zusammengefasst. Nach Clavien-Dindo war die Mehrheit davon Grad I Komplikationen, wobei 2,5 % (n=10) einer operativen Revision bedurften (Grad \geq IIIb).

Für eine statistische Analyse konnten, aufgrund der Fällen-Anzahl (n=35; 8,6%), fünf Varianten eingeschlossen werden. Untersucht wurden:

- Adipositas
- Diabetes
- zwei oder mehr vor-NTx
- Immunsuppression als Vergleich der Gruppe 1 zur Gruppe 2 und
- Vergleich der Immunsuppression der Gruppe 1 zur gemeinsamen Gruppe 3 und 4

Zwei Risikofaktoren wurden durch die Regressionsanalyse als signifikant identifiziert:

- **Diabetes** mellitus (OR: 2,65; p=0,018; CI: 1,18-5,93) und
- **intensive Immunsuppression (Gruppe 3-4)** (OR: 2,71; p=0,021; CI: 1,16-6,33)

Diabetiker hatten ein 2,65-fach erhöhtes Risiko für eine Wundkomplikation und Patienten mit intensiver Immunsuppression (Gruppe 3 und 4) ein 2,71-fach erhöhtes Risiko.

Adipositas (BMI > 30) zeigte in diesem Modell eine Erhöhung des Risikos um das 2,42-fache, jedoch knapp ohne statistische Signifikanz (OR: 2,42; $p=0,055$; CI: 0,98-5,98).

Ähnlich wurde bei Patienten mit Vortransplantationen (in diesem Fall wurde das Vorhandensein von zwei oder mehr vor-NTx analysiert) ein statistisch nicht signifikant Trend zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Wundkomplikation nach NTx beobachtet (OR: 1,42; $p=0,654$).

Nennenswert ist, dass kein statistisch signifikanter Unterschied für das Auftreten von Wundkomplikationen zwischen Patienten mit Immunsuppression der Gruppe 2 (CNI+mTOR) und solchen der Immunsuppression Gruppe 1 (CNI+MPA) beobachtet wurde.

3.3.2. Lymphozele

Lymphozelen wurden bei 33 Patienten (8,2%) beobachtet. In 15 Fällen war eine operative Revision erforderlich (3,7%).

Hier wurden durch die Regressionsanalyse fünf unabhängige Faktoren untersucht:

- Adipositas,
- Typ der Transplantation (DBD oder LD),
- zwei oder mehr vor-NTx und
- Immunsuppression Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2 sowie
- Immunsuppression 1 im Vergleich zur gemeinsamen Gruppe 3 - 4

Es konnte für die analysierten Varianten kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphozelen gezeigt werden. Auch der Zufallseffekt des operierenden Chirurgen war nicht signifikant ($p=0,093$).

Adipöse Patienten hatten ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für Lymphozelen, jedoch ist auch dieses Ergebnis auf dem 5 %-Niveau statistisch nicht signifikant (OR: 2,44; $p=0,06$; CI: 0,96-6,22).

Ebenso zeigte die Nierentransplantation im voroperierten Situs (zwei oder mehr vor-NTx) ein Odds-Ratio von 3,00, aber ohne statistische Signifikanz ($p=0,152$).

Nach der Subanalyse anhand der Dosierung von Steroiden zum Zeitpunkt der Entlassung nach NTx zeigte sich, dass eine **Prednisolon-Dosierung von über 10mg täglich** eine statistische Signifikanz (OR: 2,47; $p=0,037$; CI: 1,06-5,76) für das postoperative Auftreten von Lymphozelen hatte, das Risiko für eine Lymphozele war 2,5-fach erhöht. Auch in diesem Modell hatten Adipositas, Diabetes und die postoperative Dialyse keinen statistisch signifikanten Einfluss.

3.3.3. Ureter-Komplikationen

Insgesamt 31 Patienten (7,7%) haben eine Komplikation des Ureters entwickelt. 15 davon (3,7%) wurden operativ revidiert und bei 12 Patienten erfolgte eine urologische Intervention im Sinne einer Harnleiter-Schienung oder der Anlage einer Nierenfistel.

Vier Faktoren wurden zur Analyse eingebracht. Diabetes mellitus, Typ der NTx (DBD oder Lebendspende) und Immunsuppression Gruppe 1 im Vergleich zur Immunsuppression der Gruppe 2 sowie im Vergleich zur intensiven Immunsuppression (Gruppe 3+4) wurden untersucht.

Es konnte für die analysierten Varianten keine statistische Signifikanz gezeigt werden.

Der Test des zufälligen Effektes war jedoch signifikant ($p=0,0197$), das heißt der jeweils operierende Chirurg hat einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Ureter-Komplikation. Das rho (der ICC) beträgt 0.103, d.h. 10,3 % der erklärbaren Varianz bzw. des Auftretens einer Ureter-Komplikation können durch den Operateur erklärt werden. Zusätzlich, das Chirurgen-

adaptierten mediane Odds-Ratio (MOR) für eine Ureter-Komplikation war mit 1,8 signifikant ($p=0,018$). Dieses zeigt, dass für zwei Patienten mit gleichem Risikoprofil, das Risiko für eine Ureter-Komplikation bis zum 80 % variieren kann, wenn sie von verschiedenen Operateuren transplantiert wurden.

3.3.4. Blutung

Interventionspflichtige Blutung zeigten postoperativ 29 (7,2%) Patienten. Davon wurden 13 Patienten operativ revidiert und das Hämatom ausgeräumt. Eine aktive Blutung während der Revision gab es nicht. 10 weitere Patienten mit postoperativer Blutung wurden transfundiert und in 5 Fällen wurde ein rein konservatives Verfahren ausgewählt.

Für die logistische Regressionsanalyse wurden die Patienten mit einer blutverdünnenden Hausmedikation ($n=114$) in zwei Gruppen geteilt. Die Gruppe 1 beinhaltet Patienten ($n=81$) mit Acetylsalicylsäure (ASS) 100mg einmal täglich als Thrombozytenaggregations-Hemmer, und in der Gruppe 2 wurden Patienten ($n=33$) mit anderer blutverdünnender Medikation (z.B. Cumarin-Derivate, Clopidogrel, Heparin u.a.) erfasst.

Untersucht wurden die Faktoren Vortransplantationen (zwei oder mehr vor-NTx), die postoperative Dialyse, die blutverdünnende Hausmedikation (ASS vs. andere) sowie die intensive Immunsuppression als gemeinsame Gruppe 3+4.

Zwei Faktoren zeigten hier eine statistische Signifikanz für eine interventionspflichtige postoperative Blutung nach Nierentransplantation:

- **zwei oder mehr Nierentransplantationen** in der Voranamnese erhöhen das Risiko für eine postoperative Blutung um das 4,9-fache (OR: 4,91; $p=0,032$; CI: 1,15-21,04)
- bei **blutverdünnender Eigenmedikation außer ASS** ist das Risiko für postoperative Blutung um das 15-fache erhöht (OR: 14,53; $p<0,001$; CI: 5,26-40,10)

Die am häufigsten erfasste Eigenmedikation zur Blutverdünnung war diese mit ASS 100mg täglich (in unserer Serie 20% des Gesamtkollektivs). Die

prophylaktische ASS-Therapie zeigte einen Trend zur Erhöhung des Risikos für Nachblutungen, aber ohne statistische Signifikanz (OR: 2.09; $p=0,183$; 0,71-6,16).

Bezüglich der Interpretation der Ergebnisse über das Auftreten von postoperativen Blutungen, sollte beachtet werden, dass in unserem Zentrum keine routinemäßige postoperative Thromboseprophylaxe bei NTx-Empfängern (z.B. mittels niedermolekulare Heparin) appliziert wird.

Die postoperative Dialyse hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Blutungen (OR: 1,74; $p=0,249$; CI: 0,68-4,45).

Eine intensivierete Immunsuppression (Gruppe 3 und 4) zeigte einen Trend zu einem um das 2,4-fache erhöhten Risiko, dies war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,08$).

3.4. Technische operative Komplikationen

Unter dem Verdacht auf eine vaskuläre Anastomosen-Komplikation wurden insgesamt sieben Patienten (1,7%) revidiert. Die Diagnose wurde bei drei Patienten nicht bestätigt. Vier Patienten (<1%) hatten eine operationstechnisch-bedingte Perfusionsstörung beim Vorliegen einer Anastomosen-Komplikation. Davon haben zwei Patienten aufgrund dieser Komplikation das Transplantat verloren. Aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Komplikation wurde keine separate Risikoanalyse für die hier untersuchten Fälle durchgeführt.

3.5. Abstoßung

Insgesamt wurde im Rahmen des dreimonatigen Follow-up bei 59 (15%) Patienten eine Abstoßung histologisch gesichert. Patienten mit Abstoßung hatten angesichts der Analyse der Gesamtkomplikationsrate kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine chirurgische Komplikation (Tabelle 9) (OR: 0,62; $p=0,214$; CI: 0,29-1,32).

3.6. Immunsuppression

3.6.1. Immunsuppression-Schemata

Wie oben beschrieben (Tabelle 5), wurde das Patientenkollektiv in vier Hauptgruppen bezüglich der postoperativen Immunsuppression geteilt. Die Mehrheit der Patienten mit insgesamt 66 % (n= 266) fällt in der Gruppe 1, wobei bei 10 % der Patienten eine Immunsuppression entsprechend Gruppe 2, bei 10 % eine Immunsuppression entsprechend Gruppe 3 und bei weiteren 10 % eine Immunsuppression entsprechend Gruppe 4 erfolgte.

Bei 17 Patienten konnte das Immunsuppressions-Schema keiner der vier Gruppe zugeordnet werden, sodass die Patienten von der weiteren Analyse des Einflusses der Immunsuppression auf chirurgische Komplikationen ausgeschlossen wurden.

Die Analyse der Immunsuppression zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Rate der Wundkomplikationen, wo die intensive Immunsuppression (Gruppe 3 und 4 gemeinsam) im Vergleich zur Immunsuppression der Gruppe 1 das Risiko um das 2,7-fache erhöhte ($p=0,021$; 95% CI: 1,16-6,33).

Gleichzeitig, zeigte sich keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Wundkomplikationen zwischen der Gruppen 1 (mit MPA) und 2 (mit mTOR) (OR: 1,78, $p=0,336$, 95% CI: 0,55-5,76).

Ebenso ergab die Analyse der Immunsuppressions-Schemata 2, 3 und 4 im Vergleich zum Schema 1 bezüglich der Gesamtkomplikationsrate keinen signifikanten Einfluss.

Bei dem Auftreten von Lymphozelen, Ureter- oder Blutungskomplikationen ergab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Immunsuppressions-Schemata.

3.6.2. Steroiden-Dosis bei Entlassung

Die Dosierung von Kortikosteroiden (Prednisolon) wurde bei Entlassung erfasst. Zwei Gruppen wurden analysiert; Patienten mit Kortikosteroiden über

10 mg Prednisolon täglich bei Entlassung (n=237) sowie Patienten mit 10 mg oder weniger Prednisolon täglich (n=168, 41,5%).

Im Rahmen der analysierten Zeit zeigte sich eine deutliche Reduktion der Steroiden-Dosis bei Entlassung ab Mitte 2009. In dieser Zeit wurde interdisziplinär ein chirurgisch-nephrologisches Schema mit einer beschleunigten Steroide-Reduktion oder auch einem frühzeitigen Absetzen von Steroiden etabliert. Die Entwicklung der Steroiden-Dosis bei Entlassung vom Januar 2007 bis zum Mai 2012 ist in der Abbildung 13 präsentiert.

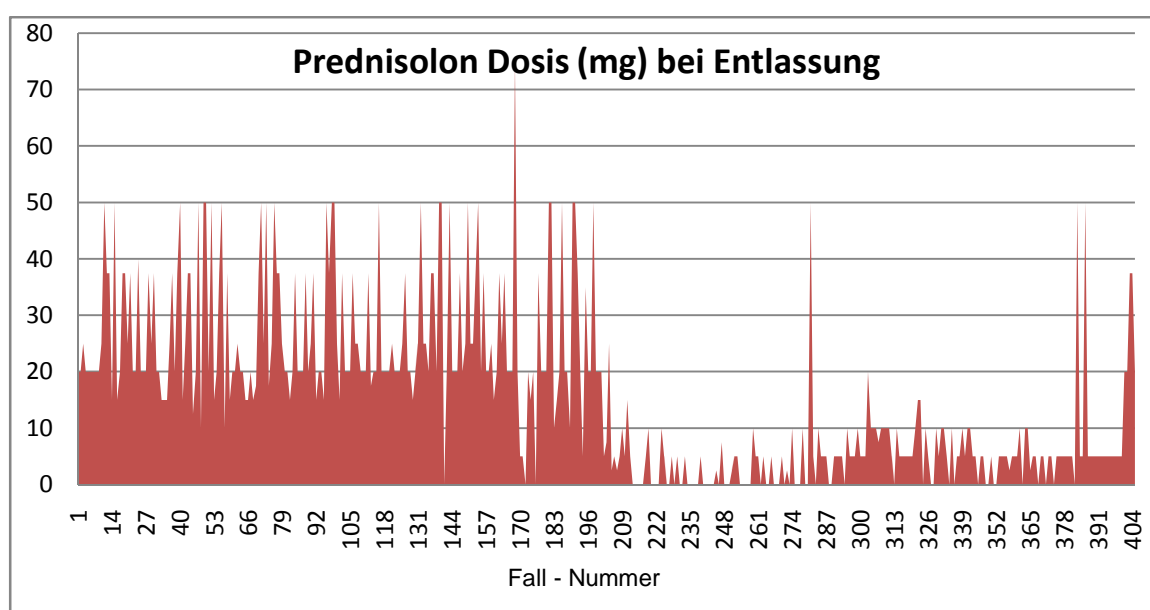


Abbildung 13: Steroiden-Dosis bei Entlassung nach NTx

3.7. Operateur

Der Operateur jeder Nierentransplantation wurde anonymisiert erfasst. In dem Zeitraum der Analyse haben insgesamt neun erfahrende Operateure Nierentransplantationen durchgeführt. Der Effekt des jeweiligen Chirurgen auf das Auftreten von Komplikationen wurde unter Verwendung eines logistischen gemischten Regressionsmodells analysiert, das eine Adjustierung der durch die verschiedenen Chirurgen induzierten Cluster-Struktur erlaubt.

Es konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass der Faktor Chirurg bei bestimmten Komplikationen einen statistisch signifikanten Einfluss hatte. Wie oben beschrieben zeigte sich einen Einfluss des operierenden Chirurgen um 5,4 % der Komplikationen ab Grad III (rho der ICC 0,054 mit $p=0,013$). Insgesamt konnte statistisch ein 5,4 % der Komplikationen ab Grad III durch den operierenden Chirurg erklärt werden. Des Weiteren wurde durch die Analyse ein Effekt des Operateurs für die 10,3 % der Komplikationen an Ureter gezeigt (rho der ICC 0,103 mit $p=0,0197$).

3.8. Verweildauer

Zur Analyse von verschiedenen Faktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes nach Nierentransplantation wurde ein negativ binomiales Regressionsmodell verwendet.

Durch Interpretation der Incidence-Rate-Ratios (IRR) konnte die Analyse vier signifikanten Faktoren identifizieren, die zu einer signifikanten Verlängerung des postoperativen Verlaufes führten.

- Der Typ der Transplantation (Nierenlebendspende im Vergleich zur hirntoten-Spende). Patienten nach **Nierenlebendspende** haben eine um **19 %** kürzere Verweildauer im Vergleich zu Patienten nach Nierentransplantation durch hirntoten-Spende.
- Im Vergleich zum Immunsuppression-Schema 1 (CNI+MMF) ist die Aufenthaltsdauer mit **Immunsuppression-Schema 3** (ATG) um **23 %** länger und
- mit **IS-Schema 4** (PP/IA/Rituximab) um **46 %** länger.
- Die **postoperative Dialyse** ist mit einer um **38 %** längeren Verweildauer verbunden.

Mit der Verwendung des gleichen Modells wurde die Verweildauer auch bei Komplikationen mit Schweregrad ab III analysiert. Es zeigte sich eine Verlängerung der Verweildauer beim Auftreten von Grad III Komplikationen um 46 %.

4. Diskussion

4.1. Allgemein

Die Nierentransplantation ist die beste Therapie zur Behandlung der Niereninsuffizienz im Endstadium. Es ist eine sichere und effektive Prozedur mit einer sehr niedrigen Mortalität und akzeptabler Morbidität. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Nierentransplantation heute eine Mortalität von unter 1 % hat, dieses Ergebnis ist äquivalent zu großen, publizierten Studien [26, 44-46].

Im Vergleich zur Dialyse oder anderen Ersatzverfahren zeigt die Nierentransplantation einen klaren Vorteil für das Patienten-Überleben, der Lebensqualität sowie der Morbidität [11, 12, 47, 48].

Die aktuelle Situation zeigt ein steigendes Alter sowohl der Spender als auch der Empfänger. Die Patienten bleiben mittlerweile länger an der Dialyse und manifestieren darunter nicht nur eine zunehmende gesamt-Morbidität, sondern auch eine schlechtere gesamte Prognose hinsichtlich der Transplantats-Funktion nach Nierentransplantation [49].

Die Morbidität der Nierentransplantation anhand der postoperativen Komplikationen ist sehr unterschiedlich in der Literatur beschrieben. Insgesamt ist die Morbidität deutlich niedriger im Vergleich zu anderen Transplantationen von Viszeralorganen wie Leber oder Pankreas. Die Inzidenz von Komplikationen nach NTx ist jedoch, mit einer Breite von 5 bis 35 %, sicherlich nicht einfach durch die Literatur definiert [26, 50]. Hauptgrund ist die fehlende Standardisierung der Berichterstattung von chirurgischen Komplikationen bei der Nierentransplantation.

Die Heterogenität der Berichterstattung von Komplikationen nach Nierentransplantation wird noch komplexer, angesichts der Unterschiede in den verfügbaren Spenderorganen weltweit (Nierenlebendspende vs. DBD-Spende). Klassisches Beispiel ist die Transplantation von Organen nach Herzstillstand. Während in Deutschland nur Organe von herzschlagenden, hirntoten Spender (HBD- Heart-Beating-Donors) transplantiert werden dürfen,

ist in anderen Ländern wie den USA, England, Holland, Spanien, Italien u.a. die Transplantation von Organen von non-heart-beating Spendern (NHBD) erlaubt. Obwohl die Daten nach NHBD für vergleichbare Ergebnisse, wie bei HBD sprechen [51-53], ist bei NHBD, die unmittelbare postoperative Funktionsaufnahme verzögert und dadurch das potenzielle Komplikationsprofil dieser Gruppe verändert [54]. Ähnlich sind Unterschiede bei postoperativen Komplikationen nach Nierenlebendspende in Vergleich zur postmortalen Spende vorstellbar. Manche Studien kommen aus Zentren mit einem sehr hohen Anteil von Lebendspenden [50], wobei andere fast ausschließlich Nierentransplantation von postmortalen Spenderorganen betreffen [45].

Insgesamt wurde seit Mitte der 90er Jahren bzw. seit 2000 wenig in der Literatur über chirurgische Komplikationen nach Nierentransplantation berichtet. Das Spektrum der „bekannten“ Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes, Qualität der Spenderorgane und Alter hat sich fast ausschließlich in der Literatur wiederholt. Parallel blieb das Spektrum der untersuchten postoperativen Komplikationen bei den klassischen Aspekten wie Wundkomplikationen, Lymphozelen, vaskuläre- und Blutungskomplikationen eingeschränkt. Zusätzlich gab es kaum eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von postoperativen Verfahren wie die Dialyse an das Auftreten von Komplikationen.

Im Gegenteil, und meistens zu Recht, dominierte als Thema bei Forschungsprojekten und entsprechend bei Studien und Publikationen die Immunsuppression [27-30, 55-59]. Nach der Forschung über AZA und Cyclosporin in der 70er Jahren sowie über Mycophenolsäure in den 80er Jahren, kam es 1994 zur Identifikation des Proteins mTOR (mammalian Target of Rapamycin – Ziel des Rapamycins im Säugetier) sowie dessen Inhibitor durch Sabatini, Snyder und Schreiber [60, 61]. Damit begann eine neue Ära für die Immunsuppression und die Transplantationsmedizin. Neue Medikamente zur Hemmung des Enzyms wurden rasch produziert und die Wirkung derselben beschäftigt seitdem Forscher und Kliniker weltweit.

Sirolimus und das Folgepräparat Everolimus werden durch großen klinischen Studien evaluiert [27, 29, 55, 56, 59, 62-64].

Das Model der Nierentransplantation, durch seine Verbreitung und Etablierung, bietet die beste Möglichkeit zur Interpretation der Vor- und Nachteile der neuen Therapieoption an. In der Literatur wird noch kontrovers über Nebenwirkungen und potentiellen Benefiz der mTOR-basierten Immunsuppression diskutiert. Häufiger wird der antiangiogenetische und antiproliferative Effekt der mTOR-Therapie (basiert meistens an Studien über Sirolimus) als Ursache für Wundheilungsstörungen interpretiert [27, 28], wobei es dies für das Everolimus noch unklar bleibt. Auf der anderen Seite stellen die antineoplastische Wirkung der mTOR-Hemmer sowie ihre geringe Nierentoxizität die wichtigsten Argumente für deren Einsatz dar [63, 65-67].

Trotzdem scheint heute die moderne Immunsuppression, insbesondere durch patientenorientierte Kombination verschiedener, risikoadaptiert niedrig-dosierter Medikamente einen deutlich geringeren Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen zu haben. Deswegen bleiben als Bestandteile der Pathophysiologie von chirurgischen Komplikationen die Identifikation des Risikoprofils der Empfänger, der Rolle des Operateurs bzw. die Optimierung der chirurgischen Technik, sowie die Verbesserung des perioperativen Managements der Patienten [26].

Basiert auf diesem Hintergrund wurde in dieser Arbeit versucht, eine standardisierte Erfassung und Klassifikation der chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation zu schaffen. Dieses erfolgte an Hand reproduzierbarer gut-definierter Erfassungs- und Klassifikationsmodellen. Desweiteren wurden Patienten-Charakteristika so erfasst, um bekannte sowie auch mögliche neuen Risikofaktoren zu identifizieren. Der Rolle des Operateurs wurde durch eine geeignete statistische Auswertung als Einfluss-Faktor untersucht. Zusätzlich konnte die postoperative Medikation und Verfahren wie die Dialyse statistisch analysiert werden, um klinisch umsetzbaren Ergebnisse zu erkennen.

4.2. Standardisierte Berichterstattung von Komplikationen

Nach unserem Wissen umfasst diese Arbeit, die in einem Zentrum durchgeführt wurde, eine der wenigen Studien über chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation, wo die Erfassung und Berichterstattung derselben anhand der Martin – Kriterien und der Clavien – Dindo – Klassifikation durchgeführt wurde.

Zum heutigen Zeitpunkt erfüllen die wenigsten Publikationen, die sich mit der Thematik von chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation befassen, alle Martin – Kriterien. Daher ist ein echter Vergleich mit anderen Serien nicht immer möglich. Die Martin – Kriterien und die Clavien – Dindo Klassifikation bieten eine Möglichkeit, das zu verbessern, und sollten zum Standard bei der Berichterstattung über Komplikationen werden [25, 33, 34, 68]. Sämtliche Kriterien nach Martin konnten für die vorliegende Studie einfach angewendet werden. Die Anwendung war auch für die retrospektive Datenerfassung möglich. Insbesondere einige Punkte sind wichtig für den Vergleich von Serien und Therapieverfahren.

Die Angabe der Dauer des Untersuchungszeitraumes ist ohnehin prinzipiell nötig, da einige Komplikationen erst im Verlauf von Eingriffen auftreten, wie z.B. eine Stenose im Bereich der Ureterozystoneostomie, eine Narbenhernie oder eine Lymphozele [22]. Mehrere Studien haben eine eingeschränkte Beobachtungszeit bezüglich der chirurgischen Komplikationen, die meistens die Dauer des stationären Aufenthaltes oder 30-Tagen postoperativ betrifft.

Bestimmte Komplikationen müssen klar definiert werden, damit eine Vergleichbarkeit zwischen Studien hergestellt werden kann. Die Definition von Komplikationen sollte einheitlich sein, so berichten Martin et al. für eine Komplikation bis zu 12 Definitionen [25]. Dies trifft auch auf die Transplantations- bzw. Nierentransplantations- und urologische Literatur zu [69] - so werden zum Beispiel für die „Lymphozele“ mehrere verschiedene Definitionen angegeben, wodurch möglicherweise die unterschiedliche Inzidenzen in der Literatur von zwischen 0,6 % [26] und 36 % erklärt werden [70].

Die Verwendung eines Einteilungssystems für Komplikationen erscheint besonders wichtig, da nur durch ein standardisiertes System ein Vergleich möglich ist. Dieses sollte Komplikationen auch wohldifferenziert nach Schweregraden einteilen, um die Nachteile der häufig subjektiven Einteilung in „minor“ und „major“ Komplikationen zu vermeiden. Die Clavien – Dindo Klassifikation bietet die Möglichkeit einer objektiven nachvollziehbaren Erfassung der Komplikationen an. Die Klassifikation konnte leicht auf die in dieser Studie retrospektiv erfassten Komplikationen angewandt werden. Mit den von den Autoren gelieferten Hinweisen in den zugrundeliegenden Publikationen [32-34, 71] konnten auch komplexe Fälle einfach eingeteilt werden. Gemäß der Clavien – Dindo Klassifikation wurde jede Abweichung vom postoperativen Verlauf als Komplikation gewertet. Alle chirurgischen Komplikationen wurden berücksichtigt. Hieraus resultierte eine scheinbar hohe Komplikationsrate von ca. 30 %. Dies ist unterstützt von anderen Arbeiten die ebenfalls die Clavien – Dindo Klassifikation für die Nierentransplantation angewandt haben [72] oder bei denen wo mindestens die Rate von Reoperationen (Grad IIIb) präsentiert wurde [44, 46, 73, 74]. Arbeitsgruppen die keine standardisierte Klassifikation verwendeten, berichten über unterschiedliche Komplikationsraten von 5 % bis 36 % [45, 50].

Nachteile der Clavien – Dindo Klassifikation sind zum einen, das „schwer“ erscheinende Komplikationen wie zum Beispiel eine perioperative Nervenverletzung mit konsekutiver Lähmung [75] niedrig klassifiziert werden, da in diesem Fall lediglich ein konservatives Vorgehen mit intensiver Physiotherapie als Behandlung durchgeführt wird. Ein weiterer Nachteil ist, dass gleiche Komplikationen unterschiedlich schwer gewertet werden, wenn eine unterschiedliche Therapie der Komplikation durchgeführt wird. Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass sich die Komplikationsraten nach der Abweichung vom geplanten Verlauf richten. Dementsprechend können Autoren Ihre Komplikationsraten niedrig halten, wenn der „geplante Verlauf“ geändert wird. Um Komplikationsraten nach der Clavien – Dindo Klassifikation vergleichen zu können, ist es daher sinnvoll, den erwarteten postoperativen Verlauf oder den Behandlungsablauf in der Publikation darzustellen.

Die Angabe der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ist wichtig, wenn Serien eines Operationsverfahrens verglichen werden sollen, die in verschiedenen Gesundheitssystemen stattgefunden haben. Insbesondere in den vereinigten Staaten von Amerika findet bereits nach relativ kurzem, postoperativem stationären Aufenthalt eine Entlassung in die ambulante Betreuung statt.

Das Risikoprofil des Patientenkollektivs sollte angegeben werden, um unterschiedlichen Patientenkollektive vergleichbar zu machen und um Komplikationsraten in den Kontext des Patientenkollektivs zu setzen. Zusätzlich zu den genannten Martin – Kriterien sollte die als Qualitätsmerkmal verwendete Wiederaufnahmerate sowie die Reoperationsrate berichtet werden. Weiterhin wäre eine standardisierte Erfassung der medizinischen Anamnese, wie zum Beispiel Voroperationen, insbesondere Vortransplantationen oder Nephrektomien sinnvoll, da diese den intra- und postoperativen Verlauf beeinflussen können.

4.3. Risikofaktoren und Gesamtrate von chirurgischen Komplikationen

Aktuell existieren wenige Publikationen, die sich mit der Gesamtkomplikationsrate nach Nierentransplantation und deren Risikofaktoren beschäftigen [45, 50, 72, 74]. Die meisten Berichte fokussieren sich auf bestimmte Komplikationen, z.B. Wundheilungsstörung [27, 28, 30, 31, 57, 58, 73, 76-78], das Auftreten von Lymphozelen [70, 79-82], urologischen Komplikationen [16, 22, 83], vaskulären Komplikationen [84-88] oder sonstigen Komplikationen [46, 75, 89].

Mehrere Studien präsentieren nur die revisionspflichtigen Komplikationen, hier wird am häufigsten eine Komplikationsrate von 5-10 % nach Nierentransplantation berichtet [26]. Ähnlich gibt es mehrere Studien über separaten Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Morbidität [16, 56, 76, 84], weiterhin unterscheidet sich oft deutlich die Zeit des Follow-up nach der Transplantation von Studie zu Studie. Häufig werden eben auch nur Ereignisse im Rahmen des primären stationären Aufenthaltes erfasst und präsentiert [57].

In unserer Studie wurde das Kollektiv primär nach dem Einfluss von Risikofaktoren auf das Auftreten bzw. der Rate von chirurgischen Komplikationen untersucht. Um eine vergleichbare qualitative Berichterstattung von Komplikationen zu erreichen, erfassten wir retrospektive Daten anhand der Martin – Kriterien [25] und klassifizierten die Komplikationen nach der Clavien – Dindo Klassifikation, wie sie von den Autoren in 2004 modifiziert wurde [33, 34]. Wir analysierten dabei Risikofaktoren, Komorbiditäten und Vormedikation der Patienten, als auch die perioperativen Behandlungen und Therapien wie etwa insbesondere die Dialyse-Behandlung, die Immunsuppression und die Dosis von Kortikosteroiden. Zusätzlich wurde ein statistisches Modell verwendet, um den Effekt der verschiedenen Operateure als unabhängigen Faktor zu untersuchen. Dies ist bisher wenig in der Literatur thematisiert [44, 46, 90].

4.3.1. Gesamtkomplikationsrate

Mit einer gesamten Inzidenz von chirurgischen Komplikationen von 30 % stützen unsere Ergebnisse vorliegende Daten, die eine standardisierte Berichterstattung erfüllten [46, 72, 74]. Die Mehrheit der Komplikationen in unserer Serie waren leichte (Grad I – II, 13%) oder moderate (Grad IIIa, 3%) Komplikationen. Das Auftreten von schweren Komplikationen (Grad IIIb – IV) waren mit 14 % vergleichbar mit anderen Zentren [44, 45, 72, 73]. An diesem Punkt soll kommentiert werden, dass diese Anteile von Komplikationen direkt auf die „Politik“ jedes Zentrums bezüglich der Therapie von mittelschweren Komplikationen, zurückzuführen sind. Aufgrund der Struktur der Clavien – Dindo Klassifikation wird eine Komplikation umso höher klassifiziert, je „aggressiver“ bzw. invasiver die Therapie ist.

Drei Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Diabetes und postoperative Dialyse) hatten eine klare statistische Signifikanz für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen postoperativ. Männer waren bei 2/3 der transplantierten Patienten die Mehrheit in unserer Serie, wie in den meisten publizierten Daten [45, 50, 74, 86]. Wir zeigten einen unabhängigen Einfluss des männlichen Geschlechtes an die postoperativen Komplikationen, was in

der Literatur nicht eindeutig präsentiert war. Mit der Argumentation, dass man das Geschlecht nicht beeinflussen kann, wurde es als Risikofaktor in mehreren Analysen nicht eingeschlossen. Obwohl es sicherlich keinen beeinflussbaren Faktor darstellt, bleibt das Geschlecht sehr wichtig für die Identifikation des Risikoprofils des Empfängers bei der Nierentransplantation.

4.3.2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus stellt sich mehrfach als unabhängiger Risikofaktor in der Literatur dar, insbesondere für Komplikationen die die Wundheilung betreffen, und hat somit einen etablierten Einfluss auf das Risiko. Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Diabetiker eine signifikante Erhöhung der gesamten Komplikationsrate aufweisen. Nennenswert ist, dass in dieser Studie als Diabetes-Kollektiv nicht nur Patienten mit bekanntem Typ 1 oder 2 Diabetes mellitus eingeschlossen wurden, sondern auch Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes post transplantationem [42]. Diese Subgruppe war mit ca. 5 % des Gesamtkollektivs bzw. 25 % der Diabetes-Gruppe sicherlich zahlenmäßig nicht ausschlaggebend. Nach unserem Wissen wurde der Diabetes nach Transplantation selten in anderen Studien klar definiert, erfasst oder analysiert, sodass die Inzidenz desselben differierend zwischen 2 % und 53 % berichtet wird [91]. Vorläufigen Daten unserer Serie, wie auch von anderen Autoren [92, 93], zeigen, dass bei dieser Gruppe zunehmend chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation auftreten, und Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes nach Transplantation (NODAT) sollten bei jeder ähnlichen Analyse identifiziert und erfasst werden.

4.3.3. Dialyse post- Transplantation

Die postoperative Dialyse wurde bisher kaum als separater Faktor in Verbindung zu chirurgischen Komplikationen untersucht. In der Literatur sind Begriffe wie DGF (Delayed Graft Function – verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats) und präoperative-, postoperative Dialyse sehr unterschiedlich definiert und schwer vergleichbar. Auch die Anzahl der Dialyse-Sitzungen postoperativ und die Indikation dafür (Hypokaliämie,

zentrale hypervolämische Stauung, DGF, Kreatinin-Erhöhung) sind in der Mehrheit der Serien kaum erwähnt.

Humar und Matas [26] unterscheiden die Ursachen einer Erhöhung des Serum-Kreatinins früh postoperativ zwischen chirurgisch- und nicht-chirurgisch- bedingte. Hypovolämie, Medikamenten-Toxizität, akute Abstoßung und verzögerte Funktionsaufnahme (z.B. wegen verlängerter Ischämiezeit oder älteres Spenderorgan) sind die nicht-chirurgischen Ursachen, wobei vaskuläre Thrombose, Harnblasen-Obstruktion (Koagel im Urinkatheter) oder Ureter-Obstruktion die häufigsten chirurgischen Ursachen darstellen. Diese Unterscheidung ist entscheidend für das Verständnis der Pathophysiologie einer früh-postoperativen, meistens akuten, Kreatinin-Erhöhung. Dementsprechend sollte die entsprechende Diagnostik in dieser Situation möglichst früh angestrebt werden. Insbesondere chirurgische Ursachen für eine Kreatinin-Erhöhung bedürfen meistens einer direkten Behandlung zur Vermeidung eines Transplantatverlustes.

Eine weitere Grauzone in der Literatur stellt die Definition der DGF als eine vorübergehende Dialysepflichtigkeit des Patienten post transplantationem dar. Die Indikation zur Dialyse postoperativ wird nicht immer aufgrund von einer verzögerten Funktionsaufnahme des Transplantats gestellt. Wie oben beschrieben gibt es auch andere chirurgische oder nicht-chirurgische Ursachen, die zur Dialyse-Indikation postoperativ führen können. Noch komplexer wird die Unklarheit, wenn das Serum-Kreatinin als alleiniger Indikator der Transplantatsfunktion und der Dialysepflichtigkeit interpretiert wird.

Hernandez et al. zeigten, dass DGF signifikant mit vaskulären Komplikationen, Thrombose und Arteria renalis-Stenosen, assoziiert ist [74]. Ähnliche Berichte geben sowohl für pädiatrische, als auch für erwachsene Empfänger [94, 95]. Ob diese vaskuläre Komplikationen durch hämodynamische Instabilität, inflammatorische Reaktion oder interstitiellen Ödem verursacht wurden, blieb für die Autoren unklar. Alternativ konnte die DGF eine Konsequenz und nicht eine Ursache für solche Komplikationen gewesen sein. Hauptsächlich das Ergebnis dieser Studien sowie unserer

Analyse unterzeichnet die Assoziation zwischen DGF bzw. post-Transplant Dialyse mit chirurgischen Komplikationen und indiziert den Bedarf einer expliziten Berücksichtigung dieser Empfänger als hoch-Risiko Patienten. Insbesondere vaskuläre Komplikationen sollten bei früher DGF-Fällen ausgeschlossen werden.

In unserer Analyse stellten wir eine klare Definition der DGF und erfassten nicht nur die Fälle mit postoperativer Dialyse, sondern auch die Anzahl derselben pro Patient. Fälle mit Kreatinin-Erhöhung post-Transplantation konnten durch sonographische Diagnostik zwischen chirurgisch- und nicht-chirurgisch- bedingt unterschieden werden. Patienten mit chirurgisch-bedingten Komplikationen wurden einer entsprechenden Therapie, meistens operativ oder interventionell, zugeführt, und wurden somit nach Clavien – Dindo klassifiziert.

Patienten mit postoperativer Dialysepflichtigkeit bei chirurgisch bedingten Komplikationen, die zum Transplantatverlust geführt haben, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Nur durch die obere Abklärung der Fälle konnte in unsere Analyse die postoperative Dialyse von anderen prä-existierten Ursachen einer akuten chirurgischen Komplikation entkoppelt werden, und somit als unabhängige Variable für die Entwicklung von postoperativen chirurgischen Komplikationen analysiert werden.

Basierend auf der oben genannten Kollektiv-Einteilung entsprach in unserer Studie eine DGF nur solchen Fällen mit mehr als einer postoperativen Dialyse nach Transplantation. Zur weiteren Kontrolle des primären Ergebnisses kontrollierten wir separat die Gruppen von „postoperativer Dialyse“ und „mehr als einer postoperativen Dialyse“. Es wurden nur acht Patienten mit nur einer postoperativen Dialyse und aufgrund dieser kleinen Fallanzahl waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennbar. Der Faktor „postoperative Dialyse“ oder „mehr als eine postoperative Dialyse“ blieb statistisch signifikant mit einer Erhöhung des Risikos für Komplikationen um das 3,2-fache (OR: 3,2 - $p < 0,001$) und 2,6-fache (OR: 2,62 – $p = 0,004$) entsprechend.

Desweiteren war die postoperative Dialyse statistisch signifikant als Risikofaktor auch für die Entwicklung einer chirurgischen Komplikation Grad III oder höher nach Clavien – Dindo. Das Risiko war 4,9-fach erhöht bei Patienten mit postoperativer Dialyse (OR: 4,85 – $p < 0,001$). Ähnlich für die Gruppe mit „mehr als eine postoperative Dialyse“ war das Risiko für eine \geq Grad III Komplikation 3,5-fach erhöht (OR: 3,45 – $p < 0,001$).

Diese Analyse konnte die postoperative Dialyse als unabhängigen Risikofaktor für chirurgische Komplikationen aller Schweregrade nach Nierentransplantation zeigen, dieses Ergebnis ist bisher nicht eindeutig in der Literatur beschrieben. Daher sollte die Indikation einer Dialyse nach-Transplantation kritisch und streng gestellt werden, außerdem sollte die Möglichkeit einer klinischen und laborchemischen Verbesserung des Patienten-Zustandes mittels konservativer Verfahren ohne Dialyse, angesichts des o.g. Risikos für chirurgische Komplikationen, an Priorität gewinnen. Zusätzliche Gründe, um eine Dialyse postoperativ zu vermeiden, stellen die bekannten Risiken für eine Blutung wegen der bei der Dialyse regelhaft durchgeführten- Heparin-Gabe dar, außerdem besteht immer u.a. ein Risiko für Infektionen sowie Störungen des Proteinstoffwechsels.

4.3.4. Adipositas

Für Adipositas (in dieser Studie als $BMI > 30$ definiert) konnte keine statistische Signifikanz für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen gezeigt werden, obwohl dies häufig in anderen Serien als Risikofaktor berichtet wurde. Grund dafür können die Unterschiede des BMI zwischen Studien in Europa und den USA sein, weil das Kollektiv von amerikanischen Serien häufig einen höheren durchschnittlichen BMI hat. In unserer Serie gab es 52 Patienten (13%) mit einem BMI über 30, der Anteil ist jedoch relativ gering im Vergleich zu anderen Serien [76, 78].

4.3.5. Typ der Spende

Ein häufiges Thema in der Literatur ist immer der Vergleich zwischen Lebendspende und DBD-Spende bei der Nierentransplantation [13, 87, 89]. In

unserer Serie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von chirurgischen Komplikationen zwischen der zweien Gruppen gezeigt werden. Die Vorteile der Lebendspende sind gut etabliert bezüglich der besseren Prognose sowohl des Überlebens der Empfänger, als auch für das Überleben des Transplantats [14]. Im Rahmen von postoperativen chirurgischen Komplikationen wurde Ende der 90er Jahren eine höhere Inzidenz von Ureter-Komplikationen nach laparoskopischer Lebendspende berichtet [96-98]. Weitere Serien haben dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt und zeigten keine Unterschiede beim Auftreten von urologischen Komplikationen zwischen laparoskopischer und offener Nephrektomie [89, 99]. In unserem Zentrum wird die retroperitoneoskopisch handassistierte Nephrektomie durchgeführt und die Erfahrung zeigt eine bessere Möglichkeit zur Schonung der periureteralen Gewebe unter den laparoskopischen Bedingungen mit Bild-Vergrößerung.

Einen weiteren Aspekt bei dem Typ der Spende stellt in der Literatur die kalte Ischämiezeit (KIZ) bezüglich des Risikos einer chirurgischen Komplikation nach Nierentransplantation, dar. Spenderorgane nach Hirntot haben eine längere KIZ und deshalb wurde eine erhöhte Inzidenz von urologischen Komplikationen erwartet. Dies konnte jedoch in mehreren Studien nicht gezeigt werden [89, 100]. Von Bedeutung waren die Ischämie nach Reperfusion des Organs sowie das Alter des Spenders, Faktoren, die nicht-assoziiert mit dem Typ der Spende sind. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit unseren, wo die Art der Spende (LD vs. DBD) keinen Einfluss auf die Rate an chirurgischen Komplikationen hatte.

4.3.6. Vor-Transplantation

Allgemein ist in der Chirurgie eine erneute Operation in einem voroperierten Gebiet mit einem erhöhten Risiko verbunden. In dieser Studie untersuchten wir daher als separater Faktor die Retransplantation auf einer voroperierten Stelle. Diese Patienten hatten mehr als zwei vor-Transplantationen und machten insgesamt 3,5 % des Kollektivs aus. Es gab keine statistische Signifikanz für die gesamte Rate an chirurgischen

Komplikationen, wobei die gesamte Anzahl der Patienten mit NTx auf einer voroperierten Seite (n=14) niedrig war. Ein deutlicher Anstieg der Anzahl an Retransplantationen war jedoch jährlich zwischen 2007 und 2012 zu merken. Mit einer Odds-Ratio von 2 zeigte sich einen Trend zur Erhöhung des Risikos bei vor-transplantierten Patienten, sodass sich hier eventuell unter Einschluss von mehr Fällen zukünftig auch eine statistische Signifikanz zeigen könnte. Eine jedoch signifikant erhöhtes Risiko bei erneuter Nierentransplantation auf der voroperierten Stelle zeigte sich bei der separaten Analyse des Risikos für eine postoperative Blutung (OR: 4,91; p=0,032; CI: 1,15-21,04) (s. §4.4.4). Daher sollte eine erneute Nierentransplantation an einer voroperierten Stelle möglichst vermieden werden. Diese Konstellation betrifft Empfänger mit einer oder mehr Vortransplantation(en), die häufig eine intensive Immunsuppression wegen der Vorimmunsisierung bedürfen, und insgesamt ein Hochrisiko Gruppe darstellen. Intensive Immunsuppression (Gruppe 3 oder 4) erhöht, wie beschrieben, das Risiko einer Wundkomplikation. Die Vortransplantation hatte keinen Einfluss auf die Ureter-Komplikationen, wie auch bei anderen Studien beschrieben [89, 99]. Ähnlich, konnten wir keinen signifikanten Einfluss für eine Erhöhung der Wundkomplikationen bei vor-transplantierten Patienten zeigen, im Gegensatz zu einigen anderen Serien [74].

4.3.7. Blutverdünnung

Die Erfassung der blutverdünnenden Hausmedikation ist relativ selten in den vorherigen Studien über Komplikationen nach Nierentransplantation [74]. In dieser Serie wurde ausführlich die blutverdünnende Vormedikation erfasst und als Risikofaktor einer chirurgischen Komplikation untersucht. Desweiteren wurde die Gruppe mit prophylaktischer ASS-Gabe von der Gruppe mit anderer Blutverdünnung unterschieden. Weder die gemeinsame Gruppe, noch die Subgruppen zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtkomplikationsrate. Dieses beruht eventuell auf der Korrektur des Gerinnungsstatus im Rahmen der intensiven prä- und intraoperativen Therapie u.a. durch die Anästhesie, zum Beispiel durch eine Vitamin K-Substitution, die Gabe von Gerinnungsfaktoren etc. Auf der anderen Seite

zeigte sich durch die separate Analyse der zweien Gruppen für das Auftreten einer interventionspflichtigen postoperativen Blutung eine klare Signifikanz für die Gruppe der nicht-ASS-Blutverdünnung (OR: 14,44 – $p < 0,001$). Das zeigt, dass obwohl die Gesamtkomplikationsrate nicht statistisch erhöht war (wahrscheinlich bedingt durch eine geringe Fallzahl), die Gruppe mit einer anderen Blutverdünnung als ASS (z.B. Marcumar) als Hochrisiko-Gruppe zu interpretieren ist. Einen weiteren Aspekt stellt in der Literatur die mögliche prophylaktische Wirkung einer Thrombozyten-Aggregationshemmer-Therapie für die transplantierten Patienten im Rahmen von Verbesserung des Transplantats-Überlebens durch Minimierung der Transplantats-Arteriosklerose dar [101-105]. Diese mögliche Wirkung der ASS-Therapie betrifft vielleicht nicht die frühen chirurgischen Komplikationen, stellt aber eine weitere Argumentation für die Fortführung der ASS-Therapie hinsichtlich des langfristigen Überlebens des Organs dar.

4.3.8. Alter

Bezüglich des Alters der Empfänger wird häufig in der Literatur zwischen jüngeren Patienten und Patienten über 65 Jahre alt unterschieden [49]. Genauer wurde untersucht, ob ältere Empfänger häufiger Komplikationen entwickelt haben in Bezug auf das Spenderalter und die Art der Spende [106, 107]. Andere Serien schließen ältere Empfänger von der Analyse aus. In dieser Studie lag der Anteil von Patienten über 65 Jahre bei 28 %. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied im Rahmen der Gesamtrate von chirurgischen Komplikationen für diese Gruppe zeigen. Erwähnenswert ist, dass der Anteil des über 65 jährigen Empfänger-Kollektivs konstant steigen wird. Allgemeine Gründe wie die Erhöhung der Lebenserwartung, unter anderen durch Früherkennungs- und Präventionsmaßnahmen, aber auch die technische Verbesserung der Dialyse als Prozedur führen zu einem steigenden Alter der Patienten [49]. Unter diesen Aspekten sollte das heutige Risikoprofil der älteren NTx-Kandidaten mit längerer Dialyse-Zeit tiefer untersucht werden, um die pragmatische Assoziation des Alters als Risikofaktor darstellen zu können [106, 108]. Zusätzliche Protokolle wie das in Deutschland und in anderen Ländern etabliertes Eurotransplant-Senioren-

Programm (ESP, auch bekannt als „Old-for-Old-Programm“) können die Ergebnisse nach Nierentransplantation verbessern, angesichts der kürzen Ischämiezeit durch die lokale Verteilung der Spenderorgane. Obwohl die Analyse der transplantierten Patienten im Rahmen des ESP kein Ziel dieser Arbeit war, merkten wir keinen signifikanten Anstieg der Komplikationen bei dieser Gruppe, ein Ergebnis passend zu anderen Berichten in der Literatur [109], wobei hier auch einige Studien einen schlechteren Verlauf im Rahmen des ESP berichtet haben [110].

Eine spezifische Analyse des Alters in Kombination zur Immunsuppression konnte in dieser Studie zeigen, dass ältere Patienten unter intensiver Immunsuppression (Gruppe 4) signifikant mehr chirurgischen Komplikationen erleben. In Detail konnte gezeigt werden, dass in der Immunsuppression-Gruppe 1 das Risiko für Komplikationen mit jedem Altersjahr signifikant abnimmt ($p=0,018$), wobei in der IS- Gruppe 4 mit jedem Altersjahr signifikant steigt ($p=0,028$). Mit zunehmenden Alter zeigt das Immunsystem einen deutlich veränderten Profil im Rahmen von Reaktionsintensität und -Kapazität [49, 108]. Diese Besonderheit sollte ohnehin berücksichtigt werden, besonders beim Einsetzen von intensiven Immunsuppressionsverfahren wie Plasmapherese oder Immunadsorption. Anhand unserer Ergebnisse sollten insbesondere ältere Patienten angepasste Immunsuppression erhalten, um chirurgische Komplikationen zu vermeiden.

4.3.9. Immunsuppression

Über die Immunsuppression als Risikofaktor für chirurgische Komplikationen können wichtige Aspekte dieser Studie zusammengefasst werden. Obwohl diese Analyse bei jeder Studie problematisch ist, insofern alle Patienten immunsupprimiert sind, konnte die Einteilung der Patienten in vier klare Immunsuppressions-Gruppen eine wertvolle Vergleichsanalyse erlauben. Dadurch konnte gezeigt werden, dass insgesamt die Immunsuppression, über alle vier Gruppen hinweg, keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate hatte. Genauer zeigte sich zwischen dem dominanten Schema 1 mit CNI-MPA und Steroiden und der Gruppe mit CNI-mTOR-

Steroiden keinen Unterschied auf die Gesamtrate von chirurgischen Komplikationen. Das gleiche galt für die Gruppen mit ATG und die Gruppe mit intensiver IS verglichen mit der Gruppe 1.

Obwohl in der Literatur Schemata mit mTOR oder intensive Immunsuppression häufig als Risikofaktoren berichtet werden [72, 73], wird gleichzeitig eine vorsichtige Selektion von Patienten sowie eine adaptierte niedrig-dosierte-Kombination dieser Immunsuppressiva als Schlüssel zur Komplikations-Kontrolle vorgeschlagen [29, 111]. Berichte in der Literatur schlagen parallel eine Zurückhaltung bei der Gabe von mTOR-basierter Immunsuppression bei Adipositas, besonders bei Patienten mit einem BMI über 32 kg/m², vor [29].

In unserer Serie erfolgte keine Selektion der Patienten, die eine de novo mTOR-Immunsuppression bekommen haben. Adipositas und Alter waren keine Ausschlusskriterien für eine mTOR-Therapie. Die IS-Gruppe 2 (CNI+mTOR) hatte sogar einen höheren BMI im Vergleich zur Gruppe 1 (CNI-MPA). Trotz dieses Aspektes, gab es keine signifikante negative Wirkung der Therapie auf das Auftreten von chirurgischen Komplikationen – dies gilt sowohl hinsichtlich der Gesamt-Komplikationsrate, als auch hinsichtlich des Auftretens von Wundkomplikationen.

Auf der anderen Seite, wie oben beschrieben, sollte das Alter des Empfängers berücksichtigt werden, da eine intensive Immunsuppression (Gruppe 3 oder 4) bei älteren Patienten komplikationsvoll sein kann. Auch zur Reduktion des Risikos für eine Wundkomplikation sollten intensive IS-Schemata, anhand unserer Analyse, möglichst vermieden werden.

4.3.10. Operateur

Eine weitere Frage, die diese Arbeit gestellt hat, war inwiefern der Operateur ein unabhängiger Faktor für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation sein kann. In dem Zeitraum der Analyse haben insgesamt 9 erfahrene Chirurgen nierentransplantiert. Es wurde eine logistische Regressionsanalyse so durchgeführt, dass der Faktor Chirurg als

zufälliger Effekt mit analysiert werden konnte. Die Analyse ergab eine statistische Signifikanz bei dem Auftreten von Komplikationen ab Grad III und zwar mit einem ρ -Wert (rho – ICC, Intraclass Correlation Coefficient) [112] von 0,065 ($p=0,004$). Das heißt, dass 6,5 % der gesamten Komplikationsrate durch den Einfluss des Faktors „Chirurg“ erklärt werden können. Dieser Befund zeigt, dass die chirurgische Technik und Expertise direkt mit dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen kombiniert ist. Die statistische Analyse der Komplikationsrate zwischen den verschiedenen Operateuren wurde so stratifiziert, um Koeffizienten abzugleichen. Der Wert eines Chirurgen-spezifischen medianen Odds-Ratio (MOR) wurde eingeführt [43]. Dadurch konnte bestimmt werden, wie hoch der Unterschied von Komplikationen sein kann, wenn zwei verschiedene Operateure bei einem ähnlichen Patientenkollektiv verglichen werden. Dementsprechend zeigte sich ein MOR von 1,5 ($p=0,013$) für die Operateure bei Komplikationen ab Grad III. Das kann übersetzt werden als eine bis 50 % Variation des Risikos für chirurgische Komplikation zwischen zwei zufälligen Patienten mit gleichem Risikoprofil, die von verschiedenen Operateuren transplantiert wurden. Ähnlich war das Chirurgen-adaptierten MOR für eine Ureter-Komplikation mit 1,8 signifikant ($p=0,018$); dies ist als Ausdruck eines 80 % Risiko-Unterschiedes zwischen zwei Patienten mit gleichem Risikofaktor-Profil, operiert durch verschiedenen Chirurgen, zu verstehen.

Zusammenfassend ist erkennbar, dass langjährig etablierte Techniken immer noch mit einem hohen Komplikationsrisiko behaftet sein können, und auch das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit des Chirurgen deutlich variieren kann, sodass das Ziel die Identifikation und Verbesserung solcher Fällen zur Reduktion von Komplikationen sein muss. In unserer Serie das war der Fall besonders für die Ureter-Komplikationen mit einem Einfluss durch den Operateur bis zum 10,3 % ($\rho/\text{rho}=0,103$ – ICC mit einem $p=0,0197$) bzw. mit einer MOR bis 1,8.

Wenige Studien befassen sich mit dem Einfluss des Chirurgen auf die Komplikationsrate nach Nierentransplantation [44, 46, 90]. Cash et al. berichten, dass die Ureter-Komplikationen der einzige statistisch signifikante

Unterschied zwischen Operateure war [44], dieses Ergebnis ist vergleichbar mit unserem, wo sich die Operateure bei den Ureter-Komplikationen signifikant unterschieden haben. Im Gegenteil zum unseren Protokoll, wurde in der oberen Serie routinemäßig die Ureterozystoneostomie mit einem Stent geschient und die Anastomose des Ureters nach Politano-Leadbetter durchgeführt. Seow et al. zeigten eine Reduktion von Komplikationen, wenn ein Oberarzt bei der Transplantation präsent war [46] und Hollingsworth et al. eine erhöhte Mortalität nach Nierentransplantationen durchgeführt von „Kidney-only“ Transplantateuren verglichen mit Operateuren, die multiviszzerale Transplantationen durchführen [90]. Beide Berichte können nicht direkt mit unserem Kollektiv verglichen werden, da bei dieser Studie immer ein Oberarzt bei der Transplantation anwesend war und alle Chirurgen bei multiviszzeralen Transplantationen tätig waren.

4.4. Risikofaktoren pro Komplikation

In dieser Studie stellten wir als Nebenziel die separate Analyse von Risikofaktoren bei den häufigsten Komplikationen nach Nierentransplantation. Sowohl in der Literatur, als auch in diesem Kollektiv waren Wundkomplifikationen, Lymphozelen, Ureter-Komplikationen und Blutungen die häufigsten Komplikationen. Alle vier Identitäten wurden separat nach Risikofaktoren untersucht mit eingeschlossenen Varianten basiert an unserer Zentrumserfahrung sowie an der häufigsten Risikofaktoren pro Komplikation, die in der Literatur beschrieben wurden [26, 29, 76, 78, 99].

4.4.1. Wundkomplifikationen

Insgesamt waren die Wundereignisse die häufigste Komplikation in dieser Serie mit einer gesamten Rate von 8,6 %. Als Wundkomplifikationen wurden oberflächliche sowie tiefere Ereignisse erfasst aber nicht Lymphozelen, wie häufig bei anderen Autoren beschrieben. Der große Anteil der Wundkomplifikationen waren Grad I Komplikationen nach Clavien-Dindo und nur bei 2,5 % der Patienten war eine Reoperation wegen Wundkomplifikation bzw. Fasziendehisenz erforderlich. Diese Rate ist deutlich niedriger als bei

anderen Serien berichtet [72-74]. Zur weiteren Analyse untersuchten wir die am häufigsten beschriebenen Risikofaktoren. Adipositas (BMI>30), Diabetes mellitus, mehr als zwei Nierentransplantationen in der Anamnese (voroperiertes Gebiet) sowie Immunsuppression als Vergleich zwischen der CNI+MPA-Gruppe, der CNI+mTOR-Gruppe und der Gruppe der intensiven Immunsuppression. Diabetes mellitus zeigte eine klare Signifikanz wie bei der Mehrzahl der veröffentlichten Studien auch [72, 73]. Adipositas erreichte keine statistische Signifikanz, aber zeigte einen klaren Trend (OR: 2,42, p=0,055) wahrscheinlich aufgrund des relativ niedrigen Anteils von adipösen Patienten (13%, median BMI: 25kg/m²) in dieser Serie und dadurch schwer vergleichbar mit nordamerikanischen Studien von Kollektiven mit höherem median-BMI. Die Nierentransplantation im voroperierten Situs war nicht signifikant als Risikofaktor. Die Immunsuppression mit CNI-mTOR zeigte keinen signifikanten Unterschied zur CNI-MPA-Gruppe, dies Ergebnis ist in Übereinstimmung mit neueren Studien über den Einfluss der dosisadaptierten mTOR-Immunsuppression auf die Wundkomplikationsrate [29, 111]. In unserer Serie erfolgte eine mTOR-Inhibitor-basierte Immunsuppression (IS Gruppe 2) fast ausschließlich mit Everolimus in einer Start-Dosis von 1,5-2 mg täglich und Zielspiegel von 3-8 ng/ml. Die Gruppe mit intensiver Immunsuppression (Gruppe 3 mit ATG und 4 mit PP/IA/Rituximab) hatte eine signifikante Erhöhung der Wundkomplikationen, daher sollte die Indikation für eine intensive Immunsuppression immer sehr streng gestellt werden, insbesondere bei der Existenz von anderen Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes mellitus.

4.4.2. Lymphozele

Häufig befassen sich Studien der Transplantations- und Urologie- Literatur mit der Entwicklung einer Lymphozele nach Nierentransplantation [70, 79-82]. Die Schwierigkeit eines Vergleichs besteht aus der unterschiedlichen Interpretation und Definition der Lymphozelen, die zu einer Variation der berichteten Inzidenz von 0,6 % bis 22 % geführt hat [31]. Manche Autoren klassifizieren die Lymphozelen als Wundkomplikationen [74] , wobei andere das Auftreten von Lymphozelen separat erfassen [73, 113]. In dieser Serie

wurde das Auftreten von Lymphozelen ebenfalls als separat erfasst, nämlich als subfasziale Flüssigkeitsansammlung nach Ausschluss anderer Ursachen wie Urinom, Hämatom oder Abszess.

Wie in 1950 zuerst von Kobayashi beschrieben [97], gilt die Lymphozele als die häufigste Flüssigkeitsansammlung nach Nierentransplantation [70]. Mehrere Risikofaktoren sind vorgestellt, wie die Retransplantation, die Anastomose an die A. iliaca interna, die Transplantat-Biopsie, die akute Abstoßung, die hoch-dosierte Gabe von Steroiden, die postmortale Spende, die polyzystische Nierendegeneration und die Gabe von Sirolimus [70, 114-116]. Mit einer Rate von 8,2 % war die Lymphozele die zweit-häufigste Komplikation in unserer Serie. Weniger als 50 % der Fälle bedurften einer operativen oder interventionellen Therapie. Das zeigt parallel, dass mehr als die Hälfte der dokumentierten Lymphozelen asymptomatisch waren und konservativ behandelt werden konnten. In der separaten Analyse der Risikofaktoren konnten wir fünf Faktoren (aufgrund der Fälle-Anzahl, n=33) einschließen. Es konnte statistisch keine Signifikanz für Adipositas (BMI >30), postmortale Spende, Retransplantation, mTOR-Immunsuppression oder intensive Immunsuppression als Risikofaktoren gezeigt werden. Klare Tendenz mit einem Odds-Ratio von 2,4 und 3,0 zeigten entsprechend Adipositas (p=0,061) und Retransplantation (p=0,152).

In der Studie von Sansalone [117] war die Lymphozelenbildung zudem geringer, wenn die Spenderarterie an die Arteria iliaca communis anstatt an die Arteria iliaca externa angeschlossen wurde. Alle Patienten unseres Kollektivs hatten Anastomosen an die Arteria iliaca communis oder selten an die A. iliaca externa und keine an die A. iliaca interna.

Als einziger signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von Lymphozelen stellte sich die Steroiden-Gabe (in unserer Analyse als Gabe von über 10mg Prednisolon täglich bei Entlassung) dar. Auch dieses Ergebnis ist passend zu anderen Serien [70, 116], mit dem Vorteil, dass in unserer Analyse eine Dosis-Grenze gezeigt werden konnte, sodass hier eine klinisch relevante Umsetzung der Studienergebnisse ermöglicht wird. Tatsächlich gab es in unserem Kollektiv eine deutliche Reduktion der Gabe von Steroiden seit Mitte

2009 mit einem parallelen Abfall der Inzidenz von Lymphozelen. Als Limitation dieses Ergebnisses, sollte die nicht erfasste hoch-dosierte Steroiden-Stoßtherapie, im Fall einer Abstoßung betrachtet werden. In der Studie von Khauli war das Risiko einer symptomatischen Lymphozele nach einer akuten Abstoßung 25-fach erhöht [70].

Bestandteil der Pathophysiologie von Lymphozelen bleibt jedoch die chirurgische Technik [26] sowie die schonende Präparation des perihilären Gewebes bei Organentnahme bzw. bei der „back-table“ Nierenpräparation. Die beste Prophylaxe zur Lymphozelenbildung ist eine subtile Präparation der Iliakalgefäße des Empfängers, wobei die Präparation der Empfängergefäße auf das Notwendigste beschränkt werden sollte. Die Lymphgefäße müssen dabei sorgfältig ligiert werden.

4.4.3. Ureter – Komplikationen

Komplikationen des Ureters bzw. der Ureterozystoneostomie bleiben nach wie vor die Achillesferse der Nierentransplantation aus Sicht des operativen Herangehens. Anastomosen-Insuffizienz oder -Strikturen können zur wesentlichen Komplikationen führen, selten sogar bis zum Transplantatverlust. Ein inadäquates bzw. „aggressives“ Skelettieren des Ureters kann zur Nekrose mit konsekuenten Insuffizienzen und Leckagen führen [16, 22, 83, 99, 118, 119]. Mit einer Inzidenz in der Literatur von 6-14 % (Tabelle 18), scheint die Rate an Ureter-Komplikationen in dieser Serie (7,7%) deutlich im unteren Bereich zu liegen. Wenn man explizit die Grad IIIb – Rate berücksichtigt, lag unserer Serie mit 3,7 % sogar deutlich unter dem mittleren Wert in der Literatur. Nennenswert ist auch, dass in dieser Serie keine routinemäßige Ureter-Schienung erfolgte, trotz Berichten in der Literatur, die für eine Routine-Stentanlage sprechen [19, 120]. Aufgrund der niedrigen Anzahl von Fällen mit Ureter-Komplikationen standen für die logistische Regression 4 Faktoren zur Verfügung: Diabetes mellitus, Art der Spende, Immunsuppression mit mTOR-Inhibitor und intensive Immunsuppression wurden analysiert ohne Identifikation einer statistischen Signifikanz derselben.

Tabelle 10: Ureter-Komplikationsrate in der Literatur

Autor	n	Komplikationen %
Rigg, 1994 [22]	1016	14
El-Merkesh, 2001 [21]	1200	8
Streeter, 2002 [20]	1535	9
Burmeister, 2006 [18]	1065	8
Dinckan, 2007 [17]	965	6
Englesbe, 2007 [99]	1698	6

Der Test des zufälligen Effekts des operierenden Chirurg jedoch war signifikant ($p=0,0197$) und mit einem rho-Wert von 0,103; dies zeigte, dass 10,3 % der Ureter-Komplikationen durch den Operateur erklärbar werden konnten. Auch durch die Analyse des Median-Odds-Ratio (MOR) adaptiert an den verschiedenen Operateure, zeigte sich ein bis zum 80 % erhöhten Risiko für eine Ureter-Komplikation zwischen zwei Patienten mit gleichem Profil, operiert von verschiedenen Chirurgen. Dieses Ergebnis ist sicherlich aus chirurgischer Sicht gut nachvollziehbar, denn die Ureter- Präparation und Anastomose stellt noch die anspruchsvollste Prozedur einer Nierentransplantation dar. Zum Schluss scheinen die chirurgische Ausbildung und eine kontinuierliche Verbesserung, auch der erfahrenen Operateure, ein Schlüssel für die Reduktion der Ureter-Komplikationen zu sein.

4.4.4. Blutung

Alle interventionspflichtigen Blutungen, inklusiv der konservativ behandelten transfusionspflichtigen Ereignisse, wurden erfasst und zeigten eine Inzidenz von 7,2 %. Davon bedurften weniger als die Hälfte der Fälle (3,2% auf alle Fälle bezogen) einer operativen Revision. Damit war die Rate ähnlich [87] oder niedriger [74] als im Rahmen von anderen Serien berichtet. Die Analyse von Risikofaktoren für eine interventionspflichtige postoperative Blutung zeigte, dass die Retransplantation auf der gleichen Seite sowie eine blutverdünnende Medikation außer ASS ein unabhängiger Faktor mit statistischer Signifikanz war. Ein 5-fach höheres Risiko hatten Patienten mit

mehr als zwei vor-Transplantationen und ein fast 15-fach höheres Risiko die Patienten mit Hausmedikation wie Marcumar, Clopidogrel oder anderen nicht-ASS-Medikamenten. In der Literatur ist bereits der Einfluss solcher Therapien an das postoperative Blutungsrisiko beschrieben [26, 73, 74]. Die Besonderheit dieser Studie ist, dass es zwischen prophylaktischer ASS-Therapie und anderer Blutverdünnung unterschieden wurde. Somit konnte statistisch gezeigt werden, dass nicht jede Blutverdünnung Ursache für eine postoperative Blutung ist. Insbesondere die prophylaktische ASS-Therapie konnte nicht als signifikanter Risikofaktor in unserer Studie identifiziert werden. Das führt zu einer deutlich präziseren Identifikation der Risikogruppe der Patienten mit Blutverdünnung. Dadurch kommt es auch zu einer deutlichen Reduktion der Patienten in dieser Risikogruppe, da nur ein Viertel der Patienten mit Blutverdünnung zu der nicht-ASS-Gruppe gehören. Durch diese Erkenntnis können Konfusionen und unnötiges, perioperatives Pausieren von ASS, mit ggf. erhöhter kardiovaskulärer Morbidität, vermieden werden.

4.5. Verweildauer

Es ist bekannt, dass chirurgische Komplikationen mit einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes sowie mit erhöhten Kosten verbunden sind. Durch diese Analyse wurde versucht, den Einfluss von verschiedenen Faktoren an die Verweildauer der Patienten zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass das Auftreten von chirurgischen Komplikationen zu einer signifikanten Verlängerung der Verweildauer um 38 % führt. Insbesondere Komplikationen ab Grad III nach Clavien – Dindo führten zu einer um 45 % verlängerten Verweildauer, wobei eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats (DGF) im Schnitt mit einem um 38 % längeren stationären Aufenthalt verbunden war. Das letzte kann durch die Dialysepflichtigkeit sowie durch diagnostische Verfahren wie Transplantat-Biopsien erklärt werden. Des Weiteren zeigte sich kein Einfluss auf die Verweildauer zwischen Empfängern im Immunsuppressions-Regime 1 und 2. Dieses Ergebnis zeigt die gute Führbarkeit und Spiegel-Einstellung sowohl der MPA-basierten, als auch der

mTOR-basierten Immunsuppression. Auf der anderen Seite zeigte sich eine signifikante Verlängerung des stationären Aufenthaltes bei Patienten mit intensiver Immunsuppression im Vergleich zu Gruppe 1. Genauer waren Fälle in Gruppe 3 mit ATG-Gabe 24 % länger stationär als Patienten in Gruppe 1 und Patienten der Gruppe 4 waren insgesamt 46 % länger im Krankenhaus als Patienten der Gruppe 1. Dieses Ergebnis ist nachvollziehbar aufgrund der erforderlichen, intensiven Therapien mittels Plasmapherese oder Immunadsorption.

Patienten nach Lebendspende hatten durchschnittlich eine 18 % kürzere Verweildauer als Patienten mit postmortaler Organspende, auch dieses Ergebnis ist in Einklang mit der aktuellen Literatur [13, 37, 89, 107, 121].

4.6. Einschränkungen

In dieser Arbeit kann man als Einschränkungen das retrospektive Design sowie die relativ niedrige Fallzahl, und die damit verbundene, geringe Gesamtzahl an chirurgischen Komplikationen erwähnen. Das Erste kann zu einer eventuell unvollständigen Erfassung aller Komplikationen geführt haben, wobei der zweite Punkt eine breitere statistische Analyse, insbesondere unter Einschluss weiterer, möglicher Risikofaktoren eingeschränkt hat. Noch eine Limitation war, dass 17 Patienten aus der Analyse inklusiv Immunsuppression ausgeschlossen werden mussten, um die Gruppierung bei den vier häufigsten Immunsuppression-Schemata beizubehalten. Eine Kortikoidsteroid-Stoßtherapie bei Patienten mit Abstoßung wurde nicht separat analysiert, obwohl eventuell eine Assoziation zwischen Steroid-Gabe und dem Auftreten von Lymphozelen besteht. Obwohl die Follow-up-Zeit von 3 Monaten akzeptabel, und sogar länger als bei anderen, ähnlichen Studien war, könnten mögliche, spätere Komplikationen wie Narbenhernien nicht erfasst gewesen werden [77].

5. Zusammenfassung

Die Nierentransplantation ist die beste Therapie zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Transplantierte Patienten leben länger bei besserer Lebensqualität im Vergleich zu Dialysepatienten. Die Nierentransplantation ist eine sichere und etablierte Operation. Mit der Entwicklung der Immunsuppression werden hervorragende langfristige Ergebnisse erreicht. Bei steigender Lebenserwartung nimmt der Bedarf für Spenderorgane weiter zu, zusätzlich werden Empfänger und Spender kränker und älter und die Verfügbarkeit von Organen kann immer weniger den Bedarf abdecken. Zur Minimierung von Komplikationen ist die beste operative Expertise gefragt. Merkmale des chirurgischen Erfolgs sind die postoperativen Komplikationen. Nur eine standardisierte Berichterstattung derselben kann zu Qualitätssicherung führen. Diese Arbeit zeigt ein Modell von standardisierter Berichterstattung durch die Martin-Kriterien und die Clavien-Dindo-Klassifikation. Wir demonstrierten durch die retrospektive Analyse von 405 Patienten vom 2007 bis 2012 eine Komplikationsrate von 30 %, davon 15 % waren Grad-III oder höher. Die Analyse der Risikofaktoren zeigte, dass nicht nur Empfänger-Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, sondern auch intensive Immunsuppression, postoperative Dialyse und der Operateur das Risiko beeinflussen. Die prophylaktische ASS-Therapie war kein signifikanter Risikofaktor für Blutungen, während andere Medikamente zur Blutverdünnung hoch signifikant das Risiko erhöhten. Der Chirurg hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ureter-Komplikationen sowie auf die Gesamtrate von Komplikationen ab Grad-III. Der Vergleich der häufigsten IS-Schemata korrelierte nicht die mTOR-basierte Immunsuppression mit dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen, wobei die Gabe von Steroiden erhöht das Risiko für Lymphozelen. Diese Analyse führte zu klinisch umsetzbaren Konklusionen. Die Indikation einer Dialyse nach NTx sollte streng gestellt werden, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten. Die chirurgische Technik bedarf einer stetigen Optimierung zur Reduktion von Ureter-Komplikationen. Die intensive Immunsuppression sollte bei älteren Empfängern vermieden werden. Die mTOR-IS ist nicht per se risikobehaftet. Es gibt keine Evidenz für die perioperative Pausierung einer ASS-Therapie.

6. Abkürzungsverzeichnis

ABOi: Blutgruppe inkompatible
ASS: Acetylsalicylsäure
ATG: Anti-Human-Thymozyten-Immunglobulin
AZA: Azathioprin
BMI: Body Mass Index
CI: Confidence Interval
CNI: Calcineurin-Inhibitor
DBD: Donor after Brain Death, Spende nach Hirntot
DGF: delayed graft function
DM: Diabetes mellitus
DSA: Donor-spezifische-Antikörper
ESP: Eurotransplant-Senioren-Programm
HBD: heart-beating donors
JAK: Janus Kinase
IA: Immunadsorption
ICC: Intracluster Correlation Coefficient
IRR: Incidence rate ratio
IS: Immunsuppression
KIZ: Kaltischämiezeit
LD: Lebendspende
MMF: Mycophenolat-Mofetil
MOR: median Odds-ratio
MPA: Mycophenolsäure
NHBD: non heart-beating donors
NODAT: new onset diabetes after transplantation
NTx: Nierentransplantation
mTOR: mammalian Target of Rapamycin
PP: Plasmapherese
PRA: panel reactive antibody
SD: Standardabweichung

7. Literaturverzeichnis

1. Druml, W. and C. Druml, *Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation*. J Nephrol, 2004. **17**(3): p. 461-6.
2. Ellis, H., *Alexis Carrel receives the Nobel Prize for Medicine*. Br J Hosp Med (Lond), 2012. **73**(10): p. 594.
3. Matevossian, E., et al., *Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation*. Transpl Int, 2009. **22**(12): p. 1132-9.
4. Hume, D.M., et al., *Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases*. J Clin Invest, 1955. **34**(2): p. 327-82.
5. Murray, G. and R. Holden, *Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases*. Am J Surg, 1954. **87**(4): p. 508-15.
6. Murray, J.E., S. Lang, and B.F. Miller, *Observations on the natural history of renal homotransplants in dogs*. Surg Forum, 1955. **5**: p. 241-4.
7. Merrill, J.P., et al., *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. J Am Med Assoc, 1956. **160**(4): p. 277-82.
8. Murray, J.E., J.P. Merrill, and J.H. Harrison, *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann Surg, 1958. **148**(3): p. 343-59.
9. Starzl, T.E., T.L. Marchioro, and W.R. Waddell, *The Reversal of Rejection in Human Renal Homografts with Subsequent Development of Homograft Tolerance*. Surg Gynecol Obstet, 1963. **117**: p. 385-95.
10. Hariharan, S., et al., *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996*. N Engl J Med, 2000. **342**(9): p. 605-12.
11. Suthanthiran, M. and T.B. Strom, *Renal transplantation*. N Engl J Med, 1994. **331**(6): p. 365-76.
12. Oniscu, G.C., H. Brown, and J.L. Forsythe, *Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(6): p. 1859-65.
13. Delmonico, F.L., *Exchanging kidneys--advances in living-donor transplantation*. N Engl J Med, 2004. **350**(18): p. 1812-4.
14. Davis, C.L. and F.L. Delmonico, *Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(7): p. 2098-110.
15. Flowers, J.L., et al., *Comparison of open and laparoscopic live donor nephrectomy*. Ann Surg, 1997. **226**(4): p. 483-9; discussion 489-90.
16. Raman, A., et al., *Influence of ureteric anastomosis technique on urological complications after kidney transplantation*. Transplant Proc, 2013. **45**(4): p. 1622-4.
17. Dinckan, A., et al., *Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation*. Transpl Int, 2007. **20**(8): p. 702-7.
18. Burmeister, D., et al., *[Urological complications after kidney transplantation]*. Urologe A, 2006. **45**(1): p. 25-31.
19. Wilson, C.H., et al., *Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD004925.
20. Streeter, E.H., et al., *The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients*. BJU Int, 2002. **90**(7): p. 627-34.
21. El-Mekresh, M., et al., *Urological complications after living-donor renal transplantation*. BJU Int, 2001. **87**(4): p. 295-306.

22. Rigg, K.M., G. Proud, and R.M. Taylor, *Urological complications following renal transplantation. A study of 1016 consecutive transplants from a single centre.* *Transpl Int*, 1994. **7**(2): p. 120-6.
23. Thrasher, J.B., D.R. Temple, and E.K. Spees, *Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants.* *J Urol*, 1990. **144**(5): p. 1105-9.
24. Mangus, R.S. and B.W. Haag, *Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis.* *Am J Transplant*, 2004. **4**(11): p. 1889-96.
25. Martin, R.C., 2nd, M.F. Brennan, and D.P. Jaques, *Quality of complication reporting in the surgical literature.* *Ann Surg*, 2002. **235**(6): p. 803-13.
26. Humar, A. and A.J. Matas, *Surgical complications after kidney transplantation.* *Semin Dial*, 2005. **18**(6): p. 505-10.
27. Dean, P.G., et al., *Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus.* *Transplantation*, 2004. **77**(10): p. 1555-61.
28. Valente, J.F., et al., *Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation.* *Am J Transplant*, 2003. **3**(9): p. 1128-34.
29. Nashan, B. and F. Citterio, *Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature.* *Transplantation*, 2012. **94**(6): p. 547-61.
30. Flechner, S.M., et al., *The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients.* *Transplantation*, 2003. **76**(12): p. 1729-34.
31. Mehrabi, A., et al., *Wound complications following kidney and liver transplantation.* *Clin Transplant*, 2006. **20 Suppl 17**: p. 97-110.
32. Clavien, P.A., J.R. Sanabria, and S.M. Strasberg, *Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy.* *Surgery*, 1992. **111**(5): p. 518-26.
33. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
34. Clavien, P.A., et al., *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* *Ann Surg*, 2009. **250**(2): p. 187-96.
35. Barr, M.L., et al., *A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines.* *Transplantation*, 2006. **81**(10): p. 1373-85.
36. Ueno, T., et al., *Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome.* *Transplantation*, 2006. **82**(4): p. 501-7.
37. Fan, S.T., *Live donor liver transplantation in adults.* *Transplantation*, 2006. **82**(6): p. 723-32.
38. Campbell, D.A., Jr., et al., *Surgical site infection prevention: the importance of operative duration and blood transfusion--results of the first American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program Best Practices Initiative.* *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(6): p. 810-20.
39. Ko, E.Y., et al., *Utility of the endovascular stapler for right-sided laparoscopic donor nephrectomy: a 7-year experience at Mayo Clinic.* *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(6): p. 896-903.

40. Tamura, S., et al., *Systematic grading of morbidity after living donation for liver transplantation*. Gastroenterology, 2008. **135**(5): p. 1804.
41. Sundaram, C.P., et al., *Complications after a 5-year experience with laparoscopic donor nephrectomy: the Indiana University experience*. Surg Endosc, 2007. **21**(5): p. 724-8.
42. Davidson, J., et al., *New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003*. Transplantation, 2003. **75**(10 Suppl): p. SS3-24.
43. Larsen, K. and J. Merlo, *Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(1): p. 81-8.
44. Cash, H., et al., *Impact of surgeon experience on complication rates and functional outcomes of 484 deceased donor renal transplants: a single-centre retrospective study*. BJU Int, 2012. **110**(8 Pt B): p. E368-73.
45. Eufrazio, P., et al., *Surgical complications in 2000 renal transplants*. Transplant Proc, 2011. **43**(1): p. 142-4.
46. Seow, Y.Y., et al., *Cold ischemia time, surgeon, time of day, and surgical complications*. Transplantation, 2004. **77**(9): p. 1386-9.
47. Ojo, A.O., et al., *Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(3): p. 589-97.
48. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(6): p. 1293-6.
49. Knoll, G.A., *Kidney transplantation in the older adult*. Am J Kidney Dis, 2013. **61**(5): p. 790-7.
50. Karakayali, H., et al., *Postoperative surgical complications in renal transplant recipients: one center's experience*. Transplant Proc, 2001. **33**(5): p. 2683-4.
51. Koffman, G. and G. Gambaro, *Renal transplantation from non-heart-beating donors: a review of the European experience*. J Nephrol, 2003. **16**(3): p. 334-41.
52. Locke, J.E., et al., *Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation*. Am J Transplant, 2007. **7**(7): p. 1797-807.
53. Singh, R.P., et al., *Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes*. Clin Transplant, 2011. **25**(2): p. 255-64.
54. Weber, M., et al., *Kidney transplantation from donors without a heartbeat*. N Engl J Med, 2002. **347**(4): p. 248-55.
55. Mehrabi, A., et al., *The role and value of sirolimus administration in kidney and liver transplantation*. Clin Transplant, 2006. **20** Suppl 17: p. 30-43.
56. Albano, L., et al., *Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus*. Transplantation, 2009. **88**(1): p. 69-76.
57. Humar, A., et al., *Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression?* Transplantation, 2001. **72**(12): p. 1920-3.

58. Troppmann, C., et al., *Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study*. *Transplantation*, 2003. **76**(2): p. 426-9.
59. Webster, A.C., et al., *Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Transplantation*, 2006. **81**(9): p. 1234-48.
60. Brown, E.J., et al., *A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex*. *Nature*, 1994. **369**(6483): p. 756-8.
61. Sabatini, D.M., et al., *RAFT1: a mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs*. *Cell*, 1994. **78**(1): p. 35-43.
62. Budde, K., *How to use mTOR inhibitors? The search goes on*. *Am J Transplant*, 2011. **11**(8): p. 1551-2.
63. Budde, K., et al., *Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9768): p. 837-47.
64. Vitko, S., et al., *Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study*. *Am J Transplant*, 2006. **6**(3): p. 531-8.
65. Nashan, B., *Induction therapy and mTOR inhibition: minimizing calcineurin inhibitor exposure in de novo renal transplant patients*. *Clin Transplant*, 2013. **27 Suppl 25**: p. 16-29.
66. Faivre, S., G. Kroemer, and E. Raymond, *Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents*. *Nat Rev Drug Discov*, 2006. **5**(8): p. 671-88.
67. Hsieh, A.C., et al., *The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis*. *Nature*, 2012. **485**(7396): p. 55-61.
68. Loppenberg, B., et al., *Reporting complications after open radical retropubic prostatectomy using the Martin criteria*. *J Urol*, 2010. **184**(3): p. 944-8.
69. Donat, S.M., *Standards for surgical complication reporting in urologic oncology: time for a change*. *Urology*, 2007. **69**(2): p. 221-5.
70. Khaul, R.B., et al., *Post-transplant lymphocele: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management*. *J Urol*, 1993. **150**(1): p. 22-6.
71. Clavien, P.A. and S.M. Strasberg, *Severity grading of surgical complications*. *Ann Surg*, 2009. **250**(2): p. 197-8.
72. Barba, J., et al., *New immunosuppressive therapies and surgical complications after renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2012. **44**(5): p. 1275-80.
73. Roine, E., I.T. Bjork, and O. Oyen, *Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(7): p. 2542-6.
74. Hernandez, D., et al., *Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era*. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(10): p. 2908-15.
75. Van Veer, H., et al., *Acute femoral neuropathy: a rare complication after renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(10): p. 4384-8.
76. Kuo, J.H., et al., *Renal transplant wound complications in the modern era of obesity*. *J Surg Res*, 2012. **173**(2): p. 216-23.
77. Chang, E.I., et al., *Ten-year retrospective analysis of incisional herniorrhaphy following renal transplantation*. *Arch Surg*, 2011. **146**(1): p. 21-5.

78. Lynch, R.J., et al., *Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation*. *Ann Surg*, 2009. **250**(6): p. 1014-20.
79. Goel, M., et al., *The influence of various maintenance immunosuppressive drugs on lymphocele formation and treatment after kidney transplantation*. *J Urol*, 2004. **171**(5): p. 1788-92.
80. Fuller, T.F., et al., *Management of lymphoceles after renal transplantation: laparoscopic versus open drainage*. *J Urol*, 2003. **169**(6): p. 2022-5.
81. Doehn, C., et al., *Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles*. *Surg Endosc*, 2002. **16**(4): p. 690-5.
82. Chandrasekaran, D., R.M. Meyyappan, and T. Rajaraman, *Instillation of povidone iodine to treat and prevent lymphocele after renal transplantation*. *BJU Int*, 2003. **91**(3): p. 296.
83. Shoskes, D.A., et al., *Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients*. *J Urol*, 1995. **153**(1): p. 18-21.
84. Pawlicki, J., et al., *Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(8): p. 3013-7.
85. Zilinska, Z., et al., *Vascular complications after renal transplantation*. *Bratisl Lek Listy*, 2010. **111**(11): p. 586-9.
86. Dimitroulis, D., et al., *Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature*. *Transplant Proc*, 2009. **41**(5): p. 1609-14.
87. Osman, Y., et al., *Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival*. *J Urol*, 2003. **169**(3): p. 859-62.
88. Voiculescu, A., et al., *Iliac artery stenosis proximal to a kidney transplant: clinical findings, duplex-sonographic criteria, treatment, and outcome*. *Transplantation*, 2003. **76**(2): p. 332-9.
89. Saeb-Parsy, K., et al., *Donor type does not influence the incidence of major urologic complications after kidney transplantation*. *Transplantation*, 2010. **90**(10): p. 1085-90.
90. Hollingsworth, J.M., et al., *Operative mortality after renal transplantation--does surgeon type matter?* *J Urol*, 2007. **177**(6): p. 2255-9; discussion 2259.
91. Montori, V.M., et al., *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(3): p. 583-92.
92. Cosio, F.G., et al., *Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes*. *Kidney Int*, 2002. **62**(4): p. 1440-6.
93. Miles, A.M., et al., *Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes?* *Transplantation*, 1998. **65**(3): p. 380-4.
94. Singh, A., D. Stablein, and A. Tejani, *Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*. *Transplantation*, 1997. **63**(9): p. 1263-7.
95. Bakir, N., et al., *Primary renal graft thrombosis*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(1): p. 140-7.
96. Philosophe, B., et al., *Laparoscopic versus open donor nephrectomy: comparing ureteral complications in the recipients and improving the laparoscopic technique*. *Transplantation*, 1999. **68**(4): p. 497-502.

97. Nogueira, J.M., et al., *A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open live donor nephrectomy*. *Transplantation*, 1999. **67**(5): p. 722-8.
98. Kuo, P.C., et al., *Laparoscopic living donor nephrectomy and multiple renal arteries*. *Am J Surg*, 1998. **176**(6): p. 559-63.
99. Englesbe, M.J., et al., *Risk factors for urinary complications after renal transplantation*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(6): p. 1536-41.
100. Karam, G., et al., *Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival*. *Transplantation*, 2004. **78**(5): p. 725-9.
101. Saeb-Parsy, K. and E.M. Bolton, *Antiplatelet therapy in transplantation: new tricks from old drugs?* *Transplantation*, 2009. **87**(5): p. 633-5.
102. Yashiro, K., et al., *Involvement of platelet activation by P2Y12 receptor in the development of transplant arteriosclerosis in mice*. *Transplantation*, 2009. **87**(5): p. 660-7.
103. Abele, S., et al., *Clopidogrel reduces the development of transplant arteriosclerosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006. **131**(5): p. 1161-6.
104. Shimizu, K. and R.N. Mitchell, *The role of chemokines in transplant graft arterial disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(11): p. 1937-49.
105. Mitchell, R.N., *Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall*. *Annu Rev Pathol*, 2009. **4**: p. 19-47.
106. Eufrazio, P., et al., *Renal transplantation in recipients over 65 years old*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(1): p. 117-9.
107. Gill, J., et al., *Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients*. *Am J Kidney Dis*, 2008. **52**(3): p. 541-52.
108. Keith, D.S., *Transplantation in the elderly patient*. *Clin Geriatr Med*, 2013. **29**(3): p. 707-19.
109. Fabrizii, V., et al., *Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience*. *Transplantation*, 2005. **80**(5): p. 582-9.
110. Bentas, W., et al., *Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme*. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. **23**(6): p. 2043-51.
111. Cooper, M., et al., *Wound events in kidney transplant patients receiving de novo everolimus: a pooled analysis of three randomized controlled trials*. *Clin Transplant*, 2013.
112. Killip, S., Z. Mahfoud, and K. Pearce, *What is an intracluster correlation coefficient? Crucial concepts for primary care researchers*. *Ann Fam Med*, 2004. **2**(3): p. 204-8.
113. Barba, J., et al., *Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation*. *Scand J Urol*, 2013. **47**(1): p. 63-71.
114. Hamza, A., et al., *Diagnostics and therapy of lymphoceles after kidney transplantation*. *Transplant Proc*, 2006. **38**(3): p. 701-6.
115. Stephanian, E., et al., *Retransplantation as a risk factor for lymphocele formation*. *Transplantation*, 1992. **53**(3): p. 676-8.
116. Langer, R.M. and B.D. Kahan, *Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2002. **74**(6): p. 804-8.
117. Sansalone, C.V., et al., *Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication?* *Am J Surg*, 2000. **179**(3): p. 182-5.

118. Figueiredo, A.J., et al., *Ureteral complications: analysis of risk factors in 1000 renal transplants*. *Transplant Proc*, 2003. **35**(3): p. 1087-8.
119. Giessing, M., *Transplant ureter stricture following renal transplantation: surgical options*. *Transplant Proc*, 2011. **43**(1): p. 383-6.
120. DuBay, D.A., et al., *Is routine ureteral stenting cost-effective in renal transplantation?* *J Urol*, 2007. **178**(6): p. 2509-13; discussion 2513.
121. Young, A., et al., *Living kidney donor estimated glomerular filtration rate and recipient graft survival*. *Nephrol Dial Transplant*, 2013.

8. Anhang

Annals of Surgery
Surgical complications after kidney transplantation: Different impact of immunosuppression, graft function and surgical skills
 –Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Full Title:	Surgical complications after kidney transplantation: Different impact of immunosuppression, graft function and surgical skills
Article Type:	Original Study
Keywords:	kidney transplantation; surgical complications; immunosuppression
Corresponding Author:	Martina Koch, M.D. University Hospital Hamburg Eppendorf Hamburg, GERMANY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University Hospital Hamburg Eppendorf
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Martina Koch, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Martina Koch, M.D. Alexandros Kantas Katja Ramcke Anna Drabik, Ph. D. Björn Nashan, M.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	GERMANY
Suggested Reviewers:	Rainer Lück Rainer.Lueck@Sana.de
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Does your manuscript describe a Randomized Controlled Trial?	No
Briefly indicate the type of study your paper describes. as follow-up to "Does your manuscript describe a Randomized Controlled Trial?"	retrospective analysis
Have all coauthors viewed and approved of this version manuscript?	Yes - All coauthors have seen & approved
Do you or any of your coauthors have any potential conflicts of interest you need to declare?	The authors declare there are no conflicts of interest.
Was this submission funded by an outside agency (e.g., business, government agency, etc.)	No funding was received in support of this work.

Surgical complications after kidney transplantation: Different impact of immunosuppression, graft function and surgical skills.

Abstract:

Kidney transplantation is an established treatment for end stage renal disease. Due to a shortage of organs in the ET region, and especially in Germany, patients' age, time on dialysis and comorbidities at the time of transplant increases. Furthermore, potent immunosuppression (IS) is available and the number of sensitized patients needing intense IS is growing. We retrospectively analyzed 405 patients transplanted between 2007 and 2012 for surgical complications according to the Dindo-Clavien classification; patients were categorized in 4 IS groups; group 1: calcineurin inhibitor (CNI) + mycophenolic acid (MPA) ± Interleukin 2 receptor antibody (IL2-R Ab); group 2: CNI + mTOR inhibitor ± interleukin 2 receptor antibody (IL2-R Ab); group 3: CNI + MPA or mTOR inhibitor + Anti thymocyte globuline (ATG); group 4: CNI + MPA or mTOR inhibitor + immuneadsorption (IA) ± plasmapheresis (PP) + B- and/or T-cell depletion. In a mixed effects logistic regression model, we analyzed risk factors for surgical complications and found male gender, diabetes mellitus and postoperative dialysis to be risk factors for complications in general. The risk for surgical complications with intense IS (group 4) increases with age. No difference regarding surgical complications was found between patients on standard IS with MPA (group 1) or mTOR inhibitors (group 2). Intense IS with T- or B-cell depleting agents and DM were risk factors for wound healing disorders, and anticoagulation other than aspirin and reoperation through the same incision significantly increased the rate of bleeding. Interestingly, we did not identify risk factors for lymphoceles or ureter complications, but we demonstrated a significant difference between surgeons performing the transplant, leading to an 80% increased risk for ureter complications for a patient with the same risk profile when transplanted by two different surgeons.

The increasing number of patients with risk factors for surgical complications underlines the need of an optimized interdisciplinary management of patients, especially with a high immunological risk.

Martina Koch, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Department of Hepatobiliary Surgery and Transplantation

Alexandros Kantas

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Department of Hepatobiliary Surgery and Transplantation

Katja Ramcke

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Department of Hepatobiliary Surgery and Transplantation

Anna Drabik, Dr.

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Department of Medical Biometry and Epidemiology

and Björn Nashan, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Department of Hepatobiliary Surgery and Transplantation

Corresponding Author:
Martina Koch, Prof. Dr.
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Department of Hepatobiliary
Surgery and Transplantation
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
Phone: +49 40 7410 56137
Fax: +49 40 7410 43431
e-mail: martina.koch@uke.de

Conflicts of Interest and Source of Funding: None
Running head: Surgical complications after KTx
Manuscript (including references and Figure legends)

Introduction:

Kidney transplantation (KTx) is the favored therapy for patients with end stage renal disease. While the surgical procedure has been standardized for decades, several risk factors in the transplant recipients have changed. Due to a shortage of organs, time on dialysis increases and patients waiting for a donation after brain death (DBD) are getting older and sicker.

Furthermore, the number of patients needing re-transplantation or receiving blood group incompatible transplants (ABOi) and therefore more intense immunosuppression (IS) is increasing. Today, the standard IS in Germany consists of induction with Interleukin 2-receptor antibodies (IL2-R Ab) and maintenance IS with calcineurin inhibitors (CNI), potent antiproliferative drugs \pm steroids. Both antiproliferative drugs, mycophenolic acid (MPA) and mTOR inhibitors, have significant anti-proliferative properties on fibroblasts *in vitro*¹ and may influence surgical complications after transplantation²⁻⁴. Moreover, it is well known that delayed graft function (DGF) and obesity may impair outcome after transplant^{5, 6}.

Most of the data available on the impact of IS on surgical complications originate from clinical studies with highly selected patients, usually excluding highly immunized or ABOi recipients. The aim of this study was to analyze the influence of different immunosuppressive protocols, including highly sensitized and ABOi patients requiring plasmapheresis (PP) and/or immunoadsorption (IA), on surgical complications following KTx. Examined risk factors were not only patient-related factors (like age, gender, body mass index (BMI), diabetes mellitus (DM), anticoagulation or number of previous transplants), but also the transplanttype (DBD vs. living donation (LD)), the primary graft function, occurrence of rejections, as well as the dosage of steroids at the time of discharge. Furthermore, we adjusted for the impact of different surgeons performing the transplant.

Patients and Methods:

We conducted a retrospective cohort study of all consecutive adult kidney-only recipients transplanted between 1.1.2007 and 5.5.2012 at the University Medical Centre Hamburg Eppendorf (n=429). Data were collected from the electronic patient record and, prior to January 2009 from paper charts. 4/429 patients (0.9%) died after transplantation, seven were provided with a double

kidney transplant, whereas 13 lost the graft during the initial hospital stay due to hyperacute rejection (n=7), cholesterol embolism of the graft (n=2) or other reasons (n=4) and were excluded from analysis. 405 patients discharged with a kidney graft (functioning or not) and completing a follow-up of at least three months were included in this study.

Immunosuppressive treatment during the initial hospital stay was recorded and categorized in four groups according to Tab.1. A total of 17 patients did not fulfill the criteria of the four categories, regarding treatment e.g. with Azathioprin (AZA) (n=3), Jak3 inhibitor (n=3), Rituximab induction related to the primary disease of the recipient (n=7), or switch of IS during the initial hospital stay (n=4).

Surgical complications related to the kidney transplant were summarized according to the Dindo-Clavien classification 7. All transplants were supervised or personally carried out by nine experienced surgeons (consultants of transplant surgery or senior staff members). Kidneys were transplanted through a standard extraperitoneal approach. A Lich-Gregoire ureteroneocystostomy was performed without routine stenting of the ureter. All recipients received a single shot of prophylactic antibiotics at the time of transplant and 500 mg steroids intraoperatively. IS chosen was based on clinical standards regarding the immunological risk stratification.

Patients at high risk for viral infections or with a history of malignancy were treated primarily with a combination of CNI and mTOR inhibitor (group 2). Everolimus (Certican®, Novartis, Switzerland) was used with a target trough level of 3-8 ng/ml. Biopsy-proven acute rejections were recorded during the initial hospital stay as well as during the follow-up period. Additionally, the dose of steroids at the time of discharge, initial graft function and number of dialysis sessions after transplant were recorded.

Statistical methods

Baseline characteristics are presented for all 405 patients. Continuous variables are reported as mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables are presented as frequencies and percentages.

The primary outcome (occurrence of any complication) was analyzed using a mixed effects logistic regression model adjusting for the clustered structure induced by the different surgeons. Sex, BMI, DM, LD vs. DBD, previous transplants, dialysis post-transplantation, anticoagulation (prophylactic aspirin (100mg/d) vs. other anticoagulation), allograft rejection within the primary hospital stay, steroids \geq 10mg/d prednisone by discharge, and the two-way interaction of immunosuppressive groups and age were considered as independent variables.

Secondary outcomes comprised complications and dialysis post-KTx, severe complications (Clavien \geq III), bleeding, wound healing disorders, and lymphoceles, as well as ureter complications, and were analyzed using logistic regression or mixed effects logistic regression, as appropriate. Independent variables consisted of a medical relevant subset of the independent variables from the primary model⁸. Odds ratios with 95%-confidence intervals (CI) are presented. To quantify the extent to which the variation in the individual probability for complications was explained by surgeons, the surgeon-specific median odds ratio (MOR) adjusted for further risk factors was determined⁹. A MOR equal to one indicates no variance at

the surgeon level. Moreover, the influence of age, diabetes, DBD vs. LD, more than one dialysis post-KTx and surgical complications on the duration of the hospital stay were analyzed using a negative binomial regression model. Incidence rate ratios with 95%-CI are presented.

All models present available case analyses. A two-tailed p-value <0.05 was considered to be statistically significant. All analyses were performed using STATA 13 (StataCorp 2013).

Results:

Patients:

The mean age of the 405 patients was 53±15 years. 28% were older than 65 years. More male patients (64%) were transplanted. The mean BMI was 25±4 kg/m². 52 patients (13%) were obese, with a BMI >30. 79 patients (20%) were diabetic including new onset diabetes post transplantation (NODAT). 119 (29%) patients were receiving any type of anticoagulation at the time of admission due to cardiac or vascular reasons. 132 (33%) patients received a living donor transplant, including 24 ABOi transplants. 83 (21%) patients had had previous transplants, among which 14 patients had undergone two or more kidney transplants, indicating an operation through the same incision. 71 patients (18%) required one and 63 (16%) more than one dialysis post-transplant. 9 (2%) grafts did not gain function.

Immunosuppression:

The majority of our patients (308 (76%)) received a triple drug therapy consisting of CNI, anti-proliferative drugs (MPA or mTOR inhibitors) and steroids, with or without IL2-R Ab (Basiliximab, Novartis, Switzerland) induction. 266 of them were treated with MPA (group 1) and 42 with mTOR inhibitors (group 2). 40 patients received anti-thymocyte globuline (ATG) induction therapy (group 3) and 40 patients received intense immunosuppression including PP or IA and induction with ATG and/or Rituximab (MabThera®, Roche, Switzerland) (group 4). The characteristics of all patients and stratified by different immunosuppressive groups are summarized in Tab 2. Due to the immunological risk stratification, more patients with previous transplants are found in groups 3 and 4. Since all ABOi transplants are included in group 4, the amount of living donation in this group is higher compared to other groups.

Kidney function:

71 (18%) of patients required one or more dialysis treatments post-transplantation. Delayed graft function (DGF), defined as more than one dialysis post OP, was recorded in 63 patients (16%), whereas 9 patients (2%) were discharged without a functioning graft.

Surgical complications:

Surgical complications occurred in 123/405 patients (30%). 60 patients (15%) suffered from at least one complication requiring re-operation (Clavien grade ≥IIIb). If more than one complication was evident in a patient, the most severe event determined the classification used. Detailed information about the most common complications and their classification is given in Tab. 3.

With 35 events (9% of patients), wound healing disorders were the most common complication. Most of them were mild (Clavien grade I), but in 10 cases (3%) of fascial hernia, surgical repair was required.

Lymphoceles were found in 33 patients (8%). In 15 of cases (4%), the lymphocele was the reason for surgical revision.

Ureter complications were present in 31 cases (8%). Nearly all cases needed intervention (stenting) or surgical revision (n=15; 4%).

Bleeding was evident in 29 patients (7%). In 10 cases, only blood transfusions were required, but surgical revision was needed in 13 cases (3%).

Seven patients (2%) were revised due to suspected anastomotic problems of the kidney. This was not confirmed in three patients, whereas 4 patients (1%) suffered impaired graft perfusion due to surgical problems. Two of them lost their graft, despite revision. Due to the low incidence of this event, no risk analysis was performed.

Surgical complications and rate of revision required are summarized in Tab. 4.

Risk factors for surgical complications:

Gender, diabetes and post-transplant dialysis were risk factors for surgical complications. The chance for complications was two times higher in male recipients (95%-CI [1.1;3.3]; p=0.02), 2.6 times higher for patients with diabetes (95%-CI [1.3;5.1]; p=0.005) and 3.3 times higher with postoperative dialysis (95%-CI [1.7;6.2]; p<0.001). Neither a BMI >30, LD vs. DBD, anticoagulation at time of transplant, the presence of rejection, nor the dose of steroids at time of discharge had a statistically significant impact on the overall complication rate.

There was a significant interaction between the age of the recipient and the intensity of IS (p=0.027). While the chance of complications decreases per age year by 3% with standard IS (group 1), it increases with intense IS (group 4) by 8% per age year gained (Tab. 5).

For moderate and severe complications (grade \geq III), DM at the time of transplant and dialysis post-transplantation were significant risk factors. Diabetes increased the chance by 2.5 times (95%-CI [1.1;5.3]; p=0.023). In patients with post-operative dialysis due to DGF, the chance of Clavien III and IV complications was 4.9 times higher (95%-CI [2.5;9.6]; p<0.001) compared to patients with primary kidney function. Moreover, there was a significant cluster effect induced by the surgeon performing the operation (p=0.013). The MOR was 1.5, indicating a 50% higher chance for surgical complications between two randomly selected patients with identical risk factors who were treated by different surgeons (Tab. 6).

Risk factors for wound healing:

Wound healing complications were the most common complications in our patients. BMI, DM, operation through the same incision and the IS groups were analyzed as potential risk factors. IS groups 3 and 4 were considered a higher immunological risk group. Diabetes was a significant risk factor for wound healing disorders (OR=2.7, 95%-CI [1.2;5.9]; p=0.018) and while BMI >30 increased the chance for wound healing problems (2.4 times), it was not a significant predictor (p=0.055). There was no difference between the IS groups 1 and 2 (MPA vs. mTOR inhibitor), but intensified IS (groups 3 and 4) significantly increased the chance for wound healing disorders in comparison to group 1 (OR=2.7, 95%-CI [1.2;6.3]; p=0.021).

Risk factors for lymphoceles:

There was no impact of diabetes, dialysis, the type of transplant (DBD vs. LD), retransplantation through the same incision or any of the immunosuppressive regimens on the occurrence of lymphoceles. There was a

tendency to more lymphoceles in obese patients, but this did not reach statistical significance ($p=0.061$). There was also no significant impact of the different surgeons performing the transplant ($p=0.093$). The latter may be due to a uniform surgical approach to the iliac vessels.

Risk factors for ureter complications:

Neither DM, the type of transplant (DBD vs. LD), nor the IS regimen had an impact on ureter complications. However, there was a significant cluster effect induced by the surgeons ($p=0.02$). The MOR was 1.8, indicating an 80% higher chance for ureter complications between two randomly selected patients with identical risk factors operated on by different surgeons (Tab.6).

Risk factors for bleeding:

We identified incision through the same wound (third or subsequent KTx) and anticoagulation with drugs other than aspirin as risk factors for postoperative bleeding. While the chance of bleeding was increased 4.9-fold in patients with a re-transplantation through the same incision (95%-CI [1.2;21.0]; $p=0.032$), it was increased 14.5-fold in patients with non-aspirin anticoagulation e.g. on phenprocoumon, heparin i.v. or clopidogrel (95%-CI [5.3;40.0]; $p<0.001$). Prophylactic aspirin itself did not significantly increase the chance of bleeding, nor did any of the immunosuppressive regimens used or dialysis post-operation.

Impact of surgical complications on hospital stay:

Mean hospital stay of all patients was 18 days post-transplantation (median 14 days). The occurrence of complications prolonged hospitalization by 45% (95%-CI [32;59]; $p<0.001$; 7 days longer at mean). Patients with DGF (more than one dialysis) had to remain in hospital 46% longer (95%-CI [30;64]; $p<0.001$; 7 days longer at mean). Patients receiving living donation were discharged 12% earlier compared to the mean hospital stay of patients without living donation (2 days earlier at mean). Neither diabetes nor the age of the recipient had an impact on the duration of hospitalization.

Discussion:

Renal transplantation is a safe and effective treatment for end stage renal disease. The 1-year patient survival in Germany is >95% and graft survival >90% (Aqua Benchmark Report 2012; <https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/nierentransplantation.html>).

The same favorable results were achieved worldwide. Surgical techniques have been established for decades, but the changing population of transplant recipients has resulted in new challenges for perioperative treatment. In the Eurotransplant (ET) region and especially in Germany, most patients on the waiting list for a DBD transplant are on dialysis for more than 5 years (www.eurotransplant.nl, annual report 2012) and the number of patients >65 years of age increases. While in 2001 9.5% of transplant patients in the US are aged 65 years and over, this population reaches 18.4% of transplant patients in 2011 (OPTN&SRTR Annual Data Report 2011, http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/01_kidney_12.pdf). In the ET region, 27.4% of patients were over 65 years of age. 20% of organs were allocated in the ET Senior Program (ESP) with a corresponding donor age of >65 years. In our study, 28% of patients were older than 65, nearly 1/3 of patients received anticoagulation for cardiac or vascular reasons and 20% of patients were diabetic.

Besides a higher percentage of elderly patients, the number of patients with previous transplants has also increased. Re-transplants have reached nearly 20% and the number of ABOi living donations currently accounts for 17.3% of all living donor transplants in ET. In this study, we included 21% of patients with previous transplants and also 24 ABOi transplants. Not only patient demographics but also time on dialysis differs between ET compared to other countries, and immunosuppressive regimens are also different. More than three quarters of all patients in Germany were treated with IL2-R Ab induction therapy (78.3%) and only 22% with T-cell depleting agents (Aqua Benchmark Report 2012;

<https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/nierentransplantation.html>). Most patients received CNi and a potent anti-proliferative drug. In 95.3% of German patients, MPA is used according to the Aqua Benchmark Report 2012. This is quite different from the US, where nearly 60% of patients have been reported to be treated with T-cell depleting agents and only 20% with IL2-R Ab (OPTN&SRTR Annual Data Report 2011). Our center did not differ from other German centers regarding induction treatment, but to our knowledge we are the only ones reporting on a larger number of patients with *de novo* m-TOR based IS (group 2).

Due to a standardized risk stratification protocol, we were able to include nearly all patients in four defined immunosuppressive treatment groups. This is a unique feature of this study, since we were able to compare two groups of patients with standard IS (groups 1 and 2), but different anti-proliferative drugs and two groups with more intense IS (groups 3 and 4). In particular, data on surgical complications in patients with intense IS including PP or IA and T- or B-cell depleting induction therapy are rare. To our knowledge, we are the first to show that intense IS may result in a higher risk of surgical complications, especially in older patients.

While most studies focus on single aspects like urological complications or wound healing 3, 4, 10-13, we were able to analyze risk factors for all common surgical complications, taking into account the different demographics and IS treatments of the patients. By including the different surgeons as a random variable we moreover adjusted for the effects of the surgeon performing a transplant.

Our study leads us to several clinically relevant assumptions:

The Dindo-Clavien classification seems to be useful in patients after kidney transplantation. Unfortunately, most datasets focus on severe complications only, which are defined as the need for re-operation. This corresponds to Clavien grade IIIb and upwards complications in our study. The German quality report collects data from the first hospital stay only, reporting a rate of severe complications of 18% (Aqua Benchmark Report 2012;

<https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/nierentransplantation.html>).

However, this time period is insufficient, since most lymphoceles and several urinary problems become evident after patients discharge. In our study, 15% of patients experienced complications >grade IIIb within 3 months, which is a time period that covers most surgical complications. The overall complication rate after KTx given by other authors is comparable to that of our study 14-16, but studies do not always use a validated classification for complications like modified Dindo-Clavien classification used here. Two studies are available in renal transplant patients using this classification^{17, 18}. The larger study of

Barba et al., with 419 patients transplanted between 1994 and 2010, focused on the impact of different standard IS regimens. It has to be kept in mind that over such a long time period, the doses and trough levels of CNI will have changed extensively, and that the study also included a significant number of patients on azathioprine but only a few on mTOR inhibitor-based therapies. Our study included patients transplanted between 2007 and 2012 using four modern IS regimens defined through immunological risk stratification and patient co-morbidities. The majority of our patients were treated with cyclosporine A (CyA, trough level 100-150ng/ml) and MPA.

Furthermore, we included a relevant significant number of patients on low dose CNI (CyA trough level 75-120ng/ml) and *de novo* mTOR inhibitors with trough levels of 3-8ng/ml. None of the available studies have focused on high immunological risk patients. We were able to show that the chance for surgical complications increases in older patients with intense IS, while it decreases with standard IS and intense IS has a negative impact on wound healing. We did not demonstrate a difference regarding surgical complications in general, wound healing disorders or lymphoceles in patients with mTOR inhibitors.

Several authors describe the impact of immunosuppression, especially of anti-proliferative drugs, on wound healing and/or lymphoceles 3, 4, 6, 19-21. In our study, the rate of wound complications was low (9%). It was impaired with more intense IS and DM. This is in accordance with previous data identifying desensitization as a risk factor 11 and to data showing no impact of mTOR inhibitors compared to MPA on wound healing complications when used in low doses 4, 22, 23. Nevertheless, some studies have recommended not using mTOR inhibitors in obese patients 24.

We were not able to demonstrate a significant impact of BMI ($p=0.055$) on wound healing or lymphoceles ($p=0.061$). The reason for this might be that 1) the number of patients with complications and obesity was too small to demonstrate significant results; and 2) most data on obesity and wound healing disorders come from the US, where patients are more likely to be obese 11. Since the mean BMI in our mTOR group 2 was a little higher compared to group 1, BMI was not a selection criterion for the use of mTOR inhibitors in our daily practice.

In some studies, lymphoceles are summarized with wound complications, suggesting a negative impact of mTOR inhibitors, but most studies report a small number of patients only 12, 17. In the study by Roine et al.22, patient characteristics were comparable with our study, but whether patients were switched to mTOR inhibitors due to adverse events (e.g. rejection) or treated *de novo* is not clearly described. This might be of importance, because of the known negative impact of steroids (commonly used for rejection treatment) on wound healing 25. We excluded patients from the analysis who had switched from MPA to mTOR or vice versa during the initial hospitalization. We also excluded patients with additional induction therapy or PP/IA and found no difference regarding the occurrence of lymphoceles between the groups receiving a standard triple drug therapy.

Urological complications were not found to be influenced by IS or the type of donation, but were affected by the surgeon performing the transplant. Urologic complications after KTx are the most severe complications, since nearly all cases require intervention or re-operation. Several studies have analyzed the

impact of different surgical techniques on urological complications, with some pointing to the impact of the individual surgeon 10, 13, 14, 16, 26-28. In our study, kidney transplantation was always performed or supervised by experienced consultants or senior staff members with a low complication rate of 8% for all urological complications within the first three months and a 4% re-operation rate. The standard technique was extravesical anastomosis (Lich-Gregoire technique), without routine stenting of the ureter. We could not identify diabetes, type of donation or different immunosuppressive regimens as significant risk factors for a ureter complication. There were significant differences between the individual surgeons performing the transplant, resulting in an 80% higher chance for ureter complications between two randomly selected patients with identical risk factors operated on by different surgeons. We conclude that the ureter anastomosis is the "Achilles' heel" of surgical training in kidney transplantation. A re-operation rate of 4% due to ureter complications is very low in our cohort. As mentioned, ureter-stents were not routinely used. This might question the suggestion of other authors about the importance of ureter-stenting 29. In our opinion, ureter complications remain primarily as a matter of surgical skills.

Prophylactic aspirin did not lead to bleeding complications after KTx. Bleeding was a rare event in our study population (7%) compared to the results of others 30. Very few data are available on the effect of perioperative anticoagulation on bleeding complications. One study found antiplatelet drugs to be a risk factor for bleeding, but in this study, patients with other anticoagulations were excluded 30. The authors also identified DGF as a risk factor for bleeding which was not confirmed by our data. We identify two significant risk factors for postoperative bleeding: patients with a third or subsequent KTx had a five-fold higher chance for bleeding due to operation through the same incision. Patients having anticoagulation other than aspirin as a home medication had a 14-fold increased chance for bleeding. Aspirin itself in a prophylactic dose (usually 100mg/day) had no significant impact on bleeding neither had the choice of IS. While the use of prophylactic aspirin in cases of kidney transplantation seems not to be critical, patients needing other anticoagulation should be treated with care.

The limitation of this study is the retrospective single center design. This might lead to an underestimation of less severe complications which were not mentioned in the charts. Despite the short study period of 5 years, we were able to include a high number of patients. This enabled us to distinguish four well-defined IS groups and analyze their influence on the surgical complications under consideration of the most relevant risk factors. Due to the limited number of events, it was not possible to include all risk factors or combinations of all types of complications.

In summary, we demonstrated that the Dindo-Clavien classification is a useful tool to describe surgical complications after KTx, even if applied retrospectively. The patient collective analyzed includes several high risk patients, but the number of complications recorded is comparable to that of other reports. By adjusting our analysis for patients-related factors like sex, diabetes or age, we were able to detect clinically relevant risk factors for mild and severe surgical complications. For the latter, this included the performance of the individual surgeon. Patient-derived risk factors like diabetes, high BMI and the need for anticoagulation, e.g. for cardiac reasons,

increases among the aging population of dialysis and transplant candidates. The need for post-operative dialysis may also increase due to older and more marginal organs being accepted for transplantation. These donor- and recipient-related risk factors cannot easily be changed in the actual system of organ allocation as they are caused by organ shortage and increasing waiting times on dialysis. By accepting more highly sensitized patients or performing ABOi transplants, a higher risk of complications should be taken into account, especially in the elderly. The decision to use mTOR inhibitors or MPA *de novo* should not be driven by the fear of wound healing disorders but should be based on the medical needs of the recipient. Patients with more complex medical conditions are a surgical challenge and require an optimized interdisciplinary management after KTx, which underlines the need for a structured education in transplant medicine, intelligent quality control and self-reflection.

References

1. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 77(2):275-80.
2. Humar A, Ramcharan T, Denny R, et al. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001; 72(12):1920-3.
3. Lopau K, Syamken K, Rubenwolf P, et al. Impact of mycophenolate mofetil on wound complications and lymphoceles after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33(1):52-9.
4. Albano L, Berthoux F, Moal MC, et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by *de novo* everolimus. *Transplantation* 2009; 88(1):69-76.
5. Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, et al. Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49(2):387-9.
6. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidneytransplant recipients. *Transplantation* 2003; 76(12):1729-34.
7. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
8. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007; 165(6):710-8.
9. Larsen K, Merlo J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol* 2005; 161(1):81-8.
10. Ameer A, Aljiffry M, Jamal M, et al. Complications of ureterovesical anastomosis in adult renal transplantation: comparison of the Lich-Gregoire and the Taguchi techniques. *Ann Transplant* 2011; 16(3):82-7.
11. Kuo JH, Wong MS, Perez RV, et al. Renal transplant wound complications in the modern era of obesity. *J Surg Res* 2012; 173(2):216-23.
12. Roine E, Bjork IT, Oyen O. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *TransplantProc* 2010; 42(7):2542-6.

13. Slagt IK, Klop KW, Ijzermans JN, et al. Intravesical versus extravesical ureteroneocystostomy in kidney transplantation: a systematic review and metaanalysis. *Transplantation* 2012; 94(12):1179-84.
14. Cash H, Slowinski T, Buechler A, et al. Impact of surgeon experience on complication rates and functional outcomes of 484 deceased donor renal transplants: a single-centre retrospective study. *BJU Int* 2012; 110(8 Pt B):E368-73.
15. Eufrazio P, Parada B, Moreira P, et al. Surgical complications in 2000 renal transplants. *Transplant Proc* 2011; 43(1):142-4.
16. Seow YY, Alkari B, Dyer P, et al. Cold ischemia time, surgeon, time of day, and surgical complications. *Transplantation* 2004; 77(9):1386-9.
17. Barba J, Algarra R, Romero L, et al. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation. *Scand J Urol* 2013; 47(1):63-71.
18. Pillot P, Bardonnaud N, Lillaz J, et al. Risk factors for surgical complications after renal transplantation and impact on patient and graft survival. *Transplant Proc* 2012; 44(9):2803-8.
19. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011; 11(8):1633-44.
20. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000; 356(9225):194-202.
21. Vitko S, Wlodarczyk Z, Kyllonen L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am J Transplant* 2006; 6(3):531-8.
22. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005; 80(2):244-52.
23. Tedesco Silva H, Jr., Cibrik D, Johnston T, et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10(6):1401-13.
24. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of Mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. *Transplantation* 2012; 94(6):547-61.
25. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care* 1998; 11(6):277-85.
26. Raman A, Lam S, Vasilaras A, et al. Influence of ureteric anastomosis technique on urological complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(4):1622-4.
27. Thomas M, Rentsch M, Drefs M, et al. Impact of surgical training and surgeon's experience on early outcome in kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(4):581-5.
28. Whang M, Yballe M, Geffner S, et al. Urologic complications in more than 2500 kidney transplantations performed at the Saint Barnabas healthcare system. *Transplant Proc* 2011; 43(5):1619-22.
29. Georgiev P, Boni C, Dahm F, et al. Routine stenting reduces urologic complications as compared with stenting "on demand" in adult kidney transplantation. *Urology* 2007; 70(5):893-7.

30. Hernandez D, Rufino M, Armas S, et al. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10):2908-15.

Tables

Group 1	MPA standard	CNI + <u>MPA</u> ± IL2-R Ab ± steroids
Group 2	mTOR inhibitor standard	CNI + <u>mTOR inhibitor</u> ± IL2-R Ab ± steroids
Group 3	ATG induction	CNI + MPA or mTOR inhibitor + <u>ATG</u> ± IL2-R Ab ± steroids
Group 4	intense IS	CNI + MPA or mTOR inhibitor + <u>ATG or Rituximab</u> + <u>PP/IA</u> ± IL2-R Ab ± Steroides
other		e.g. Jak3 inhibitor, AZA or Rituximab without PP/IA

Tab. 1: Immunosuppressive groups according to immunological risk stratification. (CNI= calcinurine inhibitors, MPA= mycophenolic acid), PP= plasmapheresis, IA= immuneoadsorption, ATG=anti thymocyte globulin)

	all (n=405)	Group1 (n=266)	Group 2 (n=42)	Group 3 (n=40)	Group 4 (n=40)	other (n=17)
Age (years, mean ± SD)	53 ± 15	53 ± 15	58 ± 15	55 ± 14	47 ± 14	47 ± 14
Pat. older than 65, n (%)	114 (28)	80 (30)	16 (38)	14 (35)	3 (8)	1 (6)
Male, n (%)	260 (64)	170 (64)	27 (64)	28 (70)	25 (63)	10 (59)
BMI (mean ± SD)	25 ± 4	25 ± 4	26 ± 4	25 ± 5	24 ± 4	25 ± 5
BMI >30, n (%)	52 (13)	33 (12)	6 (14)	7 (18)	3 (8)	3 (18)
Pat. with DM (including NODAT) , n (%)	79 (20)	54 (20)	6 (14)	10 (25)	7 (18)	2 (12)
living donation, n (%)	132 (33)	74 (28)	14 (33)	6 (15)	30 (75)	8 (47)
ABOi, n (%)	24 (6)	0	0	0	24 (60)	0
Previous transplants, n (%)	83 (21)	30 (11)	9 (21)	19 (48)	21 (53)	4 (24)
>2 prev. Tx, n (%)	14 (4)	3 (1)	0	7 (18)	4 (10)	0
postOP dialysis, n (%)	71 (18)	40 (15)	4 (10)	14 (35)	9 (23)	4 (24)
surgical complications, n (%)	123 (30)	70 (26)	13 (31)	16 (40)	17 (43)	7 (41)
acute rejection, n (%)	59 (15)	33 (12)	5 (12)	5 (13)	11 (28)	5 (29)
steroides ≥ 10mg at discharge, n (%)	237 (59)	178 (70)	9 (21)	21 (53)	19 (48)	10 (59)

Tab. 2: Characteristics of all patients and patients in the different IS groups.

Grade	Number of patients with complications, n (%)	Type of complications (e.g. most common)
I	39 (10)	secondary wound healing, haematoma without treatment, lymphocele treated conservatively
II	12 (3)	haematoma with need of blood transfusion
IIIa	12 (3)	ureter stenting
IIIb	57 (14)	operative revision: ureter complications, lymphoceles, fascia dehiscence, bleeding
IV	3 (1)	sepsis, sigma perforation, severe bleeding

Tab. 3 Classification of surgical complications modified according to Dindo-Clavien

Complication*	Total number, n (%)	Reoperations (Grade IIIb) number, n (%)
Wound healing problems -Fascial dehiscence	35 (9)	10 (3)
Lymphoceles	33 (8)	15 (4)
Ureter complications	31 (8)	15 (4)
Bleeding	29 (7)	13 (3)
Anastomotic problems	4 (1)	4 (1)

Tab. 4: Most common surgical complications after kidney transplantation. Left column: all complications, right column: only complications requiring reoperation. (* more than one complication per patient possible.)

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
Male gender	1.92	0.53	2.36	0.018	1.12	3.32
BMI > 30	1.83	0.68	1.6	0.109	0.88	3.81
DM	2.60	0.89	2.79	0.005	1.33	5.07
LD vs. DBD	1.07	0.32	0.22	0.826	0.59	1.92
≥ 2. NTX	2.00	1.34	1.03	0.302	0.54	7.44
posttransplant dialysis	3.27	1.08	3.59	0.000	1.71	6.23
anticoagulation				0.309		
prophylactic aspirin only	0.93	0.33	-0.2	0.838	0.47	1.85
other than aspirin*	1.86	0.81	1.43	0.152	0.80	4.37
acute rejection	0.62	0.24	-1.24	0.215	0.29	1.32
steroides ≥ 10mg	1.03	0.28	0.1	0.920	0.60	1.76
IS and age				0.027		
Age and IS group 1	0.97	0.01	-2.28	0.023	0.95	1.00
Age and IS group 4	1.08	0.04	2.2	0.028	1.01	1.16

Tab. 5: Risk factors for surgical complications (* e.g. Clopidogrel, Phenprocoumon, Heparin). Male gender, DM and the postoperative need for dialysis were significant risk factors ($p < 0.05$) for surgical complications. There was a significant interaction of age and IS groups regarding surgical complications.

Complication	MOR	p=
all complications ≥ grade III	1.5	0.013
Lymphocele	-	n.s.
Ureter complications	1.8	0.02

Tab. 6: Impact of surgical performance on complications after KTx. (MOR= median odds ratio; n.s.= not significant)

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gehört meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Martina Koch für die Überlassung des interessanten Themas und die vorbildliche Unterstützung bis ins Detail bei der Verfassung der Dissertation.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Björn Nashan der mir die Möglichkeit gegeben hat eine Promotion in der Klinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie durchzuführen.

Vielen Dank an Frau Dr. rer. medic. Anna Drabik für die hochqualifizierte Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ein weiteres Dankeschön gebührt Dr. med. Florian Ewald für die freundliche Unterstützung bei den sprachlichen Korrekturen und Verfeinerungen.

Abschließend möchte ich meinen Eltern Stavroula und Spyridon Kantas danken, welche mir ermöglicht haben zu studieren.

10. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: