

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. med. A. C. Muntau

Etablierung eines multi-zentrischen web-basierten Registers von Patienten nach pädiatrischer Nierentransplantation in Hamburg

Dissertation

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

vorgelegt von:

Florian Christoph Thiel
aus Bochum

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.06.2015**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof.Dr.Markus Kemper

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof.Dr.Sebastian Debus

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG:	5-23
1.1. CERTAIN-Registry.....	5
1.2. Pädiatrische Nierentransplantation:	
1.2.1 Geschichte der (pädiatrischen) Nierentransplantation.....	6
1.2.2 Häufigkeit der Nierentransplantation - Dialysezentren in Deutschland.....	9
1.2.3 Indikation - Erkrankungen - Niereninsuffizienz.....	9
1.2.4 Vorbereitung - Listung - Allokationsverfahren - Wartezeit.....	11
1.2.5 Verstorbenenspende - Lebendspende - präemptive Nierentransplantation.....	13
1.2.6 Operation - Besonderheiten bei Kindern.....	15
1.2.7 Postoperativer Verlauf - Immunsuppression.....	17
1.2.8 Komplikationen - Abstoßung - Donorspezifische Antikörper.....	19
1.2.9 Infektionen - Malignome - PTLD.....	21
1.2.10 Problemfelder - Prognose.....	23
1.3. Hypothese.....	23
2. Material und Methoden:	24-33
2.1. Registerdesign und -architektur	
2.1.1 Register - Studien - Analysen.....	24
2.1.2 CERTAIN - Verantwortlichkeiten - Datenfluss - Auswertungsanträge.....	24
2.1.3 Visiten - Ablauf - Unterschiede - Inhalte.....	27
2.2. Patientenkollektiv - Patientenzahl	
2.2.1 Patientenkollektiv - Grunderkrankungen.....	32
2.2.2 Voraussetzungen - Nachsorge - Transfer.....	32
2.2.3 Ethikantrag.....	33
3. Ergebnisse:	34-45
3.1 Teilnehmende Nutzer und Zentren - Überblick Datenstatus.....	34
3.2 Datenlage nach Transplantationszeitpunkt.....	36
3.3 Aktueller Stand 2014 aller teilnehmenden Zentren und Hamburg.....	38
3.4 Auswertungen der Visiten bei einzelnen Patienten - Möglichkeiten.....	39
3.5 Darstellungsmöglichkeiten anhand zweier Beispielpatienten.....	40

4. Conclusions:	46-60
4.1. CERTAIN - NAPRTCS.....	46
4.2 Patientenzahlen der Hamburger Kohorte - Visiten(-inhalte).....	47
4.3 Dateneingabe - Dokumentationsarten - Datenqualität.....	48
4.4 Modifikationen - Eurotransplant.....	49
4.5 Optionen - Darstellungsmöglichkeiten.....	50
4.6 Studien und Analysen mit dem Forschungsnetzwerk CERTAIN.....	52-60
4.6.1 CMV-Study.....	52
4.6.2 Everolimus-Study.....	56
4.6.3 Vaccination-Study Analysis Plan.....	58
5. Zusammenfassung	61
6. Abkürzungsverzeichnis	63
7. Literaturverzeichnis	64
8. Lebenslauf	66
9. Anhang	68
10. Eidesstattliche Versicherung	70

Danksagung

1. Einleitung:

1.1. CERTAIN Registry (Central European Pediatric Renal Transplant Initiative)

Die Weiterentwicklung der pädiatrischen Transplantation im Sinne Evidenzbasierter Medizin ist wie auch in anderen Bereichen der Medizin nur mit aussagekräftigen Studien und großen Patientenzahlen möglich.

Im europäischen deutschsprachigen Raum gab es bisher kein Register zur Erfassung von Verlaufsdaten nach pädiatrischer Nierentransplantation.

Der Arbeitskreis „Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter“ ist daher von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) beauftragt worden, ein solches Register zu entwickeln. Das web-basierte Register soll durch eine möglichst vollständige Erfassung der klinischen Daten aller in pädiatrischen Transplantationszentren nierentransplantierte Patienten wissenschaftliche Auswertungen sowie die Qualitätskontrolle unterstützen und erleichtern.

Im Vergleich mit der Art der Dokumentation aus anderen Ländern oder Kontinenten wie Nordamerika (z.B. NAPRTCS – North American Pediatric Renal Trials) können Aussagen über die klinischen Daten nicht oder teils nur äußerst schwer an einem Zentrum erhoben werden. Aufgrund der zum Teil relativ niedrigen Patientenzahlen der Pädiatrischen Nierentransplantation an den einzelnen (deutschen/mitteleuropäischen) Transplantationszentren kann es nur zentrumsübergreifend mit einem zentralen Register möglich sein, signifikante bzw. belastbare Aussagen über das follow-up der Patienten und das Outcome nach einer pädiatrischen Nierentransplantation zu machen.

1.2. Pädiatrische Nierentransplantation

1.2.1 Geschichte der (pädiatrischen) Nierentransplantation und Definitionen:

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation erfolgte 1954 durch den Chirurgen J.Murray in Boston am Peter Bent Brigham Hospital an eineiigen Zwillingen. Aber bis dahin gibt es einige bemerkenswerte Berichte über Forschungsergebnisse und Experimente.

Über eine erste erfolgreiche tierexperimentelle Nierentransplantation wird 1902 aus Wien berichtet ¹ - hier wird beschrieben, wie im Rahmen von sogenannten Autotransplantationen (Entnahme von Organen und Verpflanzung an eine andere Stelle des selben Körpers) Nieren von ihrer normalen Position an die Halsgefäße der Tiere transplantiert wurden und so für eine kurze Zeit ein Harnfluss erzielt werden konnte.

Aus dem gleichen Jahr gibt es Berichte, dass Nieren von einer Hunderasse auf eine andere verpflanzt wurden, kurze Zeit später erfolgten Transplantationen einer Niere eines Hundes in den Körper einer Ziege – auch in diesen Fällen konnte ein kurzzeitiger Erfolg verzeichnet werden.

Eine wichtige, auch heute noch fast aktuelle Entwicklung ergab sich bereits um 1901.

Die Technik der Gefäßanastomosen wurde durch A. Carrel aus Lyon verbessert, diese Art der chirurgischen Gefäßverbindungen wird z.T. noch immer verwendet, in der Zeit zuvor wurden Magnesiumröhrchen als „innere Gefäßstützen“ benutzt.

Der Mediziner erhielt für seine Entwicklungen und Neuerungen rund um Transplantationen und Gefäßchirurgie 1912 einen Nobelpreis, er behauptete als einer der ersten, dass Allotransplantationen (Transplantationen von Organen eines genetisch nicht identischen Spenders derselben Art) im Gegensatz zu Autotransplantationen zumeist nach nur sehr kurzer Zeit scheitern würden.

Die ersten Transplantationen am Menschen wurden 1906 von Mathieu Jaboulay (ein Lehrer des o.g. A. Carrel) durchgeführt ¹, wobei die Nieren von einem Schwein und einer Ziege in die Ellenbeuge von zwei Patientinnen verpflanzt wurden, auch hier ergab sich eine Nierenfunktion nur für wenige Stunden. Diese Art der Transplantationen wird als

Xenotransplantation bezeichnet - die Übertragung von Organen oder Zellen/Zellverbänden zwischen verschiedenen Spezies.

Schließlich wird um 1910 von Ernst Unger die Verpflanzung der Niere eines totgeborenen Kindes in einen Affen berichtet. Hier stellte sich ebenfalls kein wegweisender Erfolg in Form einer guten und beständigen Organfunktion ein, anhand der Obduktion konnte jedoch die Gefäßanastomose als Ursache ausgeschlossen werden. Der Forscher schlussfolgerte, dass ein biochemisches Hindernis zwischen Affe und Mensch bestehen müßte, welches die Transplantation verhindert. ¹

In den folgenden Jahren ergaben sich in der Transplantationsforschung einige wesentliche neue Aspekte: es wurde so zum Beispiel von A. Avramovici ¹ die Konservierung des Transplantates durch Kälte beschrieben (1924).

Binahe zeitgleich wurde bei mehrfachen homologen Hauttransplantation die Entstehung von spezifischen, gegen den Spender gerichteten Antikörper postuliert (Williamson, 1922).

Nach 1945 ergaben sich die ersten wirklich bahnbrechenden Innovationen in der Nierentransplantation: Landsteiner, Hume und Hufnagel transplantierten in Boston einer Patientin mit akuter Niereninsuffizienz nach septischem Schock eine Leichenniere an die antekubitalen Gefäße. Zwar funktionierte die Niere ebenfalls nur kurze Zeit (inzwischen aber sogar mehrere Tage), jedoch erholte sich die Eigenniere und die Patientin konnte so quasi gerettet werden. Die heute üblichen Möglichkeiten der Dialyse gab es damals noch nicht ¹.

In den folgenden Jahren wurde die Forschung bezüglich der Pathogenese der Abstoßungsreaktionen vorangetrieben - mit zunehmender Gewissheit wurden immunologische Mechanismen als Ursache der Abstoßungen angenommen, erste Versuche der Immunmodulation mit ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und Kortison blieben aber erfolglos.

Schließlich erfolgte die erste erfolgreiche Nierentransplantation mit Langzeiterfolg am 23.12.1954 in Boston (Peter Bent Brigham Hospital) an Zwillingen durch ein Team um den Chirurgen Joseph Murray. Es war eine Lebendspende des eineiigen Zwillinges Ronald Herrick an seinen Bruder Richard ¹.

Zuvor wurden ausgiebige Blutgruppentests, gegenseitige Hauttransplantationen und histologische Untersuchungen durchgeführt, um sicher zu sein, dass es sich bei Spender und Empfänger wirklich um eineiige Zwillinge handelte. Der transplantierte Patient überlebte 9 Jahre mit normaler Nierenfunktion und ohne Immunsuppression, bevor er an einem Herzinfarkt verstarb. Der Spender lebt heute noch ohne Einschränkungen und wird immer wieder zu Transplantationskongressen eingeladen.

Weitere für die Nierentransplantation wichtige Forschungsergebnisse ¹:

- 1959-62 Strahlentherapie (Ganzkörper- und zusätzlich Milzbestrahlung) als Immunsuppression (Boston und Paris)
- 1960 Wirksamkeit von Mercaptopurin (ein Antimetabolit, mit dem früher die Antikörperantwort bei Albumininjektionen an speziesfremden Versuchstieren unterdrückt wurde) beim Hund (Calne)
- 1962 erstmalige Verwendung der Gewebetypisierung für die Spender- bzw. Empfängerauswahl vor Transplantationen
- 1966 Ermöglichung dauerhafter Hämodialyse - somit ist die Nierentransplantation ein weitgehend elektiver Eingriff geworden.
- 1965 Einführung der Kälteperfusion des Spenderorganes zur Organprotektion mit z.B. Ringerlactat
- 1967 Gründung der Organisation Eurotransplant in Holland
- 1978 erste Anwendung von Ciclosporin in der Immunsuppression
- 1990 erste Verwendung von FK506 (Immunsuppressivum - Calcineurininhibitor) bei Nierentransplantationen
- seit 2000/2005 klinische Studien über Sirolimus und Everolimus als immunsuppressive Medikamente

1.2.2 Häufigkeit der pädiatrischen Nierentransplantation - Dialysezentren:

Weltweit werden pro Jahr etwa 3000 Kinder nierentransplantiert. In Nordamerika und Europa sind es jeweils ungefähr 1000 pro Jahr, in Asien 500 Kinder.

In Deutschland wurden in den letzten Jahren etwa 80-120 pädiatrische Patienten pro Jahr einer Nierentransplantation zugeführt², davon ungefähr 10% in Hamburg.

Es gibt in Deutschland an 16 Kliniken Zentren für pädiatrische Nierentransplantation, von insgesamt 18 vorhandenen Zentren für Pädiatrische Nephrologie.

1.2.3 Indikation - Erkrankungen - Kontraindikation:

Eine Indikation zur Nierentransplantation besteht bei jedem pädiatrischen Patienten bei Erreichen eines dialysepflichtigen Terminalstadiums einer chronischen Niereninsuffizienz.

Zum Erwachsenenalter unterscheiden sich die zur chronischen bzw. terminalen Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen zum Teil wesentlich. Während beim Erwachsenen zumeist vaskuläre Nephropathien und Diabetes mellitus vorliegen, zeigen sich im Kindesalter sehr häufig angeborene Harntrakt- oder Nierenanomalien

An den unterschiedlichen Krankenhäusern und Dialysezentren gibt es sehr verschiedene Diagnoseverteilungen der zur chronischen Niereninsuffizienz und ggf. zur Transplantations-Indikation führenden Erkrankungen.

Bei den zur Nierenersatztherapie im Kindesalter führenden Erkrankungen muss zwischen erworbenen und hereditären/kongenitalen, d.h. vererbten/angeborenen Erkrankungen unterschieden werden. Zur Nierentransplantation führen zu 40% erworbene und zu 60% hereditäre Nierenerkrankungen².

In Deutschland ist laut dem „QuaSi-Niere“-Jahresbericht 2006 die FSGS mit 9,4% die Hauptdiagnose bei den erworbenen, die Nierenhypo- und dysplasie mit 31,8% die häufigste Diagnose bei vererbten bzw. angeborenen Nierenerkrankungen in der Pädiatrischen Nephrologie³.

Eine repräsentative Diagnoseverteilung von 106 Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz (Grad II–IV) in Betreuung in der pädiatrischen Nephrologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf⁴:

- 46 % CAKUT („congenital abnormalities of kidney and urinary tract“ - obstruktive Uropathie)
- 19 % angeborene Nephropathie (hypoplastische/dysplastische Nieren, verschiedene zystische Nierenerkrankungen)
- 7 % HUS (Hämolytisches Urämisches Syndrom)
- 8 % sekundäre Nephropathie (postinfektiös, vaskulär, Diabetes etc.)
- 9 % akutes Nierenversagen (Sepsis, Intoxikationen etc.)
- 10 % primäre Glomerulopathie (prim.FSGS, Minimal Change Glomerulonephritis, etc.)
- andere 1%

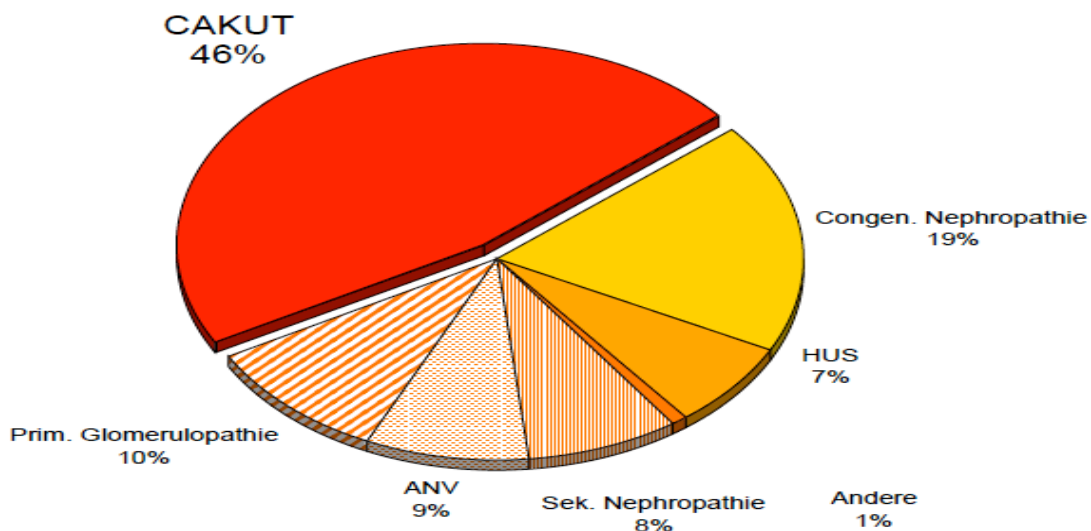


Abbildung 1: Diagnosenverteilung in Hamburg (mit frdl. Genehmigung A.Lehnhardt)

Es bestehen bei pädiatrischen Patienten ähnliche Kontraindikationen wie bei Erwachsenen⁴ :

- maligne Erkrankungen (aktiv oder unbehandelt)
- aktive/floride Infektionen (HIV-Infektion, Hepatitis B, C, Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus etc.)
- persistierendes schweres Multiorganversagen

- schwere (unter Umständen progrediente) neurologische Erkrankungen
- Neugeborene und Säuglinge (< 6 Monate bzw. < 8 kg)
- autonomer Hyperparathyreoidismus

AB0-Blutgruppen-Inkompatibilitäten zwischen Spender und Empfänger stellen - zumindest bei Lebendspenden - keine Kontraindikation zur Nierentransplantation mehr dar, nach einer entsprechenden Vorbereitung kann eine Transplantation durchgeführt werden. Protokolle zu einer solchen Vorbehandlung enthalten eine Immunadsorption an einigen Tagen vor und auch nach der Transplantation sowie mehrfache Gaben von Rituximab (als B-Zelldepletion) und Immunglobuline kurze Zeit vor der geplanten Transplantation ⁵.

1.2.4 Vorbereitung - Listung - Allokationsverfahren - Wartezeit:

Die Vorbereitung vor einer möglichen Meldung bzw. Listung bei Eurotransplant enthält zahlreiche Untersuchungen, einzelne Behandlungen sollten abgeschlossen sein:

- ausführliche Untersuchungen unterschiedlicher Organsysteme (Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax, EEG, Sonographie des Abdomens incl. Evaluation des abdominalen Gefäßstatus) - inklusive Hals-Nasen-Ohren-, Augen- und Zahnärztlicher Mitbeurteilung
- Erhebung des Antikörperstatus der Erkrankungen EBV (Epstein Barr Virus), CMV (Cytomegalie Virus), HSV (Herpes simplex Virus), HIV (Humanes Immundefizienz Virus), Masern, Varizellen und Hepatitis
- Einordnung der vorbestehenden Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz (im Kontext mit einer potentiellen Transplantation) - wie z.B. arterielle Hypertonie, Kleinwuchs etc.
- Bestimmung von Blutgruppe und HLA-Typisierung (Human Leukocyte Antigen)
- Komplettierung des Impfstatus
- Sanierung von möglichen ggf. floriden Infektionsherden (Urogenitaltrakt, Haut, HNO-Bereich und insbesondere Zahnstatus)
- intensive psychosoziale Evaluation, insbesondere bei Lebendspenden durch Familienangehörige oder dem Empfänger nahe stehende Personen
- bei Patienten mit einer obstruktiven Uropathie (CAKUT) kann unter Umständen eine operative Korrektur erforderlich sein, um eine Transplantatfunktion durch die Obstruktion nicht zu gefährden.

Diese Vorbereitungen sollten immer auf einem möglichst aktuellen Stand gehalten werden - einerseits empfiehlt sich eine Erhebung in bestimmten Fällen sehr frühzeitig z.B. bereits bei Diagnosestellung der Grunderkrankung, wenn absehbar ist, dass eine Dialysepflichtigkeit eintreten wird. Andererseits sollte im Hinblick auf eine ggf. längere Wartezeit ein aktueller Stand immer kurzfristig aufrechtzuerhalten sein (z.B. Impfungen oder Infektionsserologien).

Jeder Transplantationskandidat wird bei Eurotransplant (ET) in Leiden gemeldet. Es gibt verschiedene Arten der Meldung oder Listung - je nach Zustand des Patienten:

Eine „T-Listung“ bedeutet, dass der Patient jederzeit transplantabel ist, der Status „NT“ würde eine aktuelle/ggf. auch nur kurzfristige Unmöglichkeit der Transplantation bedeuten, z.B. bei florider, schwerer Infektion oder bei Vorliegen einer malignen Erkrankung, die gut behandelbar wäre.

Eine sogenannte „HU-Listung“ (High Urgency) könnte erfolgen, falls die betreuenden Ärzte eine Transplantation für unmittelbar dringlich erforderlich sehen und das Kind/der Patient ohne diese kurzfristig versterben könnte.

In der Zentrale von Eurotransplant erfolgt eine Zuteilung (Allokation) im Falle eines vorliegenden Spenderorgans mit Hilfe eines ETKAS (Eurotransplant Kidney Allokation System) genannten Punktesystems unter Einbeziehung von u.a. Blutgruppe, Gewebeeigenschaften, Dringlichkeit (u.a. Status der Listung) und Wartezeit.

Pädiatrische Patienten unter 16 Jahren erhalten je nach Alter einen Bonus in Form von zusätzlichen Punkten, sodass für sie die Wartezeit durchschnittlich 2 Jahre (u.a. ist auch die Blutgruppe ein bestimmender Faktor) im Vergleich zu 5–10 Jahren bei Erwachsenen beträgt.

Im Gegensatz zu Kindern werden Jugendliche ab 16 Jahren mit geschlossenen Wachstumsfugen, also beendetem Längenwachstum, bei der Organallokation von Eurotransplant wie Erwachsene behandelt, so dass für sie die durchschnittliche Wartezeit derzeit etwa 6 bis 7 Jahre beträgt.

Diese Allokationsrichtlinien stehen aktuell in der Diskussion v.a. in der Arbeitsgruppe der pädiatrischen Nierentransplantation ⁶.

1.2.5 Verstorbemenspende - Lebendspende - präemptive Nierentransplantation:

Zur Nierentransplantation nach Organspende durch einen Verstorbenen gibt es die Lebendspende als Alternative, in Deutschland werden aktuell je nach Transplantationszentrum ungefähr 20-40% der Transplantationen als Lebendspende durchgeführt², in Nordamerika sind es nahezu 50%⁷.

Eine solche Lebendspende hat gegenüber einer Verstorbemenspende mehrere z.T. wichtige Vorteile. Zum einen handelt es sich um einen zeitlich gut planbaren Eingriff, vorbereitende Untersuchungen bei Spender und Empfänger können gründlich und lückenlos völlig elektiv durchgeführt werden.

Der Nierenspender ist meist relativ jung und gesund - im Gegensatz zu den Organangeboten, die bei Leichenspenden ein Transplantationszentrum erreichen, kommen einige Fragestellungen gegebenenfalls weniger zum Tragen:

- Teilweise hohes Alter des Organspenders,
- Nierenfunktion vor dem Tod des Spenders,
- Vorerkrankungen oder Umstände, die auch die Beschaffenheit des zu transplantierenden Organs beeinträchtigen könnten (Diabetes, Raucher, Alkoholabusus etc.)
- Viruslast bzw. Infektiosität des Organspenders (vor allem CMV, EBV)

Wegen der Haploidentität von Eltern und Kind (die häufigste Konstellation bei einer in Europa und Nordamerika durchgeführten Lebendspende) ist im günstigen Fall von einer sehr guten immunologischen Verträglichkeit auszugehen. Daher kann ggf. eine Immunsuppression geringer dosiert werden, was sich auch unmittelbar auf die geringer ausgeprägten Nebenwirkungen auswirkt.

Die Organkonservierung ist bei einer Lebendspende wesentlich kürzer - sehr häufig, fast immer kann im gleichen Krankenhaus bzw. im gleichen Transplantationszentrum ex- und implantiert werden. Somit wäre beispielsweise bei einer elektiv durchgeführten Lebendspende mit Organentnahme und –transplantation am gleichen Zentrum die Ischämiezeit des Organs um einiges kürzer als bei einer Kadaverspende, bei der das Organ explantiert, konserviert, und

über zum Teil weite Strecken per Flugzeug transportiert werden muss.

Die Ischämiezeit ist ein wesentlicher Faktor für die postoperative Organfunktion. Man unterscheidet zwischen einer warmen und kalten Ischämiezeit - als warme Ischämiezeit wird die Zeit bezeichnet, in der das jeweilige Organ ohne Durchblutung und ohne eine Form der Kühlung ist, diese sollte nur sehr kurz sein. Sie entsteht bei Explantation und vor der Einpflanzung, während zum Beispiel der Transplantationschirurg am Ort der Implantation die Beschaffenheit des Organs makroskopisch beurteilt und ggf. eine Biopsie entnimmt.

Die kalte Ischämiezeit ist die Konservierungszeit, in der das Organ gekühlt und mit einer Lösung durchspült transportiert wird. Je nach Entfernung zwischen Ort der Organentnahme und dem Zentrum, an dem die Niere transplantiert wird, beträgt diese Zeit mehrere Stunden. Zur Spülung wird meist eine sogenannte UW-Lösung verwendet (University of Wisconsin, 1986). Diese Lösung hat vor allem den Nutzen, die während der Kältekonservierung bedingte intrazelluläre Azidose und ein hypothermiebedingtes Zellödem zu reduzieren. Die Hypothermie und die Konservierungslösung machen prinzipiell kalte Ischämiezeiten von über 48h möglich.

Bei einer präemptiven Transplantation handelt es sich um eine Transplantation, die noch vor dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz bzw. noch vor der absoluten Dialysepflichtigkeit beim Empfänger/kranken Patienten geplant werden kann. Ein wesentliches Argument für eine derartige Spende ist die Vermeidung der Komplikationen, die bei einer teils langzeitigen Dialysetherapie auftreten können:

- Schulausfall durch Dialysezeiten
- Kreislaufbelastung - Dysäquilibrium
- Eingeschränktes Wachstum, gestörter Knochenstoffwechsel - zumindest teilweiser Wegfall der diätetischen Massnahmen
- Chronische Urämie und dadurch bedingte Konzentrationsstörungen, Probleme in der psychosozialen Entwicklung

Das Risiko für einen Lebendspender ist sehr gering, Komplikationen aufgrund der Einnierigkeit sind äusserst selten. Das perioperative Risiko, eine operationsassoziierte Mortalität wird mit 0,025% angegeben ².

Studien – zum Teil aus Nordamerika - belegen, dass das Outcome der Patienten nach Lebendspende unter Umständen wesentlich besser ist als nach Verstorbenerenspende ⁷.

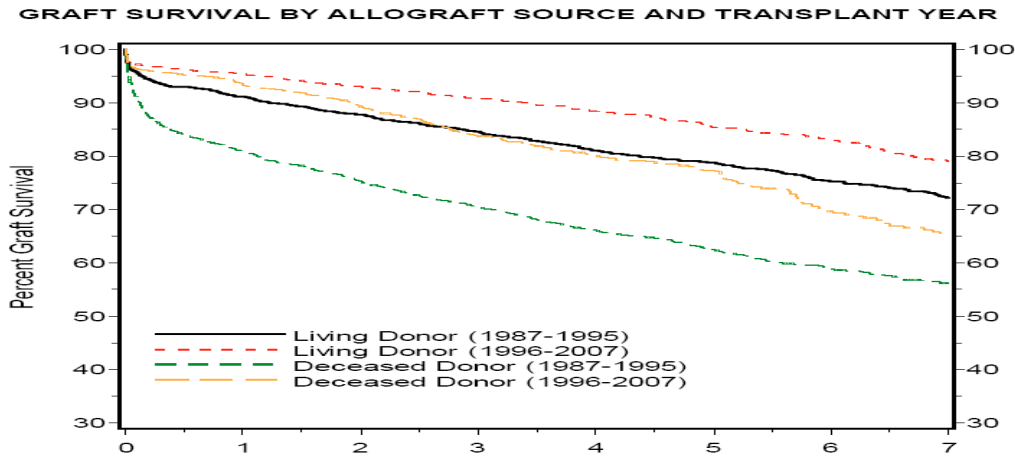


Abbildung 2: Lebend- vs. Leichenspende im Verlauf - NAPRTCS Annual Report 2008 ⁷

Je nach Alter des Patienten und Wartezeit auf das Organ kann bei einer (präemptiven) Lebendspende von einem bis zu knapp 15% höheren Transplantatüberleben ausgegangen werden ⁷.

Allerdings ist bei einer sehr kurzen (0-6 Monate) Wartezeit das Transplantatüberleben bei einer Verstorbenerenspende dem Ergebnis nach präemptiver Transplantation jedoch sehr ähnlich. Auch die Ergebnisse der Verstorbenernieren Spenden haben sich innerhalb der letzten Jahre deutlich verbessert, man kann aktuell von einem 5-Jahres-Transplantatüberleben von ca. 82% nach Leichenspende ausgehen ².

1.2.6 Operation - Besonderheiten bei Kindern:

Die Transplantationszentren bzw. Chirurgen fordern bei den pädiatrischen Patienten zumeist ein Mindestkörpergewicht von 10kg - vor allem aufgrund der engen abdominalen Situsverhältnisse und des kleinen Durchmessers der Bauchgefäße des Empfängers (Aorta, Vena cava, A. und V. iliaca) können hier Komplikationen z.B. durch Thrombosierungen auftreten. Je nach Zentrum und Dringlichkeit der Transplantation erfolgen jedoch auch zunehmend Operationen an Kindern mit einem Körpergewicht von knapp über 6kg.

Es wird eine weitgehend standardisierte operative Technik angewendet - das Organ wird in die rechte oder linke Fossa iliaca nach extraperitoneal platziert. Diese Lage wird möglichst gewählt, um das Risiko einer Bridenbildung nach der Operation bzw. dadurch bedingte Darmkomplikationen zu minimieren. Bei derartiger Lage des Transplantats wäre ausserdem weiterhin die Möglichkeit der Peritonealdialyse gegeben.

Bei jeder Transplantation wird individuell intraoperativ je nach Gefäßsituation bei Spender und Empfänger vom Operateur entschieden, welche Art der Anastomosierung der renalen Gefäße zu wählen ist, möglicherweise liegen große Kalibersprünge der Gefäße vor. Der Spenderureter wird mit einer antirefluxiven Technik in die Blase eingepflanzt ⁸.

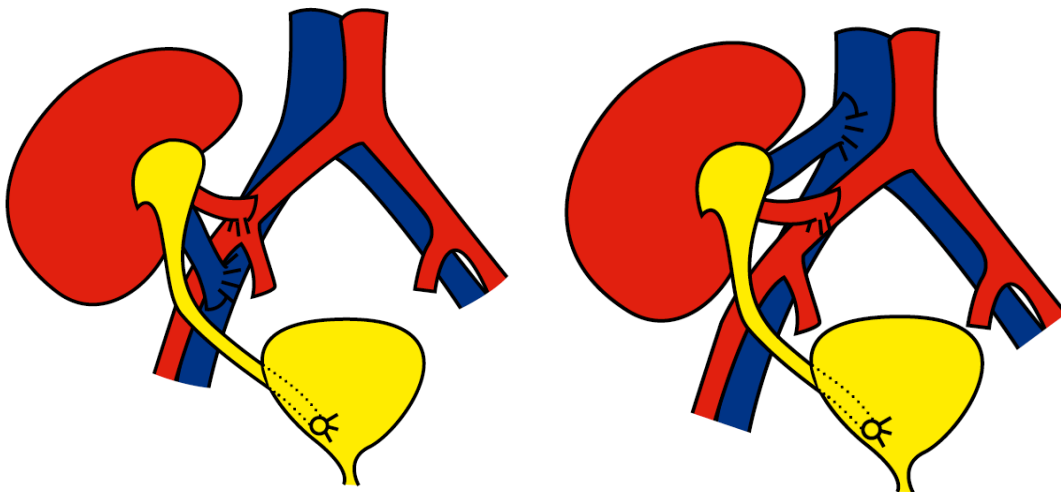


Abbildung 3: Gefäßanastomosen (modifiziert nach ⁸)

(links: Anastomose der V. renalis auf die V. iliaca comm., rechts: V. renalis auf V. cava)

Eine besondere Situation ergibt sich beim Vorliegen von sehr kleinen Spenderorganen (Alter des Spenders <5Jahre, Gewicht des Spenders <15kg). Hier ist in seltenen Fällen auch eine sog. „En-Bloc-„Transplantation von beiden Spendernieren möglich, hierbei erfolgen andere Gefäßanastomosen ⁸.

Vor einer Transplantation aber zum Teil auch danach muss die Indikation einer Eigennephrektomie diskutiert werden - u.a. bei den folgenden Grunderkrankungen bzw.

Umständen: Maligne Tumore, nicht beherrschbare arterielle Hypertonie, unter Umständen nephrotisches Syndrom mit persistierender großer Proteinurie, rezidivierende Harnwegsinfektionen bzw. Vorliegen eines Vesikourethralen Reflux in die Transplantatniere.

1.2.7 postoperativer Verlauf - Immunsuppression:

Postoperativ erfolgt die Übernahme auf eine pädiatrische Intensivstation, dort muss initial eine sehr engmaschige Überwachung der Vitalzeichen und der Laborwerte sowie insbesondere der Ausscheidung erfolgen. Aufgrund der sehr häufig vorliegenden Diskrepanz zwischen Spender (Erwachsener) und Empfänger (Kleinkind) ergibt sich direkt postoperativ die Gefahr eines Volumenmangels, da das große Spenderorgan bis zu 30% des Herzzeitvolumens benötigen könnte. Zeichen einer Hypovolämie sollten frühzeitig erkannt werden, das Flüssigkeitsregime der Zufuhr und der Ausscheidung muss sehr genau überprüft werden. Flüssigkeitsmangel und eine Minderdurchblutung des Organs müssen unbedingt vermieden werden. Es bedarf einer engen Rücksprache mit Operateur, Radiologen, Kinderneurologen und Kinderintensivmedizinern.

Eine Komplikation ist die Transplantatthrombose, die in der Phase unmittelbar nach der Operation aber auch in den anschließenden Tagen noch auftreten kann. Risikofaktoren sind u.a. kleine Gefäße bei sehr jungen Spendern, eine Thrombophilie bei Spender oder Empfänger oder ein Blutdruckabfall während der Transplantation. Der Kinderradiologe überwacht die Perfusion des Organs in der Anfangsphase täglich und gibt Rückmeldung, falls die Durchblutung beeinträchtigt ist. Im weiteren Verlauf sind eine neu aufgetretene Hämaturie/Proteinurie oder der Rückgang der Diurese Alarmzeichen und bedürfen einer raschen dopplersonographischen Untersuchung. Die Antikoagulation in Form einer Heparininfusion wird in den meisten Fällen noch intraoperativ begonnen und durch häufige Laborkontrollen überwacht. Kontrovers diskutiert wird eine Antikoagulation unter anderem deshalb, da das Blutungsrisiko erhöht ist und es unter einer solchen Therapie zu Hb-relevanten intraabdominellen Blutungen kommen kann, welche in Einzelfällen erneute operative Revisionen erforderlich machen.

Immunsuppression ⁴:

Zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen müssen die Patienten in der Regel lebenslang immunsuppressive Medikamente einnehmen. An den einzelnen Transplantationszentren

haben sich unterschiedliche Schemata durchgesetzt, ein sorgfältiges Kontrollieren der Medikamentenspiegel (TDM - therapeutisches Drug Monitoring mittels Talspiegel) ist in jedem Fall durchzuführen.

Die einzelnen Medikamente und deren Besonderheiten:

- Steroide wirken immunsuppressiv und antientzündlich und haben diverse Nebenwirkungen (Wachstumsstörungen, Hypertonierisiko, cushingoider Habitus, Infekte/gestörte Wundheilung etc.). Sie werden trotz dieser Nebenwirkungen noch immer in den meisten Transplantationszentren in der ersten Phase nach der Transplantation (6-12 Monate) eingesetzt, mittlerweile werden aber bereits auch steroidfreie Protokolle diskutiert. In der Therapie von akuten Abstoßungen werden Steroide noch häufig an den Kliniken verwendet.
- Cyclosporin (CSA, Sandimmun) wirkt, indem es die intrazelluläre Phosphatase Calcineurin hemmt. Dies hat zur Folge, dass die Bildung/Transkription von Interleukin-2 gehemmt wird, und so die Neubildung von zytotoxischen T-Zellen verhindert wird. CSA hat seit den achtziger Jahren eine sehr große Bedeutung in der Immunsuppression von transplantierten Patienten, die Zahl der (v.a. akuten) Abstoßungen reduzierte sich seit der Einführung sehr deutlich. Allerdings hat dieses Medikament auch ein relativ großes Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen. Insbesondere Nephrotoxizität sowie Hypertrichose und Gingivahyperplasie – hier fällt vor allem das vermehrte Haarwachstum äusserlich auf, welches für die sich teils in der Pubertät befindenden jungen Patienten von sehr großer Bedeutung ist.
- Tacrolimus (FK506) ist ebenfalls ein Calcineurininhibitor, wirkt durch Bildung eines Komplexes mit einem Protein (FK-bindendes Protein) und hat die gleiche immunsuppressive Wirkung wie CSA, ohne eine Hypertrichose oder Gingivahyperplasie hervorzurufen. Es wird im Rahmen von Abstoßungsreaktionen als Alternative zu CSA eingesetzt oder auch als primäres Immunsuppressivum. Ein Wechsel von CSA auf FK wird manchmal auch auf Wunsch der Kinder oder Eltern wegen des ausgeprägten Haarwachstums vorgenommen. Zugelassen ist es allerdings erst ab einem Lebensalter von zwei Jahren.
- Mycophenolatmofetil (MMF/Cellcept) hemmt ebenfalls die Purinsynthese und bewirkt so eine verminderte Proliferation von B- und T-Lymphozyten. Es wird sehr häufig, in vielen Transplantationszentren angewendet und hat als Nebenwirkungen vor allem gastrointestinale Beschwerden und eine Myelosuppression. Ein alternatives Medikament, quasi mit gleichem Wirkmechanismus, ist Natriummycophenolat

- (Myfortic), welches dünndarmlöslich und so teilweise bedeutend besser verträglich ist.
- Azathioprin (ein Prodrug von 6-Merkaptopurin) hat eine antiproliferative Wirkung auf T-Zellen, indem es die Purinsynthese hemmt. Ein Medikament, welches in den ersten Protokollen zusammen mit Steroiden in den 60er und 70er Jahren verwendet wurde. Nebenwirkungen sind durch die relativ unspezifische Wirkung insbesondere Leukopenie und Anämie.
 - Basiliximab (Simulect) ist ein monoklonaler Antikörper und wirkt über die Rezeptorblockade der Interleukin-2-Rezeptoren der T-Zellen, so wird die Proliferation von T-Zellen und die Bildung von zytotoxischen Zellen für einige Wochen verhindert. Es wird zur Induktionstherapie direkt postoperativ angewendet, spezifische Nebenwirkungen sind bislang nicht bekannt.
 - Sirolimus (Certican) und Everolimus (Rapamune) sind relativ neue Medikamente, die bislang nur im Rahmen von Studien angewendet werden. Sie wirken, indem sie mTOR (mammalian target of rapamycin) hemmen, welches ein ubiquitär exprimierter Regulator des Zellzyklus ist. Die Wirkung ist ein relativ unspezifischer antiproliferativer Effekt auf Lymphozyten. Es wird eine im Vergleich zu CSA oder Tacrolimus deutlich geringere Nephrotoxizität und eine verminderte Inzidenz von CMV-Infektionen vermutet. Als Nebenwirkungen sind bislang Hypercholesterinämie und Myelosuppression bekannt⁴.

Es werden verschiedene Regime der medikamentösen Immunsuppression verwendet, häufig eine Dreifachtherapie, bestehend aus in den jeweiligen Kliniken unterschiedlichen Substanzen. Bei der pädiatrischen Nierentransplantation hat sich in den meisten Zentren, auch im Transplantationszentrum Hamburg, eine aus Steroiden, Calcineurininhibitor und Mycophenolatmofetil bestehende Therapie durchgesetzt.

1.2.8 Abstoßung - Donorspezifische Antikörper - Nierenbiopsie:

Im Rahmen einer akuten Abstoßung zeigen sich nur selten die klassischen Symptome wie schmerzhafte Transplantatschwellung oder Fieber, daher ist in den ersten Wochen nach der Transplantation eine engmaschige Kontrolle der Nierenretentionsparameter erforderlich. Gesichert werden muss der Verdacht einer Abstoßung durch eine Nierenbiopsie. Insbesondere durch eine gut kontrollierte Immunsuppression und damit verhinderte akute Abstoßungen

konnte das 1-Jahres-Transplantatüberleben in den letzten Jahren wesentlich verbessert werden. In den Jahren vor der Jahrtausendwende ergab sich noch – je nach Art der Transplantation - Lebend- oder Leichenspende) – die Wahrscheinlichkeit einer akuten Abstoßung von 40-50%, in den Jahren bis 2010 wird diese Wahrscheinlichkeit mit 10-15% angegeben ⁹.

Chronische Transplantatdysfunktion:

Im Gegensatz zur akuten Abstoßung ist die chronische Transplantatrejektion eine häufige Ursache des Transplantatverlustes im Kindesalter. Neben immunologischen Faktoren (u.a. zelluläre und humorale Reaktion) gibt es mehrere andere mögliche Ursachen für eine chronische Transplantatdysfunktion:

- arterielle Hypertonie,
- Rezidive der Grunderkrankung,
- Toxizität der Immunsuppressiva oder
- Unterimmunsuppression im Rahmen einer schlechten Compliance (insbesondere bei adoleszenten Patienten).

Donorspezifische Antikörper (DSA):

In den letzten Jahren ist neben der zellulären Abstoßung mehr und mehr auch die HLA-Antikörper-vermittelte akute oder chronische humorale Abstoßung in den Fokus der Transplantationsimmunologie geraten, daher ist ein Screening auf DSA und somit die Identifikation dieser Risikopatienten in der Transplantationsnachsorge absolut sinnvoll. Neben den bisherigen (Zytotoxizitätstest und ELISA) Nachweisverfahren wurden neuere Methoden entwickelt (z.B Luminex-Assay), um ein Screening einfacher möglich zu machen.

Nierenbiopsie:

Nur eine histologische Untersuchung nach einer Nierenbiopsie kann Aufschluss bringen über eine Differenzierung zwischen den Arten der Abstoßung oder einer möglichen Pathogenese der Dysfunktion. Es liegt eine standardisierte sog. „BANFF“-Klassifikation vor, bei der die verschiedenen Gewebsaspekte einer Abstoßung getrennt voneinander beurteilt werden (tubuläre, vaskuläre, glomeruläre und interstitielle Läsionen.

Es gibt 6 übergeordnete Unterscheidungen und innerhalb dieser zum Teil wiederum mehrere

Unterteilungen:

		Grad	Histopathologische Befunde
1.	Normale Nierenhistologie		
2.	Antikörpervermittelte Abstoßung aufgrund Donor-spezifischer Antikörper		Immunhistologie - Komplementspaltprodukt C4d
3.	„Borderlineveränderungen“ (verdächtig auf akute Abstoßungsreaktion)		herdförmig milde Tubulitis
4.	Akute Abstoßung	I A I B II A II B III	signifikante interstitielle Infiltration, >25% des Parenchyms befallen (mäßige Tubulitis) signifikante interstitielle Infiltration (ausgeprägte Tubulitis) milde Intimaarteriitis (vaskuläre Abst.) ausgeprägte Intimaarteriitis (vaskuläre Abst.) transmurale Arteriitis + fibrinoide Gefäßwandnekrose der Media
5.	Chronische/sklerosierende Transplantatnephropathie	I II III	Milde interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie Mäßige interstitielle Fibrose etc. Schwere interstitielle Fibrose etc.
6.	Andere		Nicht einer Abstoßung zuzuordnende Veränderungen

Tabelle 1: histologische Kriterien der Abstoßung (vereinfachte BANFF-Klassifikation)

1.2.9 Infektionen:

Im Rahmen der Immunsuppression, die zumindest in der ersten Phase nach Transplantation noch auf einem recht hohen Niveau gehalten wird, ist die natürliche, körpereigene Infektabwehr deutlich herabgesetzt. Dies lässt insbesondere in dieser Zeit aber auch vereinzelt im Rahmen einer evtl. vorliegenden Überimmunsuppression das Aufkommen von Infektionen zu. Insbesondere bei Kleinkindern ist es schwierig, einen gleichmäßigen Medikamentenspiegel aufrecht zu erhalten, da die Akzeptanz der Einnahme sehr schwankend ist - stark schwankende Talspiegel müssen zum Teil sehr engmaschig kontrolliert werden. Infektionen in den ersten 2 Jahren nach Organtransplantation sind häufiger ein Grund für eine Hospitalisierung nach einer Transplantation als akute Abstoßungen.

Als bakterielle Infektionen kommen vor allem Harnwegsinfektionen vor. Fieberhafte Harnwegsinfektionen mit einer Transplantatpyelonephritis sind mit einer hohen Morbidität verbunden, können einen schweren Verlauf in Form einer Urosepsis nehmen und führen zur akuten Transplantatdysfunktion. Auch aufgrund einer ggf. vorliegenden Harnwegsobstruktion (CAKUT) ist eine konsequente Diagnostik bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen wichtig. In manchen Fällen ist eine erneute antirefluxive Harnleiterneuimplantation erforderlich, um das Auftreten von weiteren Harnwegsinfektionen zu verhindern.

BK-Virusnephropathie:

Das BK-Virus ist ein potentiell humanpathogenes Polyomavirus, das in der gesunden Bevölkerung eine hohe Durchseuchung aufweist und im Harntrakt persistiert. Es kann bei nierentransplantierten Patienten durch Reaktivierung eine interstitielle Nephritis hervorrufen. Zur systemischen Manifestation einer BK-Virusinfektion mit Befall anderer Organe kommt es dabei nicht. Nur in seltenen Fällen wird eine Polyomavirusnephritis durch das JC-Virus verursacht. Bis zu 10% aller Nierentransplantate sind von einer BK-Virusnephropathie betroffen und das Risiko eines Transplantatverlusts infolge der Infektion ist mit über 50% hoch. In der Nierenbiopsie liegt das Bild einer nichteitrigen interstitiellen Nephritis vor, die von einer zellulären Rejektion schwer abzugrenzen sein kann. Die frühzeitige Diagnose ist für den Erhalt des Transplantats sehr wichtig, sodass regelmäßige Screeninguntersuchungen von Blut und Urin nierentransplantierten Patienten Standard sind. Das therapeutische Vorgehen im Fall einer Virämie oder einer histologisch gesicherten BK-Nephropathie besteht in einer Reduktion der Immunsuppression. Dagegen wird bei einem Virusnachweis im Urin nicht direkt an der Medikation etwas geändert und der Befund zunächst kontrolliert¹⁰.

Erstinfektionen, aber auch Reaktivierungen von viralen Infektionen wie CMV- oder EBV-Infektionen stellen nach Transplantation ein Problem dar, weil durch die medikamentös gestörte virusspezifische T-Zell-Immunantwort die Infektabwehr behindert wird. Ein (vor der Transplantation) seropositiver Empfänger kann durch eine Reaktivierung oder auch eine Zweitinfektion durch eines der beiden Viren auch erkranken.

Das Entstehen von transplantationsassoziierten Malignomen, einer sog. PTLD (Post-Transplantation-Lymphoproliferative-Disease) ist ein zunehmendes Problem. Die Inzidenz ist angesichts intensiver Immunsuppression in den letzten Jahren zunehmend. Im Rahmen von EBV-Infektionen bzw. einer Reaktivierung des Virus bei einem seropositiven Patienten und einer hochdosierten Immunsuppression kann es zur gestörten Erkennung entarteter Zellen

kommen. In Nordamerika liegt die Wahrscheinlichkeit, eine maligne Erkrankung nach Nierentransplantation zu erwerben, seit Dokumentation Mitte der 80er Jahre bei etwa 1-3% innerhalb der ersten Jahre nach Transplantation, die Zahlen in den jeweiligen Zeiträumen sind schwankend ⁹. Die Patienten werden durch eine Kinderonkologische Abteilung mitbetreut, Diagnostik und Therapie werden nach Protokollen durchgeführt (PET-PTLD-Pilot 2005).

1.2.10 Problemfelder und Prognose (Transition, Organallokation):

In einer Sprechstunde für nierentransplantierte Kinder ist die Patientencompliance bei Jugendlichen ein alltägliches Thema. Die heranwachsenden Patienten nehmen (z.B. im Rahmen der Pubertät) Medikamente in vielen Fällen sehr unregelmäßig ein. Es ergibt sich häufig das Problem einer unzureichenden Immunsuppression und infolgedessen entstehen Infektionen oder Abstoßungsreaktionen bzw. es entwickelt sich eine chronische Transplantatdysfunktion. Nicht selten kommt es noch innerhalb der Betreuung durch die Pädiatrische Nephrologie zu Retransplantationen oder zum dialysepflichtigen Stadium einer Niereninsuffizienz.

Das Transplantatüberleben hat sich in den letzten Jahren bei Verstorbenenierentransplantationen erheblich verbessert, aktuell kann laut Daten des CTS-Registers (CTS: „collaborative transplant study“) und eines nordamerikanischen Registers (NAPRTCS) bei pädiatrischen Patienten in Europa, Nordamerika und Australien insgesamt mit einer 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate von 90% nach Lebendspende und von 82% nach Verstorbenspende gerechnet werden ².

Cohort Group	<u>LIVING DONOR</u>			<u>DECEASED DONOR</u>		
	1yr	3yr	5yr	1yr	3yr	5yr (post transplantation)
1987-1990	89.4	81.1	74.6	75.1	63.4	54.8
1991-1994	91.7	85.3	80.3	85.2	76.4	69.5
1995-1998	94.0	90.7	85.2	90.7	81.9	74.2
1999-2002	96.0	91.6	86.8	92.8	83.9	79.2
2003-2010	96.5	91.5	84.3	95.1	84.1	78.0

Abbildung 6: Entwicklung des Transplantatüberlebes in Nordamerika in den Jahren seit 1987 in % (aus NAPRTCS – Annual Report 2010)

1.3.Hypothese:

Die Etablierung des Registers im Transplantationszentrum Hamburg zur Erfassung der zentrumseigenen Kurz- und Langzeitergebnisse ist zentraler Bestandteil dieser Arbeit.

Des Weiteren das Überprüfen des praktischen Nutzens und das Aufzeigen des möglichen wissenschaftlichen Nutzungspotentials der erhobenen Daten gemeinsam mit anderen Zentren anhand von durchgeführten sowie momentan laufenden Analysen bzw. Studien.

2. Material und Methoden:

2.1 Registerdesign und -architektur:

2.1.1 Register - Studien - Analysen

Register als Mittel der epidemiologischen Forschung gewinnen immer mehr an Bedeutung, da sie zunehmend für Qualitätssicherung und therapeutische Forschung eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu monozentrischen Analysen sind multizentrische Studien mit hierfür geeigneten Registern sehr viel besser, genaue Angaben zu Therapie- und Langzeitkrankheitsverläufen zu machen, da die Daten wesentlich umfangreicher und somit aussagekräftiger sind. Die zunehmende Bedeutung und ebenso zunehmend kompliziertere Behandlungsabläufe und auch die Menge der zugrundeliegenden Erkrankungen machen die Eingabe einer größeren vertikalen Datenmenge erforderlich.

Dies führt zum aufwendigen und unter Umständen sehr zeitintensiven Eingeben von vielen klinischen Parametern pro Patient - mittels moderner IT sollte eine Erleichterung in bestimmten Bereichen möglich sein. Auch die Anforderungen von Datenschutzmassnahmen müssen in ein Forschungsnetzwerk glaubhaft und sicher integriert sein.

Die Umsetzungen dieser Anforderungen im CERTAIN-Registry wird im folgenden erläutert.

2.1.2 CERTAIN – Verantwortlichkeiten, Datenfluss, Auswertungsanträge

Das CERTAIN-Forschungsnetzwerk ist eine rein Internet-basierte Plattform, die den Nutzern ohne Installation einer besondere Software die Eingabe der Daten möglich macht. Es ist keine spezielle Konfiguration des verwendeten Computers nötig, eine stabile Internetverbindung allein ist für das Arbeiten am Register ausreichend. Anhand der unterschiedlichen Rollen bzw. Kompetenzen der beteiligten Nutzer und der beiden folgenden Abbildungen lassen sich der Fluss der Patientendaten und die Verantwortlichkeiten der Teilnehmer erläutern.

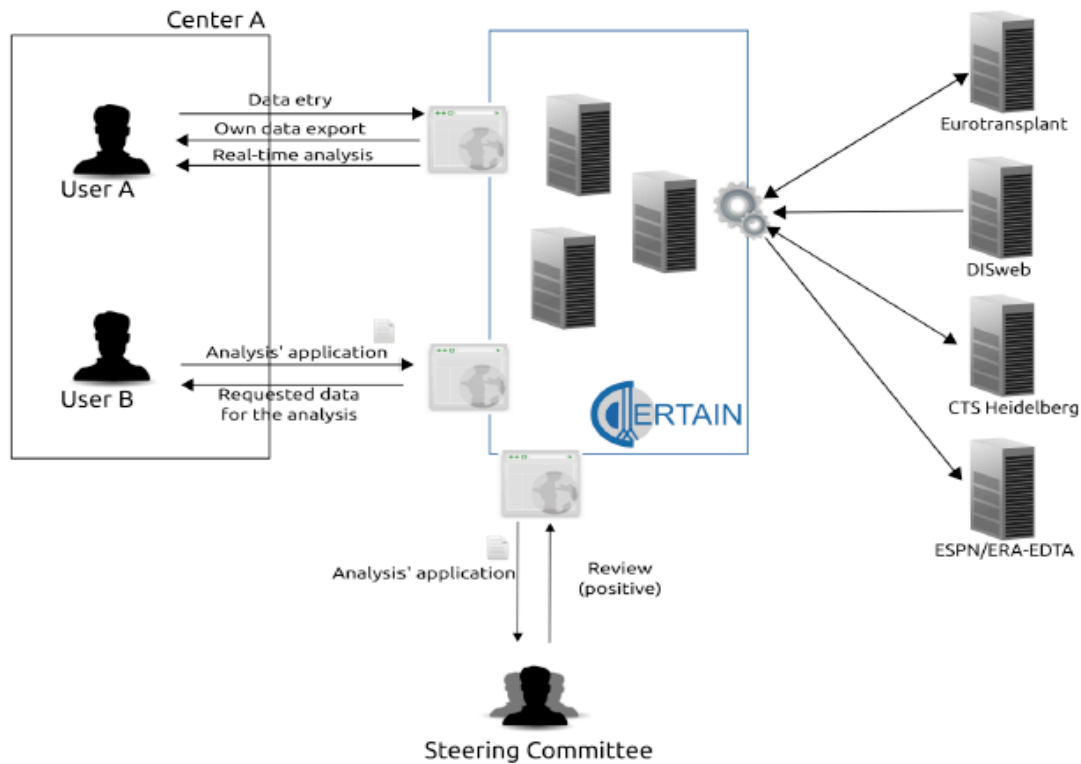


Abbildung 7: Datenfluss innerhalb des CERTAIN-Registry

Rolle	Rechte
Study Nurse	Anlegen und Bearbeiten von eigenen Patientendatensätzen; Zugriff auf die Personendaten eigener Patienten
Arzt	Anlegen und Bearbeiten von eigenen Patientendatensätzen; Zugriff auf die Personendaten eigener Patienten; Export eigener Patientendaten
Verantwortlicher Arzt	Anlegen und Bearbeiten von eigenen Patientendatensätzen; Zugriff auf die Personendaten eigener Patienten; Export eigener Patientendaten; Finalisieren der Datensätze
Datenqualitätsmanager	Zugriff auf pseudonymisierte Patientendatensätze; Akzeptieren der Datensätze
Register-Administrator	Nutzer- und Zentrenverwaltung
IT-Administrator	Systemverwaltung
Steering Committee-Mitglied	Abstimmen der Auswertungsanträge

Abbildung 8: Kompetenzen der unterschiedlichen CERTAIN-Nutzer

Die Patientendatensätze werden von einer Study Nurse oder einem registrierten Arzt angelegt und die erfragten, obligatorischen Daten in das System eingegeben. (syn: „incorrect“, „correct“)

Nach dieser Eingabe kann ein sog. verantwortlicher Arzt den Datensatz finalisieren, nachdem die erforderlichen Daten in der betreffenden Visite des Patienten in das Netzwerk eingegeben

wurden. (syn: „approved“). Nur ein Datenqualitätsmanager in der Registerzentrale in Heidelberg kann diese Datensätze akzeptieren, so dass diese vollständig abgeschlossen sind. (syn: „accepted“). Auf diese Daten haben die Nutzer des jeweiligen Kindernierenzentrums jederzeit Zugriff für hauseigene Sofortauswertungen. Jederzeit kann eine bereits abgeschlossene Visite von einem „verantwortlichen Arzt“ wieder geöffnet und ergänzt bzw. korrigiert werden (syn: „edit“).

Es kann von bestimmten, registrierten Nutzern ein Antrag zu konkreten Auswertungsideen bezogen auf das Gesamtkollektiv des Forschungsnetzwerks gestellt werden - diese Anträge werden von Mitgliedern des „Steering Committee“ begutachtet und ggf. genehmigt. Im Anschluss kann der Antragssteller Auszüge aus der Datenbank für seine Studie oder Analyse zur Auswertung verwenden.

Ein anderer Weg ist es, die einzelnen Nutzer bzw. die verantwortlichen Ärzte des Kindernierenzentrums anzufragen, an einer Studie teilzunehmen und ihre Daten freizugeben - ggf. kann auch eine Änderung oder Ergänzung der bereits abgeschlossenen/akzeptierten Datensätze notwendig sein. (s. Vaccination Study)

Wenn der Nutzer einen Patienten aufruft, erscheint ein Übersichtsdatenblatt, auf dem einzelne Parameter zu sehen sind. Name, Geburtsdatum, Eurotransplantnummer, behandelndes Zentrum, Datum der Nierentransplantation und Teilnahme an CERTAIN-Analysen/Studien sind unter anderem abgebildet. Hier ist für den Nutzer ersichtlich, wann eine Visiteneingabe wieder erforderlich sein wird. Wenn mehrere Visiten bereits eingegeben worden sind, können über dieses Datenblatt einzelne Funktionen des Forschungsnetzwerkes abgerufen werden (Wachstumskurven, ein „virtueller“ Impfpass, Kalender der Visiten/Jahreskontrollen etc.).

Showing patient...		Visits				
Identification Patient: Demo Patient Date of birth (dd.mm.yyyy): 01.02.2001 Treating centres: DE_Heidelberg, DE_Frankfurt Signed PICS		Eurotransplant-No: Demo_ET_Nummer Date of RTx (dd.mm.yyyy): 18.02.2010 Next visit: Graft loss Ongoing studies Vaccination2014				
Tools Schedule Growth chart Vaccination record		Patient's data export GFR slope				
No.	Type:	Created on:	Scheduled on:	Status:		
1	Initial visit	13.10.2010	18.02.2010	CORRECT APPROVED		
2	Discharge visit	15.11.2010	20.03.2010	INCORRECT NOT_APPROVED		
3	3 months visit	15.11.2010	18.05.2010	INCORRECT NOT_APPROVED		
4	6 months visit	13.05.2011	18.08.2010	INCORRECT NOT_APPROVED		
5	9 months visit	13.05.2011	18.11.2010	INCORRECT NOT_APPROVED		

Abbildung 9: Übersichtsdatenblatt

2.1.3 Visiten - Ablauf - Unterschiede - Inhalte

Die Eingabe der Patientendaten erfolgt im Forschungsnetzwerk anhand von „Visits“ genannten einzelnen Sitzungen in bestimmten Zeitintervallen, die vom System vorgegeben werden.

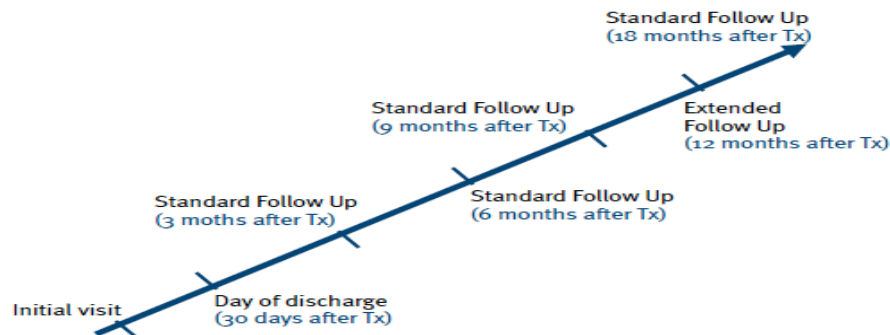


Abbildung 10: Zeitlicher Visitenablauf

Es gibt „standard follow up“ Visiten, in denen innerhalb von 3, 6, 9 Monaten, je nach Dauer post transplantationem, immer wieder nach den üblichen, gleichen Parametern gefragt wird. Des Weiteren gibt es bestimmte Visiten, die Besonderheiten aufweisen.

- „standard follow up“ - visits:

In jeder Visite wird zu Beginn nach Organverlust oder Versterben des jeweiligen Patienten gefragt. Im Anschluss gibt es einen Abschnitt, die sog. „continuous entries“, die dauerhaften Einträge, die in jeder Visite enthalten sind. Hier wird in sehr umfangreichen, großen Abschnitten nach zahlreichen erhobenen Parametern gefragt.

Es werden Krankenhausaufenthalte und deren Ursachen dokumentiert, es gibt eigene Bereiche innerhalb des Abschnitts „continuous entries“ zu Biopsien, Abstoßungen, Infektionen (Sepsis, Pyelonephritis, Gastroenteritis, Atemwegsinfektionen etc.), oder auch zu nichtinfektiösen Komplikationen (Hypertonus, M.Cushing, Diabetes mellitus, Anorexia nervosa, Wachstumsstörungen, Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Akne, Frakturen, Tumoren usw.).

Sobald Komplikationen wie z.B. Infektionen angegeben werden, erscheinen umgehend Felder, in denen u.a. die Art, Dauer sowie die Therapie der genannten Komplikation und insbesondere deren Auswirkungen (Änderung der Immunsuppression, Dialyse, Transplantatdysfunktion) dokumentiert werden müssen.

Einen sehr großen Teil der Visiten machen die Abschnitte der Laborwerte und die Eingabe der jeweiligen medikamentösen Therapie des Patienten aus - bei den Laborparametern wird besonders auf die für die Nierenfunktion relevanten Werte eingegangen (Kreatinin, Harnstoff, Proteinurie, Elektrolyte, Parathormon, Vitamin D etc.). Aber auch Laborparameter, anhand derer unerwünschte Nebenwirkungen – beispielsweise durch die Immunsuppression – zu erkennen oder deren Schwere einzuschätzen ist, werden hier eingegeben (Blutbild – Anämie, Granulozytopenie z.B. durch Mycophenolatmofetil).

Die verabreichten Medikamentengruppen (Immunsuppression, antiinfektive Medikamente, antihypertensive Substanzen, Hormone wie z.B. Erythropoietin oder Wachstumshormon) werden einzeln abgefragt. Die jeweiligen Medikamente müssen, teilweise noch unterteilt in die Wirkstoffklassen (z.B. bei antihypertensiven Medikamenten - ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, β -Blocker etc.), mit deren Dosis und Handelsnamen eingegeben werden.

Hier wie auch bei anderen Eingabefeldern gibt es zum Teil Bereiche, die mit „unbekannt“ beantwortet werden können. Es gibt aber auch in beinahe allen Abschnitten der Visiten Angaben, die gemacht werden müssen und nicht unbeantwortet bleiben dürfen (Kreatinin, Blutdruck, Abstoßungen etc.).

Es müssen in diesem Abschnitt der Visiten obligatorisch jedesmal die Talspiegel der Immunsuppression eingegeben werden – anhand dieser und anderer Eingaben können später Grafiken erstellt werden, mit denen man die Nierenfunktion beispielsweise direkt mit den Spiegeln der immunsuppressiven Therapie des gleichen Zeitraums korrelieren könnte. Es wird das Eingeben von Infektionsparametern bestimmter Erreger verlangt wie u.a. die PCR's sog. opportunistischer Keime (CMV, EBV, Polyomaviren etc.) – hier, wie auch bei den Laborwerten, können in jeder Visite zusätzliche Parameter eingegeben werden, um beispielsweise Verläufe (z.B. die Höhe einer Viruslast – ggf. deren Auswirkungen auf die Funktion des Transplantates) mittels einer größeren Datenmenge genauer darstellen zu können.

In jeder Visite müssen auch die erhobenen Befunde einer durchgeführten körperlichen Untersuchung (Körpermaße, Pubertätsstadien, Blutdruck etc.) eingegeben werden. Anhand dieser Angaben kann der Zustand des Patienten bzw. dessen Transplantatfunktion grob

beurteilt werden (Wachstum, Entwicklung, Hypertonus). Bei vorhandenen Daten können hier auch Angaben zum Beispiel zum Knochenalter und zu weiteren Auffälligkeiten der körperlichen Untersuchung (Narben, Auffälligkeiten bei anderen vorliegenden Sekundärerkrankungen) gemacht werden. Eine größere Datenmenge würde auch hier eine genauere Darstellung beispielsweise des Längenwachstums oder Gewichtszunahme ermöglichen.

Im immunologischen Teil wird nach Parametern gefragt, die Einfluss auf die Transplantatfunktion haben könnten. Insbesondere die donorspezifischen Antikörper – deren Bezeichnung, die Höhe und aber auch die Art des Labortestes sollen dort eingegeben werden. Dieser gesamte Abschnitt muss nicht obligatorisch eingegeben werden, er gehört zu den „extended data sets“ – ohne die eine Visite dennoch abgeschlossen, gespeichert und validiert werden könnte.

Wie bereits erwähnt, erörtern einzelne Visiten Besonderheiten, die nicht in jeder „standard follow up“-Visite enthalten sind:

- „initial visit“ - zum Zeitpunkt der Transplantation

Diese Visite ist die während des gesamten Zeitablaufs der folgenden Visiten längste und aufwendigste Eingabe, da sämtliche Organempfängerdaten sowie alle relevanten Angaben zur kompletten Krankheitsgeschichte des Patienten gemacht werden müssen (Art und Beginn der Nierenerkrankung, Art und Beginn einer Dialyse, Zeitpunkt der Listung zur Organtransplantation bei Eurotransplant, Nierenbiopsie und deren genaues Ergebnis, erfolgte Nephrektomie etc.).

Neben den Daten des Patienten/des Organempfängers sind auch eine Vielzahl von Angaben zum Spender bzw. zum gespendeten Organ zu machen. Die Empfänger- und Spenderdaten werden nahezu deckungsgleich eingegeben – es wird nach vielen Angaben gefragt, welche unbedingt eingegeben werden müssen und in keinem Fall mit „unbekannt“ beantwortet werden dürfen. Diese sind zum Beispiel Alter, Lebendspender oder Leichenspende, Körpermaße, Blutgruppe, HLA-Typisierung, einzelne Nierenwerte, Hypertension, Infektionsparameter (CMV, EBV). Auch die Todesursache des Organspenders und der Herkunftsort des gespendeten Organs (eigenes oder anderes Transplantationszentrum) muss angegeben werden. Sollte die Transplantation in Form einer (präemptiven) Lebenspende

erfolgt sein, wird nach der Beziehung des Spenders zum Empfänger gefragt (Vater, Mutter, keine Verwandtschaft etc.).

Es gibt innerhalb der Visiten sogenannte „minimal-data-set“, in denen sozusagen die Eingabe der kleinsten erforderlichen Datenmenge pro Patient erfolgt mit den wesentlichen Parametern zu den jeweiligen Aspekten nach Nierentransplantation. Diese Angaben sind obligatorisch und müssen unbedingt gemacht werden, ohne sie kann eine Visite nicht abgeschlossen werden.

Des Weiteren gibt es „extended-data-set“, in denen freiwillige Eingaben erfolgen können - beispielsweise zur psychosozialen Situation oder zu weiteren Fakten, welche nicht nur die alleinige Nierenfunktion betreffen.

Beispielsweise können auch auf diesem Weg auch Laborwerte – wie außerhalb der routinemäßigen Zeitintervalle abgefragte Parameter – in einem formlosen Feld eingegeben werden. Hier kann unter Umständen ein sehr viel genauerer Verlauf eines bestimmten Parameters (Blutspiegel der Immunsuppression, Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Transplantation etc.) gezeichnet werden. Die oben erwähnten zusätzlichen Eingaben der Körpermaße (Länge, Gewicht etc.) und viele andere zusätzliche Daten können auf diesem Weg eingegeben werden.

- „discharge visit“ - Zeitpunkt der Entlassung bis zu 3 Monate nach Transplantation
In dieser Visite werden vor allen Dingen Parameter erfragt, an denen die initiale Transplantatfunktion zu erkennen ist, nach Dialyseformen post transplantationem oder sogar einem frühen Organverlust wird gezielt gefragt.

Ohne eine genaue Antwort auf Fragen nach einer z.B. verspäteten Funktionsaufnahme des Organs oder einer zufriedenstellenden Transplantatfunktion am Tag der Entlassung kann die Visite nicht fortgeführt werden. Sobald eine Frage nicht eindeutig mit einer für die Organfunktion positiven Aussage beantwortet wird, stellt das System CERTAIN Fragen nach Dialysenotwendigkeit, -formen und -zeiten.

- „extended-follow-up“ - Jahreskontrollen
Im weiteren zeitlichen Verlauf bzw. mehrere Jahre nach der Nierentransplantation gibt es zweimal pro Jahr ein „follow-up“ – die jährlichen Kontrollen sind sog. „extended-follow-up“-Visiten. Es gibt die Möglichkeit der Eingabe von mehr Daten als in den halbjährlichen

Visiten. Es können bzw. müssen Angaben zu Impfungen, den Impftitern oder zu Erkrankungen gemacht werden, die durch eine Impfung verhindert werden könnten. Insbesondere in diesen Visiten können Angaben zu psychosozialen Fragen in Form eines „extended-data-set“ gemacht werden – Einschränkung der Lebensqualität, Entfernung des Wohnortes zum Transplantationszentrum, Ausbildungsstatus/Schulform. Es wird gezielt nach der Compliance aller beteiligten Personen gefragt. Wie in der Einleitung geschildert, ist eine mangelnde Compliance insbesondere bei der Medikamenteneinnahme sehr häufig ein Grund für eine chronische Transplantatfunktion nach mehreren Jahren oder z.T. auch schon kurz nach der Transplantation. Die Compliance des pädiatrischen Patienten, der Eltern/der Erziehungsberechtigten aber auch die Compliance des behandelnden Arztes können angegeben werden. Dies wäre ggf. wichtig, wenn der Wohnort des Patienten sehr weit entfernt liegt vom primären Ort, an dem die Therapie gesteuert wird. Sollte der behandelnde Arzt beispielsweise die Spiegel der Immunsuppression in einem solchen Fall nur unregelmäßig oder unzuverlässig bestimmen oder diese mit dem Transplantationszentrum unzureichend absprechen, wäre dies ggf. eine Ursache für ein schlechtes Outcome und könnte hier abgebildet werden.

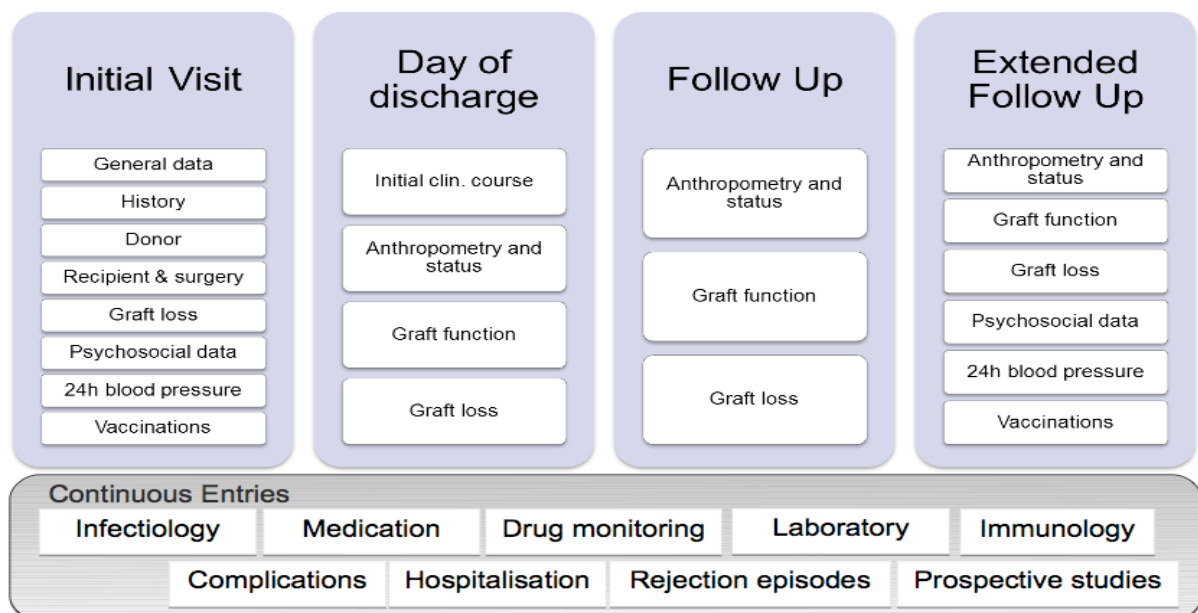


Abbildung 11: Visiteninhalte

- erhobene Daten „pro Patient“

Im standard-follow-up werden mindestens 180 Daten eingegeben, bei den extended-follow-up bzw. Jahreskontrollvisiten ca. 200 Daten. Die „initial-visit“ ist die mit Abstand größte Visite mit mindestens 245 Daten, die obligatorisch eingegeben werden müssen.

2.2 Patientenkollektiv - Patientenanzahl - Umstände - Gründe/Ursachen

2.2.1 Patientenkollektiv – Grunderkrankungen

Das Patientenkollektiv umfasst 25 der am Transplantationszentrum im UKE in Hamburg nierentransplantierten Kinder ab Anfang 2010. Eingeschlossen wurden Patienten eines sehr breiten Altersspektrums – die jüngsten Kinder waren zum Zeitpunkt der Nierentransplantation 12 Monate alt, die ältesten registrierten Patienten waren knapp 16 ½ Lebensjahre alt.

Es liegen unterschiedliche - sowohl angeborene als auch erworbene - Erkrankungen bei den eingegebenen Patienten vor, die zugrundeliegenden Diagnosen sind:

- Nierendysplasie (9 Patienten),
- obstruktive Uropathie/Urethralklappe (4 Patienten),
- FSGS (3 Patienten),
- ADPKD/ARPKD (3 Patienten),
- Nephronophthie, akutes Nierenversagen, HUS, Prune-Belly-Syndrom, Cystinose und Hyperoxalurie (jeweils 1 Patient).

2.2.2 Voraussetzungen – Nachsorge – Transfer

Der größte Anteil der Patienten ist auch vor der Transplantation im KfH-Nierenzentrum der UKE-Kinderklinik behandelt worden. Diese Patienten wurden von den pflegerischen und ärztlichen Mitarbeitern auf die Transplantation vorbereitet, insbesondere die zuvor verpflichtend durchzuführenden medizinisch relevanten Untersuchungen wurden im „eigenen“ Krankenhaus vorgenommen. Dies birgt u.a den Vorteil, auf die Ergebnisse bzw. die relevanten Einzelheiten bei diesen Untersuchungen durch das Krankenhauseigene Informationssystem „Soarian“ oder das KfH-eigene DisWeb (KfH = Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.) zurückgreifen zu können.

Die Nachsorge der in CERTAIN eingegebenen Patienten erfolgt in der Sprechstunde im Kindernierenzentrum des KfH am UKE. Einzelne Patienten werden zu manchen Terminen in korrespondierenden Praxen oder Krankenhäusern gesehen, dies geschieht unter anderem, um ihnen den teils weiten Weg ins Transplantationszentrum zu ersparen – die Daten (zum größten

Teil Laborwerte) werden entsprechend ans UKE gefaxt und von den Mitarbeitern dort mitbeurteilt und dokumentiert.

Eine genaue und möglichst ununterbrochene Dokumentation und weitgehende Einhaltung der Nachsorgetermine der Patienten sind Voraussetzung für die Eingabe in das Forschungsnetzwerk gewesen. Hiermit sollte die Verfügbarkeit der Daten mittels des KIS (Krankenhaus-eigenen Informationssystem) möglichst einfach und unkompliziert zu gewährleisten sein.

Es gibt allerdings auch Patienten, die nahezu ausschließlich zur Transplantation und der anfänglichen Nachsorge in den ersten 4-8 Wochen nach der Operation ans UKE gekommen sind. Es kann unter Umständen vorkommen, dass diese Patienten nach gewisser Zeit als „lost to follow up“ gemeldet werden, da sie beispielsweise aus Ländern gekommen sind, die nicht an CERTAIN teilnehmen (z.B. Slowenien).

Es gibt eine Option im Forschungsnetzwerk, Patienten in das System eines anderen beteiligten Transplantationszentrums zu transferieren. Ebenso wäre es möglich, bei Wohnortwechsel eines Patienten z.B. nach Hamburg, dessen Daten von der ehemaligen Klinik zu übernehmen, wenn der Patient bzw. dessen Angehörigen die weitere Versorgung in Hamburg wünschen.

2.2.3 Genehmigung der Ethikkommission

Das positive Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurde vor Eingabe der Patientendaten im Juli 2011 eingeholt.

3. Ergebnisse:

3.1 Teilnehmende Nutzer und Zentren – Überblick Datenstatus

Das Forschungsnetzwerk CERTAIN ist seit Anfang 2011 online, seit dem Start zeigt sich ein stetiger und schneller Anstieg der erfassten Patienten und Visiten innerhalb der knapp 3 Jahre bis Beginn des Jahres 2014.

Inzwischen wurden in allen pädiatrischen Nierentransplantationszentren insgesamt mehr als 930 Patienten registriert und deren Daten eingegeben.

Die Anzahl der eingegebenen Visiten ist mittlerweile auf fast 6000 angestiegen.

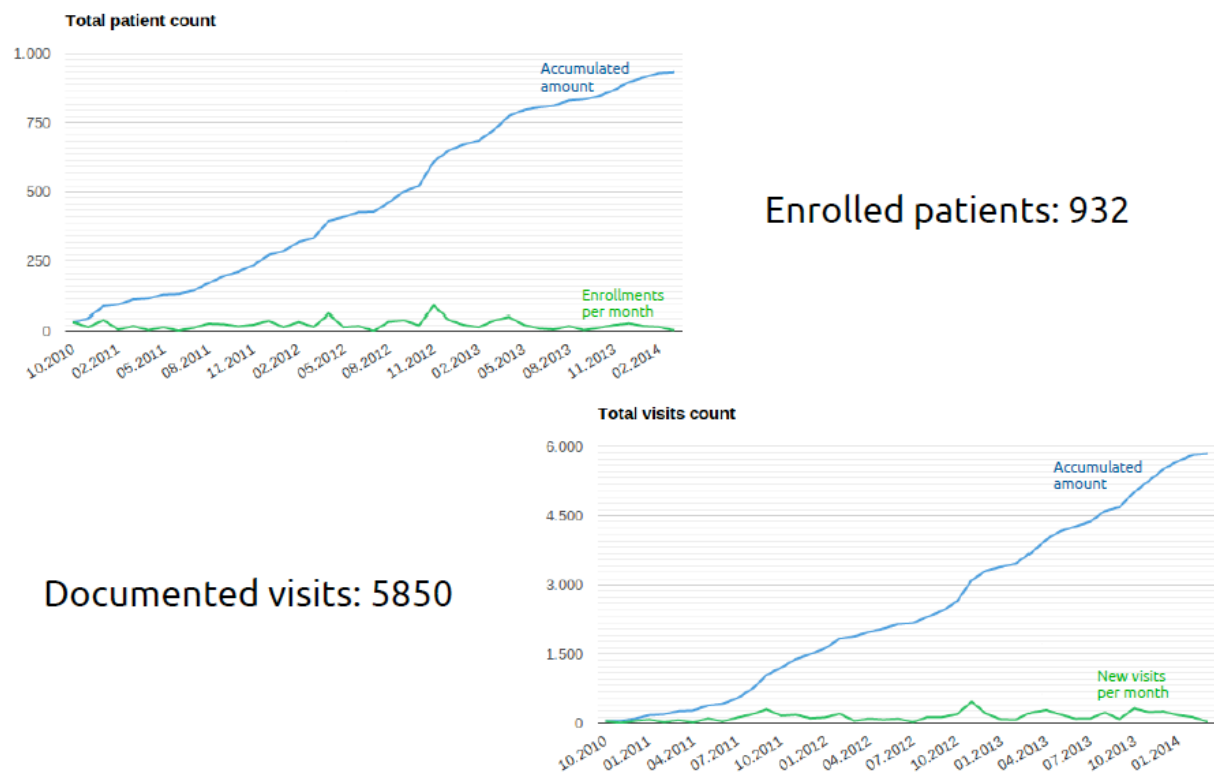


Abbildung 12: Patienten und Visiten in CERTAIN 2010 bis 2014

Bei Start des Forschungsnetzwerks meldeten beinahe alle deutschen Kliniken Interesse an, die Patienten nach pädiatrischer Nierentransplantation betreuen, insgesamt 18 Abteilungen sind in Deutschland von Beginn an Teilnehmer. Initial gab es 66 registrierte Benutzer.

Des Weiteren meldeten sich direkt zu Beginn auch Zentren aus zahlreichen anderen kooperierenden Ländern zur Mitarbeit an (Polen, Österreich, Tschechien). Die Kliniken aus der Türkei waren sofort mit 7 Zentren vertreten.

– CERTAIN 1.0 online since February 2011

– Currently 29 registered centres

- Germany (18)
- Turkey (7)
- Austria (1)
- Poland (1)
- Russia (1)
- Czech Republic (1)

– 66 registered users

– Additional centres/countries (United Kingdom and Switzerland) indicated their participation

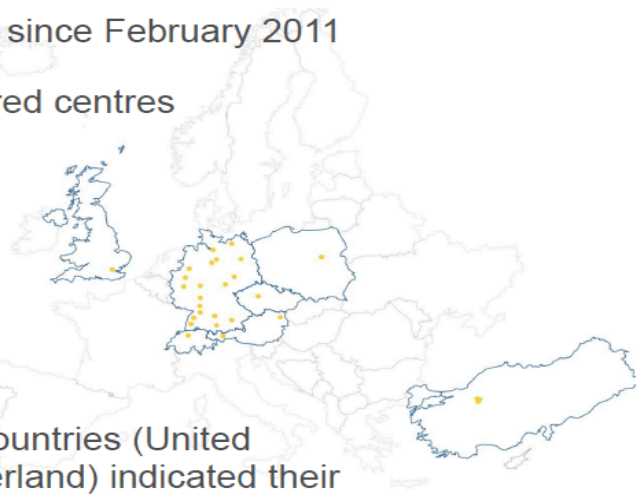


Abbildung 13: Zentren und Nutzer 2011

Die teilnehmenden Abteilungen und registrierten Benutzer haben in den drei Jahren immer weiter zugenommen – Anfang 2014 nehmen fast 50 Transplantationszentren in ganz Europa an CERTAIN teil, nach wie vor ist Deutschland das mitgliederstärkste Land, die Kollegen aus der Türkei haben inzwischen 12 teilnehmende Kliniken angemeldet. Die Anzahl der registrierten Benutzer ist auf 120 angestiegen.

48 participating centres

- Germany (21)
- Turkey (12)
- Italy (5)
- United Kingdom (3)
- Austria (2)
- Switzerland (2)
- Czech Republic (1)
- Hungary (1)
- Poland (1)

120 registered users



Abbildung 14: Zentren und Nutzer 2014

Auch wenn 50% der eingegebenen Visiten bzw. Datensätze im Netzwerk auch nach beinahe 4 Jahren aus Deutschland kommen, so ist doch bereits nach so kurzer Zeit zu erkennen, dass das Ziel - ein über die Grenzen hinweg reichendes Register zu generieren - scheinbar erreicht werden kann bzw. bereits konnte – zumindest an der großen Resonanz ist dies deutlich erkennbar. Der zentrumsübergreifende Charakter, der unter anderem Ziel dieser Arbeit war, kann dadurch sehr gut belegt werden.

Country	n	%
Germany	472	50.6
Turkey	198	21.2
Poland	74	7.9
Italy	62	6.7
United Kingdom	54	5.8
Czech Republic	34	3.6
Austria	24	2.6
Hungary	10	1.1
Switzerland	4	0.4
Total	932	

Abbildung 15: Daten-/Patientenanteil der verschiedenen Nationen

Es sind während der gesamten Zeit Transplantationszentren aus verschiedenen Nationen beteiligt, die über eine teils sehr lange Erfahrung in der pädiatrischen Transplantationsmedizin verfügen und auf deren erprobte Standards in der Vor- und insbesondere Nachsorge zurückgegriffen wird. An der Erarbeitung dieser Standards sind nicht nur die leitenden Ärzte der deutschen Zentren, sondern auch Kollegen anderer Nationen beteiligt.

3.2 Datenlage nach Transplantationszeitpunkt

Mehrmals im Jahr erhalten alle Benutzer des Forschungsnetzwerks Nachrichten über aktuelle Entwicklungen und einen neuen Stand der eingegebenen Daten, hier werden manche Besonderheiten deutlich.

Die eingegebenen Visiten bzw. die „Finalisierung“ der im Register angemeldeten Visiten ist in einer Übersicht aller Zentren, die sich am Forschungsnetzwerk beteiligen dtl. abnehmend, je weiter die jeweilige Visite sich vom Zeitpunkt der Transplantation entfernt befindet.

Es gibt beispielsweise nur sehr wenige Visiten, die 7-9 Jahre nach dem Tag der Transplantation eingegeben wurden.

Visits post-transplant	n	%
Initial	937	
1 year	494	52.7
2 years	285	30.4
3 years	201	21.5
4 years	153	16.3
5 years	94	10.0
6 years	67	6.8
7 years	51	7.1
8 years	35	3.7
9 years	23	2.5

Abbildung 16: Visiten Jahre nach Tx.

Ein ähnlicher Verlauf ist auch bei der Dateneingabe im Transplantationszentrum in Hamburg zu beobachten. Ein Grund hierfür ist, dass das Hamburger Patientenkollektiv die ab 2010 transplantierten Kinder umfasst. Ein Teil der Patienten befindet sich z.B. erst am Zeitpunkt „1yr-post-Tx“ und kann somit auch noch nicht weiter eingegeben werden.

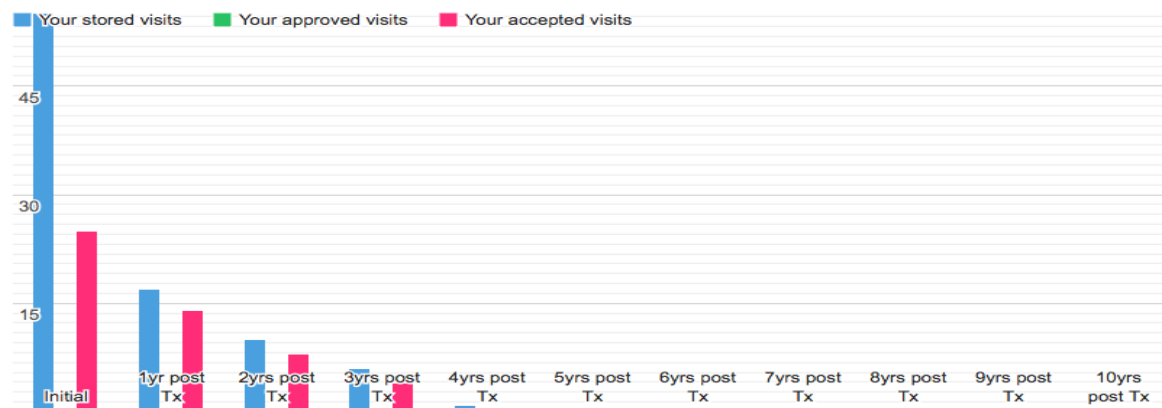


Bild 17: Hamburger Daten nach Transplantationszeitpunkt

Der Ursprung von nahezu 80% der eingegebenen Daten des gesamten Registers ist von 2006 oder aktueller. Die Ursache hierfür ist möglicherweise die weit zurückliegende und nur schwer zu recherchierende Datenlage der Patienten.

Je weiter entfernt von diesem Zeitraum sich die jeweilige Visite befindet, desto schwerer erscheint die Recherche und somit die Eingabe der betreffenden Patientendaten zu sein.

Gegebenenfalls sind in den beteiligten Zentren die Systeme der Patientendokumentation über die letzten Jahre geändert und vielleicht deutlich vereinfacht worden.

Percentage of transplantations per year

– 78% of the entered RTx data after 2006



Abbildung 18: Daten in CERTAIN nach Jahren

3.3 Aktueller Stand 2014 aller teilnehmenden Zentren und Hamburg

Es ist außerdem zu beobachten, dass bislang noch nicht annähernd alle verfügbaren Daten und „angemeldeten“ bzw. registrierten Visiten in das Netzwerk eingegeben worden sind. Insgesamt sind Anfang 2014 etwas weniger als 60% der Visiten akzeptiert und abgeschlossen und ca. 40% müssen von den teilnehmenden Nutzern der verschiedenen Zentren noch eingegeben oder vervollständigt werden.

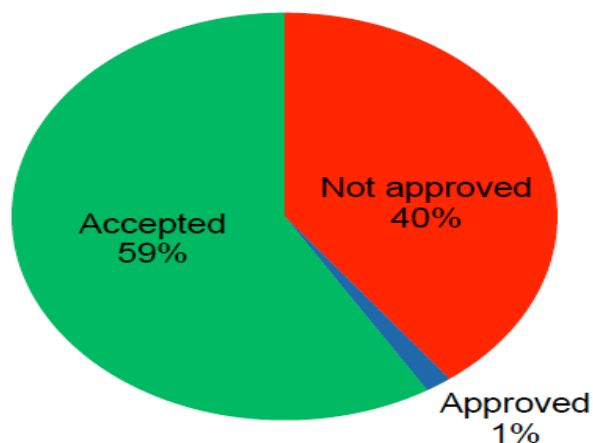


Abbildung 19: Gründlichkeit bzw. Vollständigkeit aller teilnehmenden Zentren

In Hamburg wurden die vollständigen Datensätze von über 25 Patienten in das Forschungsnetzwerk CERTAIN eingegeben und durch die kontrollierenden Kollegen der Registerzentrale in Heidelberg auch als vollständig und korrekt akzeptiert.

Insgesamt sind im Sommer 2014 mehr als 250 Visiten der Hamburger Patienten registriert worden – wie anhand der folgenden Grafik gezeigt, sind zu diesem Zeitpunkt mehr als 70% der Daten vollständig eingegeben. So kann angemerkt werden, dass der Eingabestatus in Hamburg überdurchschnittlich gut ist, er ist um mehr als 10% besser als im gesamten Überblick aller teilnehmenden Zentren.

Visit amount by processing status in your centre

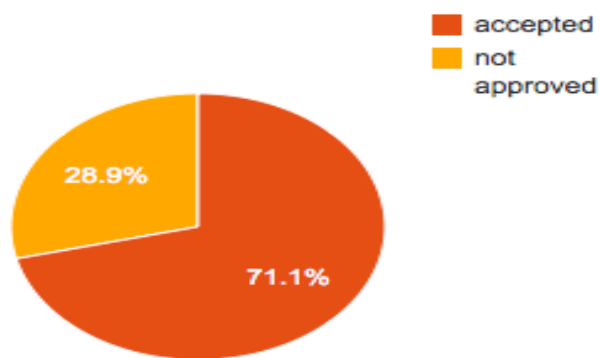


Abbildung 20: Eingabestatus des Transplantationszentrums Hamburg

Ca. 30 weitere Patienten, die z.T. deutlich vor 2010 transplantiert wurden, sind im Forschungsnetzwerk nicht berücksichtigt worden bzw. ist zum Teil nur deren initialer Datensatz eingegeben worden.

Es findet stetig eine Fortführung und Komplettierung der Datensätze statt, inzwischen wurden weitere Patienten in Hamburg transplantiert, deren Daten fortwährend eingegeben werden.

3.4 Auswertungen der Visiten bei einzelnen Patienten - Möglichkeiten:

Nach Erstellen der anstehenden Visiten über einen entsprechenden Zeitraum (mindestens ein Jahr nach der Transplantation) und ggf. nach Eingabe von zusätzlichen Daten (extended-dataset) können ohne weitere Anfrage an das System oder z.B. an Mitglieder des steering-committees Grafiken mit einzelnen Parametern erstellt werden.

Wenn der Benutzer bei einem Patienten über die geforderten Daten hinaus mehrere einzelne Parameter innerhalb einer bestimmten Visite angegeben hat, soweit diese verfügbar sind, kann eine sehr viel genauere Darstellung des Verlaufes dieser Parameter erfolgen.

Bei bestimmten Labor- oder sonstigen Parametern ist dies zum Teil ohne großen Aufwand möglich, da manche Werte schnell und relativ einfach verfügbar sind, da sie sehr häufig bestimmt werden. Zum Beispiel ist dies beim Serumcreatininwert, bei Spiegeln der immunsuppressiven Medikamente oder bei Körpermaßen (Körperlänge, Körpergewicht) der Fall.

CERTAIN ist in der Lage, mit den eingegebenen Werten, eine Glomeruläre Filtrationsrate zu errechnen, welche dann auch in einer Grafik dargestellt werden kann. Diese Grafiken könnten sodann im „klinischen Alltag“ zur Beurteilung oder Einschätzung der Nierenfunktion, des Outcomes oder der gesamten Situation rund um die Versorgung des pädiatrischen, transplantierten Patienten verwendet werden.

Mit den eingegebenen Daten ist das Erstellen von Körperperzentilen möglich, die ausgedruckt und in die Patientenakte geheftet werden können. Mittels einer solchen Perzentilenkurve können z.B. das Wachstum oder der Gewichtsverlauf zu den entsprechenden Zeiten (direkt nach der Transplantation und dem langen Krankenhausaufenthalt ggf. nur sehr langsame Gewichtszunahme, im weiteren Verlauf ggf. beobachtbares Aufholwachstum durch bessere Hormonproduktion der transplantierten Niere etc.) sehr anschaulich gezeigt werden. In diesen Perzentilen könnte – bei guter bzw. umfassender Eingabe der Patienten- und Angehörigendaten in der „initial visit“ am Tag der Transplantation – auch die genetische Zielgröße des Patienten angezeigt werden, auch dies errechnet CERTAIN ohne weitere Anforderung.

3.5 Darstellungsmöglichkeiten anhand zweier Beispielpatienten

Im folgenden Abschnitt werden kurz die Darstellungsmöglichkeiten einiger unterschiedlicher Parameter und deren Verläufe mittels CERTAIN aufgezeigt.

Als Beispiel dienen zwei Patienten, die zu einem ähnlichen Zeitpunkt (August bzw. Oktober 2010) und in einem ähnlichen Lebensalter transplantiert wurden.

Patient 1: 17 Jahre, männlich, Cystinose, 2 Jahre Peritonealdialyse, Leichenspende, monatliche ambulante Kontrollen, baldige Transition in die Erwachsenenephrologie



Abbildung 21: GFR nach Transplantation (x-Achse in den Abbildungen = Zeitachse)



Abbildung 22: Serumcreatinin nach Transplantation

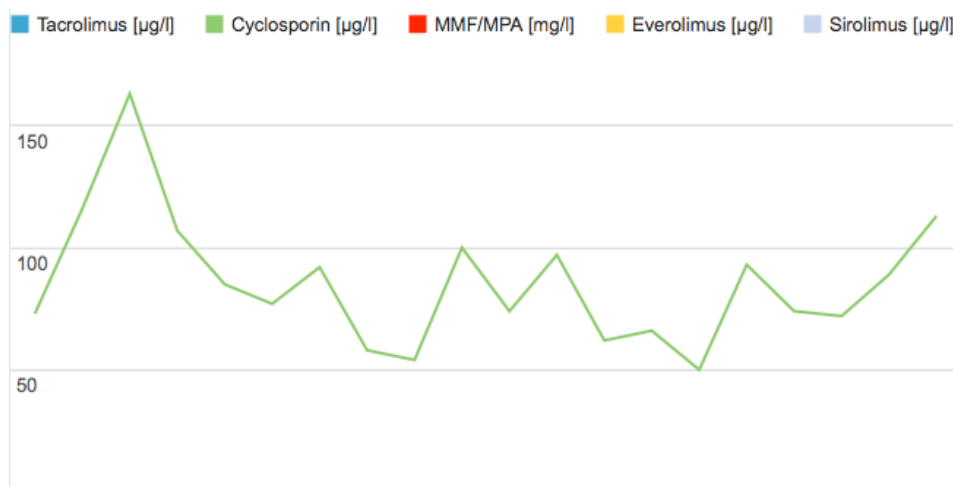


Abbildung 23: Serumtalspiegel der Immunsuppression

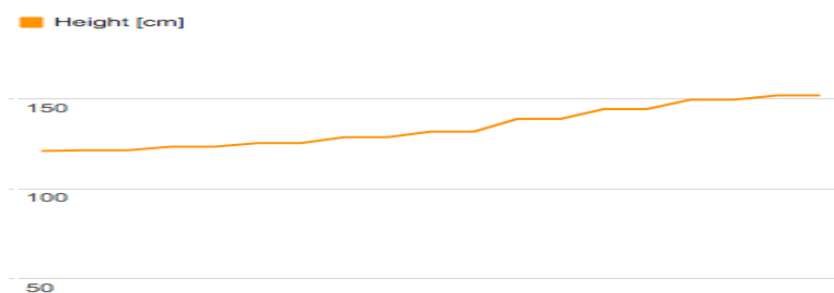


Abbildung 24: Entwicklung der Körperlänge nach Transplantation

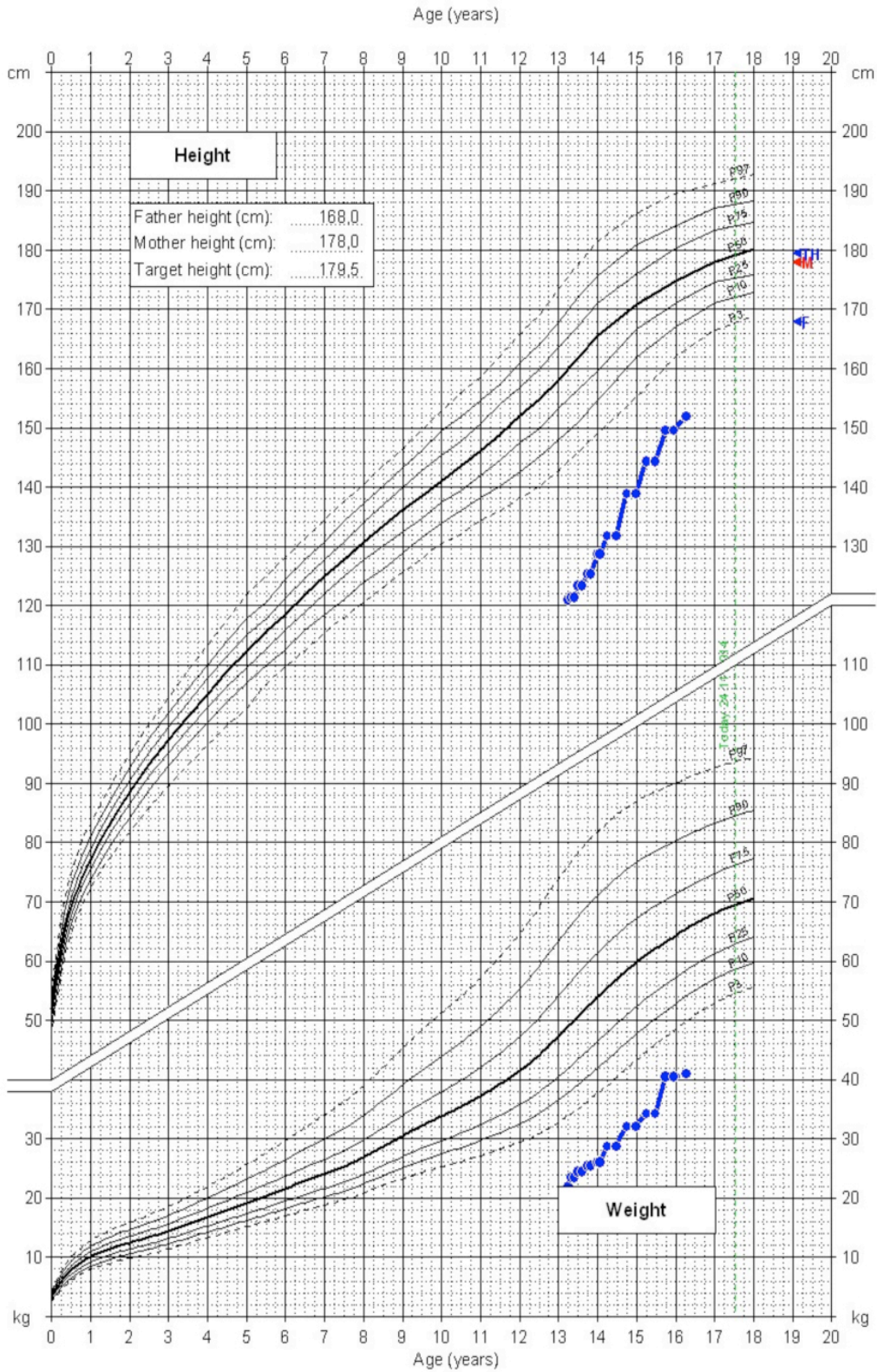


Abbildung 25: Körperperzentilen (Länge und Gewicht) nach Transplantation und genetische Zielgröße des Patienten (roter Pfeil)

Patient 2: weiblich, 16 1/2 Jahre, Nierendysplasie, 22 Monate Hämodialyse, Leichenspende, auch hier Vorbereitung der Transition in die Erwachsenenephrologie

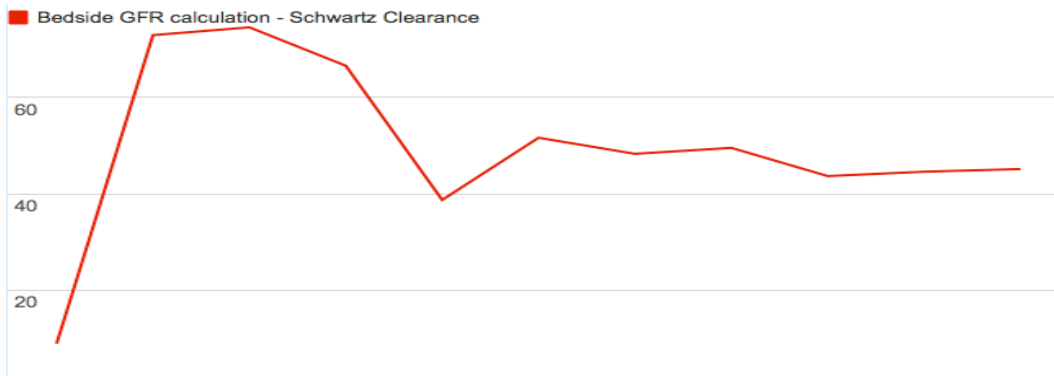


Abbildung 26: GFR (x-Achse in den Abbildungen jeweils Zeitachse)



Abbildung 27: Serumcreatinin

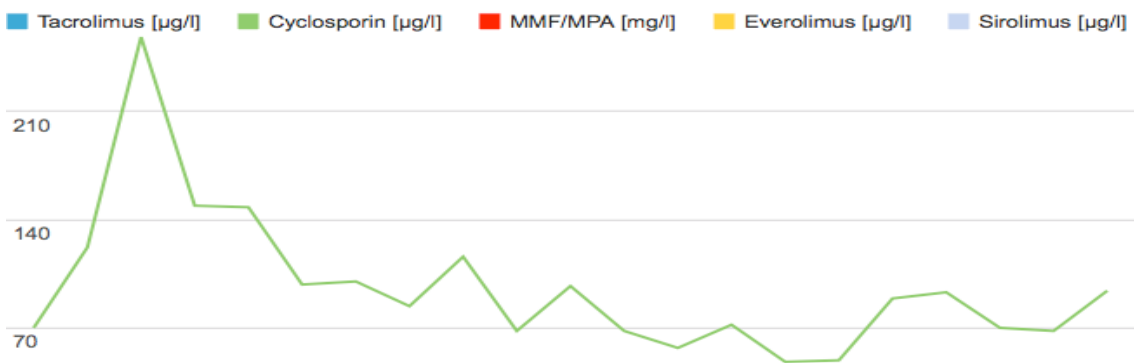


Abbildung 28: Serumentalspiegel Immunsuppression

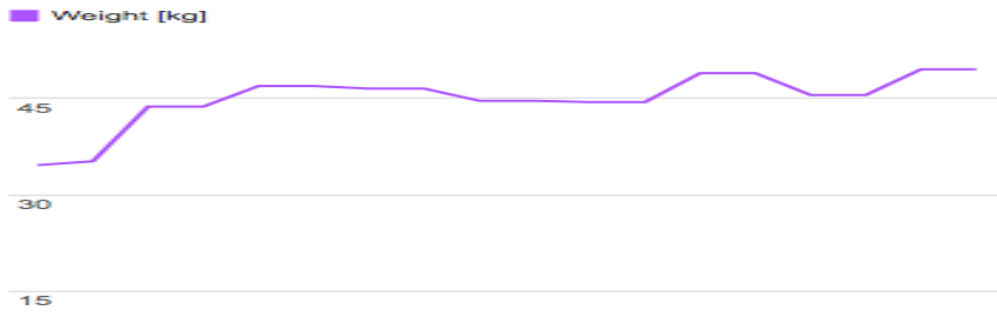


Abbildung 29: Gewichtsentwicklung nach Transplantation

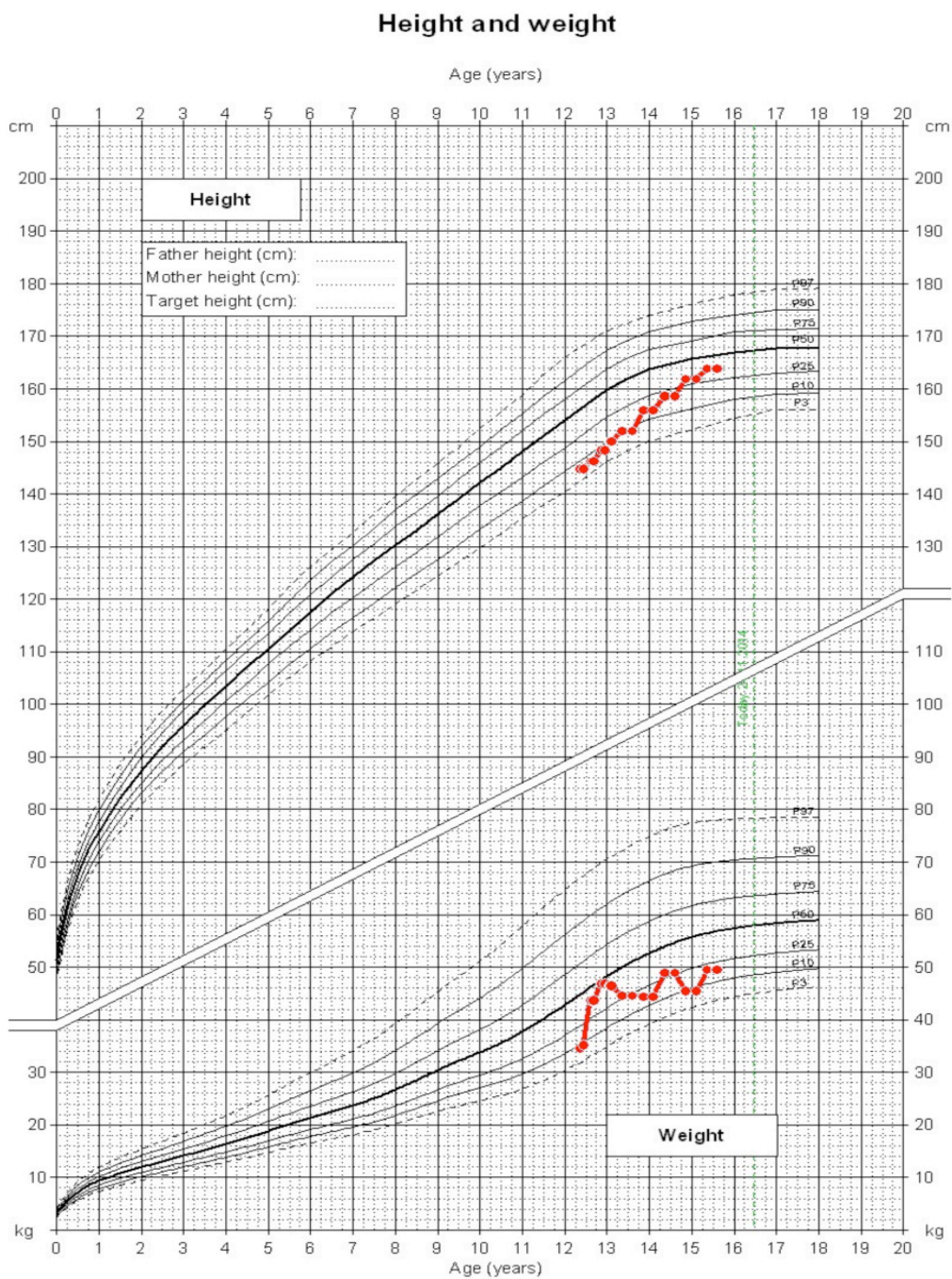


Abbildung 30: Körperperzentilen (Länge und Gewicht) nach Transplantation

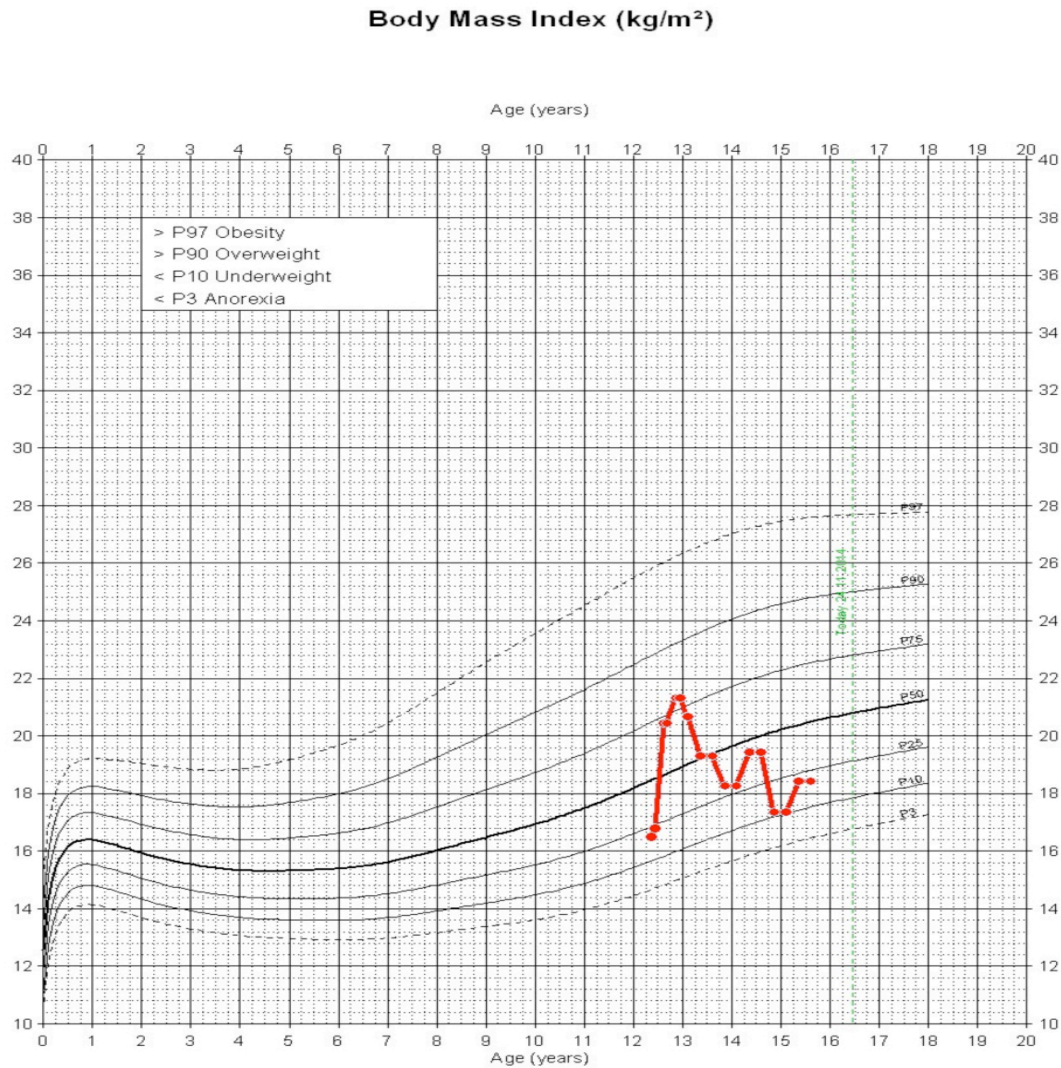


Abbildung 31: Perzentile des Body Mass Index nach Transplantation

Zu betonen ist, dass sich in jedem Einzelfall nur mit Kenntnis der gesamten Situation des Patienten inclusive aller relevanten Aspekte ein Gesamtbild der aktuellen Lage nach der Nierentransplantation erstellen lässt – man könnte durch die eine oder andere Grafik gegebenenfalls irreführt werden und auf ein eventuell zu gutes oder zu schlechtes Outcome schliessen.

4. Conclusions:

4.1 CERTAIN - NAPRTCS

Für eine Qualitätssicherung, eine verbesserte Patientenversorgung und eine valide klinische Forschung in der pädiatrischen Transplantationsmedizin ist eine langfristige und umfassende Datensammlung entscheidend.

Bislang gab es im deutschsprachigen Raum noch kein Register über diese Patienten, daher wurde der Arbeitskreis „Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter“ im Jahr 2009 von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) beauftragt, eine solche Plattform zu schaffen. Die technische Realisierung und die inhaltliche Umsetzung des „CERTAIN“ genannten Registers (Central European Pediatric Renal TransplAnt Initiative) werden in der Zentrale der GPN in Heidelberg koordiniert ^{11,12}.

Das Forschungsnetzwerk CERTAIN ist ein längst fälliges Register – ein amerikanisches Register „NAPRTCS“ (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) gibt schon seit Mitte der Achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts Studien über nierentransplantierte Kinder heraus – mit z.T. sehr hohen Patientenzahlen im Vergleich zu deutschen bzw. europäischen Studien (Annual Report 2010) ⁹.

Im Annual Report von NAPTRCS wird alle 2 Jahre auf Tendenzen und aktuelle Neuerungen eingegangen.

Fortwährend jeweils aktuell zum Beispiel die Zahlen und Entwicklungen von:

- Lebendspenden,
- Transplantationshäufigkeit in der Pädiatrie,
- Knaben-/Mädchenwendigkeit,
- Dialyseform vor der Transplantation

Insbesondere jedoch zeichnet sich das amerikanische Register durch die großen Patientenzahlen und somit sehr aussagekräftigen spezielleren Studien aus (Beispiele - NAPRTCS-Report 2010) ⁹:

- Anzahl der „young deceased donors“ der letzten zwanzig Jahre (ggf. eine mögliche Ursache, eine Voraussetzung für die Transplantantfunktion, indirekt auch eine Abbildung der Organspendebereitwilligkeit),

- Unterschiede in den zur Transplantation führenden Diagnosen bei unterschiedlichen Ethnien der Patienten (FSGS bei farbigen Patienten viel häufiger als bei weissen, Refluxnephropathie bei weissen viel häufiger),
- Rate der präemptiven Transplantationen in Abhängigkeit von Ethnie, Alter, Lebend- oder Leichenspende,
- sehr detaillierte Analyse der fast 100 im nordamerikanischen Raum transplantierten Kinder unter einem Jahr in 2008/09 – Zahlen, die ohne zentrumsübergreifende Daten Analysen bzw. Register in Europa nicht erreicht werden könnten,
- auffallend knabenwendige Geschlechtsverteilung der jungen Altersgruppen bis 5 Lebensjahre (60-70% Knaben),
- Verhältnis des Alters bei Transplantation zur Grunderkrankung – Strukturelle Anomalien bei jüngeren Patienten, Glomerulonephritis oder FSGS mit eher steigendem Alter (auch hier durch die größeren Patientenzahlen gute Aussagekraft)

4.2 Patientenzahlen der Hamburger Kohorte - Visiten(-inhalte):

Es wurden in das CERTAIN-Register die Daten von insgesamt 25 Patienten vollständig eingegeben, diese Patienten wurden in Hamburg ab Anfang 2010 transplantiert – die Daten wurden bis einschliesslich Mai 2014 eingepflegt.

Diese Beschränkung des o.g. Zeitraumes ergibt sich aus dem Umstand, dass die Möglichkeiten der Analyse sehr von der Qualität der Dokumentation abhängt. Seit Einführung des aktuellen Krankenhauseigenen Informationssystems „Soarian“ am UKE ist ein großer Teil der Patientendaten einfacher verfügbar. Insbesondere Krankenhausaufenthalte zur Therapie von Komplikationen (Infektionen, Abstoßungen) oder zur Diagnostik (Medikamentencompliance, Nierenbiopsien) sind gut abgebildet.

Im Laufe der Zeit nach der Transplantation ergeben sich initial engmaschige Visitenintervalle, die nach 12 Monaten auf halbjährliche Follow-Up-Visiten ausgedehnt werden, wie sie auch in der Praxis in der Sprechstunde neben den monatlichen Vorstellungen zur Spiegelkontrolle vollzogen werden (Halbjahres- /Jahreskontrollen) – siehe hierzu auch Seite 29 und Abbildung 10 des Kapitels Material und Methoden.

Eine Visite einzugeben bedeutet - Inhalt der Standard-Follow-up-datensätze:

- Laborwerte und Faktoren, die das Outcome des Patienten und des Transplantats darstellen
- Immunologische und nicht immunologische Ursachen des kurz- und langfristigen Transplantatverlustes
- Immunsuppression und Substanzkombinationen, Kurz- und Langzeit-Toxizität der immunsuppressiven Substanzen
- Hospitalisierungen, deren Gründe und Umstände
- Psychosoziale Entwicklung (extended data set) – körperliche Entwicklung – Komorbiditäten (u.a. kardiovaskulär) – Malignitäten post transplantationem (PTLD)
- Infektionen als Komplikationen (opportunistische Infektionen, Transplantatpyelonephritis) und ggf. eine antimikrobielle Therapie

Pro Visite musste eine große Anzahl an Daten eingegeben werden, abhängig von der Art der Visite („standard-/extended-follow-up“, „initial-visit“) zwischen 180 und knapp 250 Parameter waren obligatorisch zu recherchieren und anzugeben.

4.3 Dateneingabe - Dokumentationsarten – Datenqualität

Wir beschränkten uns in den Visiten auf die wesentlichen bzw. relevanten medizinischen Aspekte nach einer pädiatrischen Nierentransplantation bzw. auf einen „minimal-data-set“ – es erfolgte keine Eingabe von Daten bezüglich der Lebensqualität, ausschliesslich Dokumentation einzelner Gelegenheitsblutdruckwerte und nicht der kompletten 24h-RR-Messwerte.

Insbesondere bei der Eingabe der Blutwerte erfolgte eine Reduktion auf die relevanten Laborparameter (Eingabe von z.B. Leber-/ Cholesterinwerten nur bei dtl. erkennbarer Relevanz, Eisen oder Ferritin nur bei deutlicher Anämie etc.).

Dennoch ist die Dateneingabe teilweise sehr zeitintensiv - vor allem bei lückenhafter oder unzureichender Dokumentation oder sehr schwierigen Verläufen mit vielen Komplikationen ist die Eingabe einer regulären „follow-up“-Visite relativ aufwendig.

Die von den Initiatoren bemessenen Zeiten der Eingabe lassen sich nur bei sehr wenigen Visiten verifizieren.

Initial	Day of discharge	3, 6, 9, 18- month follow-up	Yearly follow-up
30 min	15 min	15 min	15 min

Abbildung 32: von der Registerzentrale kalkulierte Zeiten der Eingabe

Bei der Arbeit mit dem Forschungsnetzwerk CERTAIN waren unterschiedliche Arten der Dokumentation von Patientendaten zu beachten, was zum Teil die Recherche der Patientendaten erschwert hat. Im Kindernierenzentrum des UKE wurde zur Recherche der Parameter das Einsehen in mindestens 4 verschiedene Dokumentationssysteme erforderlich. Alle Systemen voran ist ein Großteil der Daten in Papierakten abgebildet – häufig werden 3 unterschiedliche Softwaresysteme („x-serv“, „Soarian“, „Dis-Web“) zur Dokumentation und Arztbriefherstellung verwendet.

Die Qualität der Daten und so der mit ihnen durchgeführten Studien hängt sehr von der Krankenhauseigenen Dokumentation ab – ein KIS (Krankenhausinternes Informationssystem – am UKE beispielsweise „Soarian“) und dessen Vernetzung mit CERTAIN würde die Eingabe einfacher machen und wäre erstrebenswert – in der Registerzentrale in Heidelberg und im Transplantationszentrum Rom wird diese Vernetzung bereits angewendet – der Datenschutz stellt hier jedoch eine sehr große Hürde dar. Vor einer möglichen Übertragung müssten die Werte bzw. Daten in eine Excel-Datei konvertiert werden, inklusive Anpassung der Sprache und der Einheiten der betreffenden Werte, diese würde dann automatisch ins Netzwerk eingepflegt werden.

4.4 Modifikationen – Eurotransplant

Seit Bereitstellung des Systems haben sich auch einige Verbesserungen durch Modifikationen ergeben. Insbesondere seit der bestehenden Verbindung des Forschungsnetzwerks zur europäischen Vermittlungsstelle für Organvergabe „Eurotransplant“ wird die initiale Eingabe der Patientendaten in das Register sehr vereinfacht, da teils wichtige und mitunter relativ kompliziert zu recherchierende Daten bereits bei ET gemeldet sind:

- HLA-Typisierung und Blutgruppe von Spender und Empfänger,
- Laborwerte des Spenders wie z.B. Infektionsserologien (z.B. bei Nichtvorliegen des sog. „Donor-Reports“),

- Vorgeschichte des Organempfängers (Grunderkrankung, Dialyseart und Dauer, Registration-Date bei Eurotransplant) etc.

Bei Eingabe der ET-Nummer bei der initialen Visite am Tag der Transplantation werden unter anderem diese Daten umgehend und direkt ohne weitere Anfrage in das Register übernommen.

4.5 Optionen – Darstellungsmöglichkeiten

Das Register kann möglicherweise eine gute Kontrolle für die Jahres-/Halbjahreskontrollen der transplantierten Patienten im KfH sein. Es erfolgt durch das System eine automatische Abfrage von einigen relevanten Daten quasi im Jahres-/Halbjahresrhythmus (Impftiter, Wachstumskontrolle anhand des durchgeführten Handröntgen und viele mehr), diese Werte werden auch innerhalb der erforderlichen Jahreskontrollen routinemäßig untersucht.

Es gibt eine Möglichkeit, einen Visitenplan zu erstellen, der in der Akte abgeheftet oder im Computersystem eingescannt an die Dateneingabe der jeweiligen Visite erinnert – insbesondere an die Jahreskontrollen und die dazugehörige fällige Diagnostik kann der Nutzer auf diesem Weg erinnert werden.

Wie im Kapitel Ergebnisse beschrieben, können die Daten der Patienten ohne weitere Anfrage für eigene Analysen bzw. Darstellungsmöglichkeiten benutzt werden. Das Erstellen von Grafiken zur Nierenfunktion (GFR oder Serumcreatinin) oder das Abbilden von Blutspiegeln der immunsuppressiven Medikation sowie die Darstellung des Wachstums bzw. der Gewichtsentwicklung (u.a. anhand von Perzentilen) ist jeweils einfach durchzuführen und schnell verfügbar.

Mittels einer einfachen Datenabfrage über CERTAIN und einer kurzen Darstellungsbearbeitung kann beispielsweise eine Übersicht über die Nierenfunktion aller Patienten der Hamburger Kohorte aus dem Register erstellt werden:

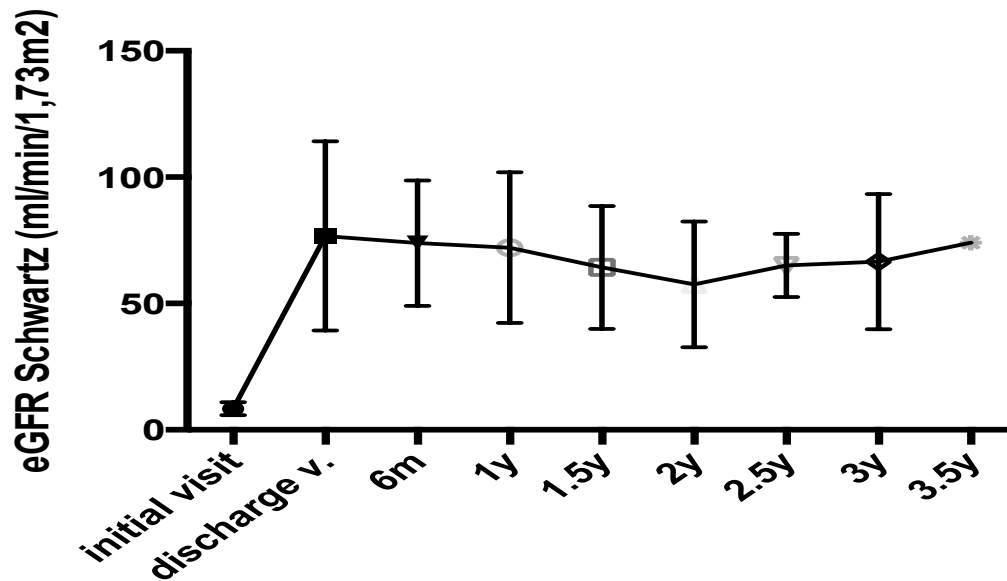


Abbildung 33: GFR aller Hamburger CERTAIN-Patienten im zeitlichen Verlauf

Auf gleichem Wege ist auch eine Darstellung der Nierenfunktion der einzelnen Patienten möglich:

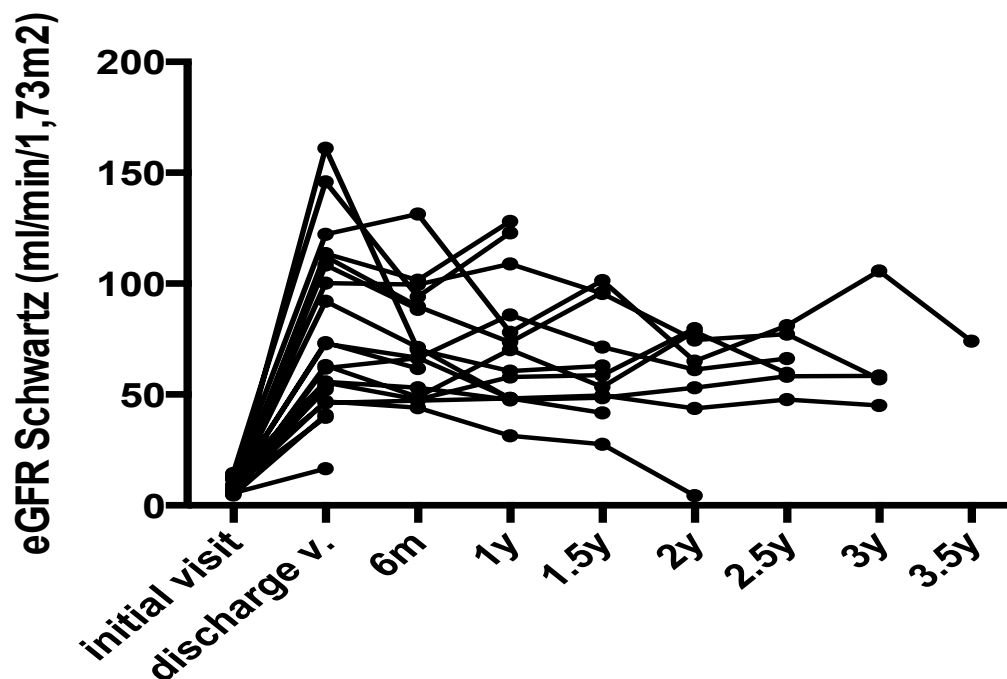


Abbildung 34: GFR der einzelnen Patienten aus Hamburg im zeitlichen Verlauf

4.6 Studien und Analysen mit dem Netzwerk CERTAIN

Anhand der drei im folgenden Abschnitt erläuterten CERTAIN-Register-Studien und laufenden Analysen kann der Nutzen des Registers belegt werden. In zwei dieser Analysen (CMV-Study und Impfanalyse) sind Hamburger Daten eingeflossen, eine Studie (Everolimus-Study) dient als Beispiel ohne die Daten der Hamburger Patienten. In der zu Beginn beschriebenen sehr großen CMV-Studie wird vor allem durch die große Patientenzahl der zentrumsübergreifende Charakter des Forschungsnetzwerkes überzeugend deutlich.

4.6.1 CMV-Study

Die Prävention von CMV-Infektionen ist nach wie vor ein wichtiges Thema in der pädiatrischen Transplantationsmedizin. Zurückliegende Studien in der Pädiatrie haben sich bislang auf die Pharmakokinetik und auf die Sicherheit der antiviralen Prophylaxe mit (Val-)Ganciclovir konzentriert, aber kontrollierte Studien fehlen bislang. Im Rahmen des CERTAIN-Forschungsnetzwerks wurde daher die Wirksamkeit und Sicherheit der Valganciclovir-Prophylaxe nach einem standardisierten Protokoll in einer großen Gruppe ($n = 259$) von pädiatrischen Nierentransplantatempfängern, im Alter von 10.3 ± 5.5 Jahren untersucht (Stand April 2014). In diese Analyse fließen die Daten von 21 Hamburger Patienten ein.

Ziele der Studie:

- Epidemiologie und Morbidität von CMV-Infektionen bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern.
- Effekte antiviraler Mittel auf die Inzidenz und Schwere von CMV-Infektionen
- Sicherheit und Verträglichkeit einer antiviralen Prophylaxe mit (Val-)Ganciclovir
- Auswirkungen einer mTOR-Inhibitor-basierten Immunsuppression auf CMV-Infektionen bei pädiatrischen Patienten

Einschlusskriterien:

- Empfänger mit einem minimalen Datensatz für Visiten bis zu einem Jahr nach Transplantation, alle Patienten wurden eingeschlossen, ob sie eine Prophylaxe erhalten haben oder nicht
- 46 teilnehmende Transplantationszentren, 9 Länder, 114 registrierte Benutzer zum Zeitpunkt der Studie
- Patientenzahl: n=259 - 117 Prophylaxegruppe, 142 Kontrollgruppe (Stand April 2014)

Conclusions der CMV-Study:

Dies ist die größte Studie zur Chemoprophylaxe von CMV-Erkrankungen bei pädiatrischen Organempfängern, die jemals veröffentlicht wurde.

Es zeigt sich, dass eine antivirale Chemoprophylaxe mit Valganciclovir/Ganciclovir für eine CMV-Prävention bei Kindern als Nierentransplantatempfänger mit einem CMV-Hochrisiko-Profil (Donor positiv/ Rezipient negativ) hochwirksam ist.

Unter anderem ist dies erkennbar daran, dass die meisten (92%) der CMV-Infektionen nach Ende der Prophylaxe auftreten.

Effect of (Val-)Ganciclovir on CMV Infection or Disease in Paediatric Renal Transplant Patients (D+/R- or D+/R+)

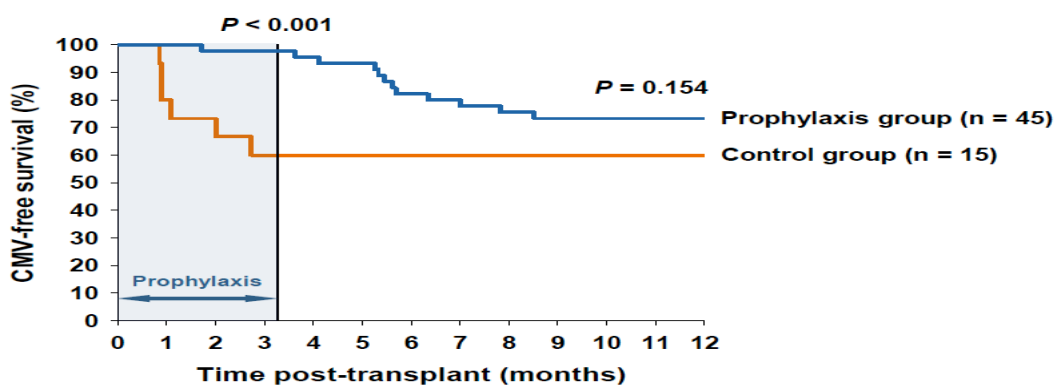


Abbildung 35: CMV-freies Überleben nach Transplantation - Prophylaxe- versus Kontrollgruppe

CMV-Infektionen sind verbunden mit einer bedeutenden Verschlechterung der Transplantatfunktion von 14-15% 2 bzw. 3 Jahre nach der Transplantation (Abb. 36).

Graft function in patients with and without CMV event

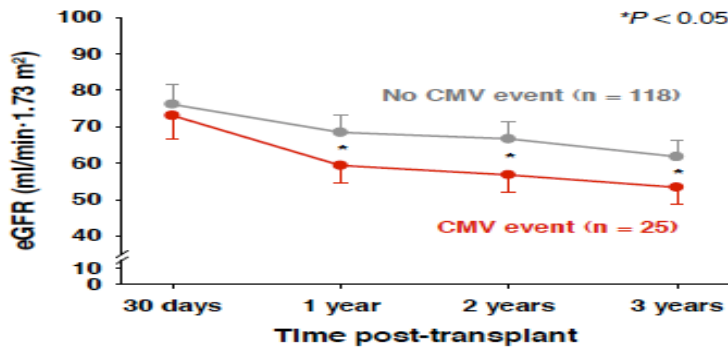


Abbildung 36: Transplantatfunktion mit/ohne CMV-Infektion

- Das Medikament (Val-)Ganciclovir ist generell gut verträglich (Dosisreduktion oder Absetzen nur bei 3%-11% der Patienten).
- Akzeptable Rate (24%) von CMV-Infektionen oder -erkrankungen (bei D+/R-Patienten) nach einer 100 Tage dauernden Prophylaxe – keine CMV-Gewebeinvasiven Erkrankungen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation

Beim Vergleich der Daten dieser Studie mit einer amerikanischen Studie an erwachsenen Patienten fällt auf, dass pädiatrische Transplantatempfänger wesentlich seltener eine Induktionstherapie (z.B. IL-2-Rezeptor-Blocker oder Antilymphozytenantikörper - „Simulect“/ATG) erhalten, als erwachsene Patienten nach Transplantation.

Table 1: Patient characteristics at baseline (safety population)

	Valganciclovir 200 day (n = 156)	Valganciclovir 100 day (n = 164)
Male, n (%)	116 (74%)	119 (73%)
Ethnicity, n (%)		
White	138 (89%)	141 (87%)
Mean age, years (SD)	47.0 (13.5)	48.5 (13.8)
Primary reason for transplant, n (%)		
Glomerulonephritis	22 (14%)	32 (20%)
Cystic/polycystic kidney disease	20 (13%)	24 (15%)
Diabetes mellitus	24 (15%)	23 (14%)
Hypertension	19 (12%)	21 (13%)
Pyelo/interstitial nephritis	7 (4%)	9 (5%)
Other	64 (41%)	55 (34%)
Primary transplant	145 (93%)	149 (91%)
Induction therapy at transplant ¹	127 (81%)	123 (75%)
Anti-interleukin-2 receptor antibodies	79 (51%)	72 (44%)
Antilymphocyte antibodies	52 (33%)	52 (32%)
Delay to start of study medication		
No delay	103 (66%)	119 (73%)
Delayed graft function	30 (19%)	25 (15%)
Unable to tolerate study medication	6 (4%)	6 (4%)
Other	17 (11%)	14 (9%)

IMPACT Trial

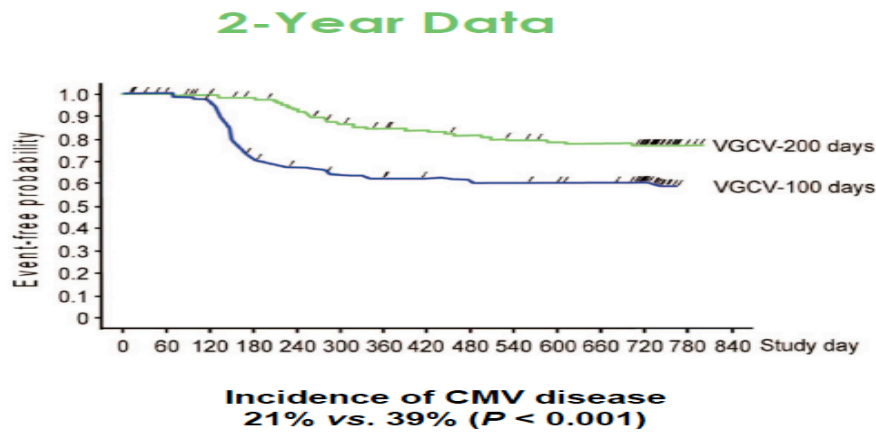
Am J Transplant 2010; 10: 1228



Parameter	Prophylaxis group (n = 57)	Control group (n = 56)	P value
Induction therapy			
IL-2R antibody	8/57 (14%)	18/56 (32%)	0.039
- Basiliximab, n (%)	6/57 (10%)	13/56 (23%)	0.121
- Daclizumab, n (%)	2/57 (4%)	5/56 (9%)	0.891
ATG, n (%)	0/57 (0%)	3/56 (5%)	0.236

Abbildung 37: CERTAIN vs. IMPACT (Stand 2013)

Des Weiteren könnte die CMV-Analyse mit CERTAIN im Vergleich mit anderen Studien zur Beurteilung der Effektivität einer längeren (100d vs. 200d) CMV-Prophylaxe benutzt werden.



Transplantation 2010; 19: 1427

Abbildung 38: CMV freies Überleben mit 200d dauernder Prophylaxe ¹³.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass bei einer 200 Tage dauernden prophylaktischen Therapie eine deutlich höhere Zahl an Patienten mit einer wiederholt nachzuweisenden bzw. dauerhaften Leukopenie zu registrieren ist. Bei lebenslanger Immunsuppression ist eine weitere Schwächung des Immunsystems hierdurch ggf. ein wesentliches Argument für oder gegen eine Prophylaxe mit Valganciclovir über 200 Tage.

Cross-study comparison - paediatric patients vs. adults			
Haematological complication	CERTAIN analysis 100-day prophylaxis (n = 19)	IMPACT trial^A 100-day prophylaxis (n = 164)^B	IMPACT trial^A 200-day prophylaxis (n = 156)^B
Anaemia [Hb < 8 g/dl]	2/19 (11%)	30/164 (18%)	24/156 (15%)
Leukocytopenia [Leukocytes < 3500/ μ l]	6/19 (32%)	43/164 (26%)	59/156 (38%)
Neutropaenia [Neutrophils < 500/ μ l]	2/19 (11%)	25/164 (15%)	23/156 (15%)

Abbildung 39: Vergleich Prophylaxedauer CERTAIN-Analyse vs. Impact-trial

Das Manuskript dieser Studie, welches im amerikanischen Journal „Transplantation“ eingereicht wird, findet sich im Anhang.

4.6.2 Everolimus-Study

Inhibitoren des sog. Mammalian target of rapamycin (mTOR) wie Sirolimus und Everolimus sind potente Immunsuppressiva, die den Interleukin-2-stimulierten T-Zell-Proliferations-Weg blocken, in dem mTOR eine zentrale Komponente ist. Des Weiteren ist mTOR eine ebenso wesentliche Komponente bei der Wachstumsfaktor-gesteuerten Proliferation von hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Stammzellen.

Dieser an zwei Punkten ansetzende Mechanismus der Wirkung von mTOR-Inhibitoren (quasi Anti-Abstoßung und Anti-Zell-Proliferation) verhindert nicht nur Abstoßungsepisoden – er ist ebenso gedacht, mit der Inhibition der Proliferation von Gefäßmuskelzellen das Langzeittransplantant-outcome zu verbessern. mTOR-Inhibitoren werden als immunsuppressive Medikamente bei pädiatrischen Transplantatempfängern verwendet ¹⁴.

Aufgrund ihrer antiproliferativen Eigenschaften wurden Bedenken geäußert, dass die mTOR Inhibitoren das Knochenlängenwachstum beeinträchtigen könnten. In Tierversuchen, in denen Ratten Sirolimus in therapeutischen Dosierungen gegeben wurden, zeigte sich ein deutlich beeinträchtigt Längenwachstum ^{15,16}.

Eine mögliche hemmende Wirkung von Medikamenten wie z.B. den mTOR-Inhibitoren auf das Längenwachstum ist ein wesentlicher Aspekt bei Kindern mit Nierenerkrankungen bzw. nach Nierentransplantation – aufgrund ihrer zumeist bereits lang dauernden chronischen Niereninsuffizienz, einer schlechten Transplantatfunktion und/oder der Gabe von Steroiden post transplantationem leiden sie bereits häufig unter Kleinwuchs.

Zwei klinische Studien ^{17,18} und ein Fallbericht ¹⁹ haben widersprüchliche Ergebnisse erbracht, sind aber u.a. aufgrund einer Verabreichung von Steroiden zur gleichen Zeit auch schwierig zu interpretieren.

Anhand des CERTAIN-Registers wurde in einer Fall-Kontroll-Studie das Längenwachstum über 2 Jahre bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern beobachtet, die eine steroidfreie immunsuppressive Therapie erhalten haben.

Vergleich zweier Gruppen:

- eine Gruppe von vierzehn Patienten erhielt eine Therapie aus mTOR-Inhibitoren in Verbindung mit CSA,
- die andere Gruppe (ebenfalls 14 Pat.) bekam eine Kombinationstherapie aus Mycophenolatmofetil (MMF) mit einem Calcineurininhibitor.

Beide Gruppen erhielten ca. 10-14 Monate nach der Transplantation keine Steroide mehr - eine Besonderheit, da Steroide ein im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva sehr häufig angewendetes Medikament nach Transplantation sind. Eigentlich sollten sie innerhalb dieses o.g. Zeitraums regelhaft abgesetzt werden, aber aus Sorge vor Abstoßungsreaktionen und bei auch teils mangelnder Compliance in der Einnahme der (immunsuppressiven) Medikamente wird die Steroidtherapie häufig erst später beendet.

Conclusions der Everolimus-Study:

Dies ist die erste Studie, die als Fall-Kontroll-Studie eine Gruppe von Patienten mit einem Everolimus(EVR)-basiertem Regime mit einer Gruppe mit einem Mycophenolatmofetil(MMF)-basiertem Regime vergleicht, beide Gruppen erhalten jeweils eine steroidfreie Immunsuppression nach Nierentransplantation.

Als Schlussfolgerung konnte beobachtet werden, dass die Wachstumsraten der beiden Gruppen absolut vergleichbar waren, unabhängig davon, ob als Grundlage das Wachstum als Entwicklung in Zentimeter pro Jahr oder als Veränderung der Standardabweichung im gleichen Zeitraum verwendet wurde.

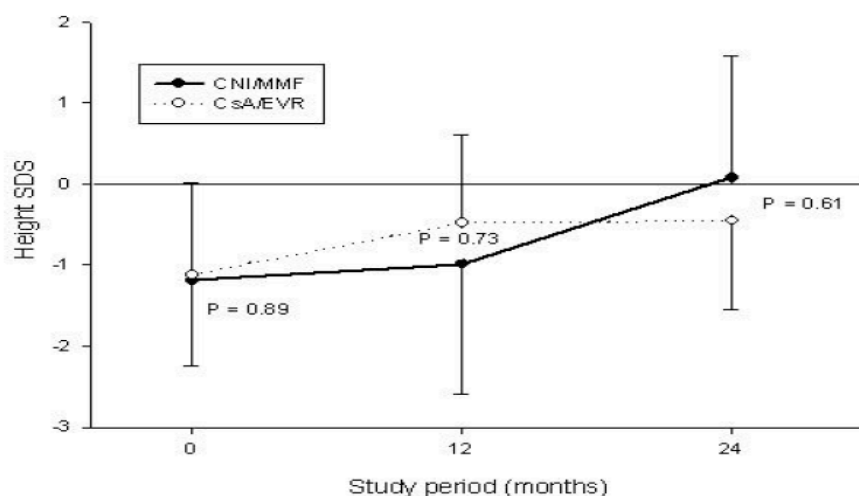


Abbildung 40: Wachstum MMF (durchgezogene Linie) vs. Wachstum EVR (Punkte)

Die besondere Stärke der Studie bestand darin, daß die Untersuchung auf eine Gruppe von Patienten beschränkt wurde, die keine Steroide erhalten haben – daher konnte eine mögliche Störung der Analyse des Längenwachstums verhindert werden.

Es wurde zuvor in Studien gezeigt, daß die Auswirkungen von Kortikosteroiden auf das Längenwachstum sehr variabel sein können, auch wenn die Patienten gleiche, an die jeweilige Körperoberfläche angepasste Dosierungen erhalten haben. Sogar bei völlig übereinstimmenden Maßen für Körpermaße und gleicher Dosis des Kortisons waren die Auswirkungen unterschiedlich - so ließ sich schliessen, daß der Steroidstoffwechsel interindividuell sehr unterschiedlich sein muß²⁰.

4.6.3 Vaccination-Study – Analysis Plan:

Dies ist eine Studie, die im Frühjahr 2014 geplant wurde und zur Zeit in Arbeit ist, die Daten von 14 der Hamburger Transplantationspatienten wurden eingegeben und werden zur Validität der Untersuchung einen großen Beitrag leisten.

Die ersten Ergebnisse dieser Studie werden im Laufe des Jahres 2015 präsentiert werden.

Die Prävention von systemischen viralen und bakteriellen Infektionen durch Impfungen ist ein wichtiges Thema in der Kinderheilkunde – besonders auf dem Gebiet der Transplantationsmedizin ist diese Aufgabe von entscheidender Bedeutung. Um eine Transplantatabstoßung zu vermeiden, benötigen Organempfänger in der Regel lebenslang immunsuppressive Medikamente, die sowohl zu einer Beeinträchtigung der zellvermittelten Immunität als auch zu einer unterdrückten Antikörperproduktion führt. So wird die Anfälligkeit für Infektionen bei Patienten in der Transplantationsmedizin erhöht.

Durch eine Impfung vermeidbare Erkrankungen können bei Transplantantempfängern durch die Immunsuppression einen schweren Krankheitsverlauf nehmen oder sogar lebensbedrohlich werden. Die Prävention von Infektionen durch eine Impfung ist ein sehr kostengünstiger und der am wenigsten invasive Ansatz, um die Häufigkeit von Infektionserkrankungen zu reduzieren und um die Morbidität und Mortalität bei Transplantatempfängern zu senken.

Jedoch kann der Impfstatus bei pädiatrischen Transplantationspatienten vor der Operation unvollständig sein wegen des teilweise jungen Alters des Empfängers oder mitunter, weil die Impfung aufgrund des Zustandes des Patienten verschoben wurde. Darüber hinaus könnte eine Antikörperantwort bei einer Impfung vor der Transplantation unzureichend sein beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten Urämie.

Nach der Transplantation während der zumindest zu Beginn hochdosierten immunsuppressiven Therapie kommt es häufig zu einer Beeinträchtigung der Reaktion des Patienten auf eine Immunisierung, und bis heute sind attenuierte (abgeschwächte Lebend-) Impfstoffe in der Organtransplantation in einem gewissen Zeitrahmen post transplantationem nicht empfohlen. Auch gibt es Bedenken, dass Impfungen bei Transplantatempfängern die Bildung von De-novo-Donorspezifischen-Antikörpern erleichtern und so quasi eine Transplantatabstoßung fördern könnten.

Bislang wurden zu diesem Thema nur retrospektive, meist Single-Center-Studien veröffentlicht, die den Immunisierungsstatus vor oder nach pädiatrischer Nierentransplantation untersucht haben. Aus diesem Grund soll eine multizentrische Studie zum Impfstatus bei europäischen pädiatrischen Nierentransplantatempfängern mit dem Registrierungs-Forschungsnetzwerk durchgeführt werden.

Neben der Analyse des Immunisierungsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation und jährlich danach soll der Verlauf der Impftiter vor dem Hintergrund der verschiedenen Immunsuppressiva beobachtet werden. Darüber hinaus werden Transplantatabstoßungsreaktionen und HLA-Antikörper-Titer dokumentiert (sofern vorhanden und in CERTAIN eingegeben), um Information über einen möglichen Zusammenhang zwischen Impfungen, Anti-HLA-Antikörper-Reaktion und Transplantatabstoßung zu gewinnen.

Ein weiteres Ziel ist der Vergleich und die Einhaltung der länderspezifischen Impfempfehlungen, sowie eine Analyse der Häufigkeit und Schwere der durch Impfung vermeidbaren Erkrankungen nach der Transplantation.

Ziele der Impfstudie:

- Bestimmung des Impfstatus anhand u.a. der Impftiter vor und nach der Transplantation und die Bewertung nach länderspezifischen Impfprogrammen bzw. Impfkalendern.
- Analyse des Verlaufes von Impfantikörpern nach der Transplantation und die Wirksamkeit einer Re-Impfung.
- Klinische Wirksamkeit von Impfungen über eine Analyse der Verbreitung von durch eine Impfung vermeidbaren Krankheiten nach der Transplantation.
- Die Wirkungen der Posttransplantations-Impfungen auf HLA-Antikörperspiegel (in einer Untergruppe von Patienten, bei denen Daten über HLA-Antikörperspiegel vorhanden sind).

Einschlusskriterien

- Pädiatrische Nierentransplantationspatienten mit einem kompletten CERTAIN „minimal data set“ für mindestens das erste Jahr nach der Transplantation (initial-visit, day-of-discharge-visit, 3, 6, 9, and 12 months after engraftment), vorzugsweise für die ersten 3 Jahre nach Transplantation (18, 24, 30, 36 Monate post-transplant)
- Alle Patienten mit einem kompletten Impf-Datensatz im CERTAIN-Registry (dieses Dokumentations-sheet ist speziell für diese Studie entwickelt worden)

No.	Vaccination	▼ Date	Titre
1	Tetanus	05.06.2012	2.5[I.U./ml]
2	Diphtheria	05.06.2012	1.3[I.U./ml]
3	Pertussis	05.06.2012	27100[I.U./ml]
4	Poliovirus	05.06.2012	Positive
5	Hepatitis A	05.06.2012	Negative
6	Hepatitis B	05.06.2012	75[ml.U./ml]
7	Pneumococcal	05.06.2012	Positive
8	Measles	05.06.2012	5200000[I.U./ml]
9	Mumps	05.06.2012	Positive
10	Rubella	05.06.2012	130[I.U./ml]
11	Varicella	05.06.2012	1600000[ml.U./ml]
12	Influenza	05.06.2012	Negative

Abbildung 41: Dokumentation der Impftiter eines Patienten in der „initial visit“

5. Zusammenfassung

In das von der GPN 2009 aufgebaute CERTAIN-Register sind die Datensätze von 25 Hamburger pädiatrischen Nierentransplantationspatienten eingegeben worden. Es wurden in dieser Arbeit die Patientendaten von Anfang des Jahres 2010 bis Mitte des Jahres 2014 berücksichtigt, im Vergleich aller knapp 50 an CERTAIN teilnehmenden Transplantationszentren zeigt sich beim Hamburger Patientenkollektiv eine überdurchschnittliche Datenqualität und Datenmenge.

Es ergeben sich bei Nutzung des Register zahlreiche Darstellungsmöglichkeiten relevanter Aspekte des Outcomes der Patienten (Verlaufsgrafiken einzelner ausgewählter Laborwerte, Perzentilenkurven etc.). Mittels einer Datenabfrage aus CERTAIN kann eine Übersicht über die Transplantatfunktion (GFR) aller Patienten der Hamburger Kohorte aus dem Register erstellt werden.

Die Qualität der Daten und der mit ihnen durchgeführten Studien hängt von der Krankenhauseigenen Dokumentation ab. Die Dateneingabe ist bei lückenhafter Dokumentation oder bei sehr schwierigen Verläufen mit zahlreichen Komplikationen zeitlich aufwendig. Seit der bestehenden Verbindung von CERTAIN zur europäischen Vermittlungsstelle für Organvergabe „Eurotransplant“ wird die Arbeit mit dem Register jedoch sehr vereinfacht, da einige Parameter bereits bei ET gemeldet sind und bei Beginn der Eingabe des Patienten automatisch in das Register integriert werden.

Der zentrumsübergreifende Charakter des Registers wird insbesondere durch drei wissenschaftliche Analysen deutlich, die zum Teil mithilfe von Daten der Hamburger Patienten durchgeführt werden:

Everolimus-studie: Vergleich des Längenwachstums nach Transplantation in zwei Gruppen, Patienten mit MMF-basierter Immunsuppression und Patienten, die eine mTOR-Inhibitor-Immunsuppression erhalten (bei Behandlung mit mTOR-Inhibitoren wurde in Tierversuchen eine Beeinträchtigung des Knochenlängenwachstums nachgewiesen), n=28 Patienten, erste Vergleichsstudie an nierentransplantierten Kindern mit steroidfreier Therapie - nach zwei Jahren zeigte sich in beiden Gruppen kein Unterschied des Längenwachstums.

Impfstudie: seit Beginn des Jahres 2014 laufende Analyse des Verlaufs von Impfantikörpern nach Nierentransplantation, Wirkungen der Posttransplantations-Impfungen auf HLA-Antikörperspiegel, n=219 Patienten, Daten von 14 Hamburger Tx-Patienten. Deadline der Datensammlung zu dieser Studie war der 15.01.2015.

CMV-Studie: Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Valganciclovir-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten nach NTx in Form einer Fall-Kontroll-Studie (n = 242 Patienten, Daten von 21 Hamburger Patienten). Eine CMV-Infektion ist mit einer Verschlechterung der Transplantatfunktion von 14-15% verbunden, in der Prophylaxegruppe zeigte sich ein 75%iges CMV-freies Überleben im ersten Jahr post-NTx. Die Ergebnisse der CMV-Study sind zur Veröffentlichung in einer der folgenden Ausgaben des internationalen Journals „Transplantation“ eingereicht worden.

6. Abkürzungsverzeichnis

Die in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen sind bei ihrer erstmaligen Nennung im Text ausformuliert worden und die Abkürzung wurde in Klammern angegeben. Dennoch folgt hier zur Übersicht die Aufzählung und Ausformulierung aller aufgetretenen Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge.

- ACTH Adrenocorticotropes Hormon
- ADPKD Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
- AJT American Journal of Transplantation
- ARPKD Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease
- CAKUT Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
- CERTAIN Central European Pediatric Renal Transplant Initiative
- CSA Cyclosporin A
- CTS Collaborative Transplant Study
- DSA Donorspezifische Antikörper
- ET Eurotransplant
- ETKAS Eurotransplant Kidney Allokation System
- EVR Everolimus
- FSGS Fokale segmentale Glomerulosklerose
- GFR Glomeruläre Filtrationsrate
- GPN Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie
- HLA Human Leukocyte Antigen
- HU High Urgency Listung
- HUS Hämolytisch Urämisches Syndrom
- KfH Kuratorium für Heimdialyse
- KIS Krankenhauseigenes Informationssystem
- MMF Mycophenolat Mofetil
- mTOR Mammalian Target of Rapamycin
- NAPRTCS North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
- PTLD Post Transplant Lymphoproliferative Disease
- TDM Therapeutic Drug Monitoring
- UKE Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- UW University of Wisconsin

7. Literaturverzeichnis

1. Wüthrich RP. Nierentransplantation: Springer; 1995. 1-12.
2. Tönshoff BB, H.; Rieger, S.; Höcker B. Nierentransplantation im Kindesalter. Monatschrift Kinderhkd 2012;160:335-42.
3. Frei US-HHJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Jahresbericht Quasi Niere 2008:1-64.
4. Lehnhardt A. Nierentransplantation im Kindesalter. Dialyse aktuell 2009;13:490-500.
5. Schaefer BT, B.; Gombos, P.; Wühl, E.; Schaefer, F.; Schmitt, C. P. . Erfolgreiche ABO-inkompatible Nierentransplantation bei Kindern. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2012;43:116, P33.
6. Gritsch HA, Veale JL, Leichtman AB, et al. Should pediatric patients wait for HLA-DR-matched renal transplants? American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2008;8:2056-61.
7. (NAPRTCS) NAPRTCS. Annual Report. 2008.
8. Winkelmann BT, J.; Müller, D.; Giessing, N.; Wille, A.; Deger, S.; Schnorr, D.; Querfeld, U.; Loehning, S.; Roigas, J. Nierentransplantation in Kindes- und Jugendalter. Urologe 2005;45:18-24.
9. (NAPRTCS) NAPRTCS. Annual Report. 2010.
10. Bröcker VS, A.; Becker, J. U. BK-Virusnephropathie nach Nierentransplantation. Pathologie 2011;32:399-405.
11. Plotnicki L, Kohl CD, Hocker B, et al. The CERTAIN Registry: a novel, web-based registry and research platform for pediatric renal transplantation in Europe. Transplantation proceedings 2013;45:1414-7.
12. Tönshoff BP, L.; Feneberg, R.; Kohl, C.; Höcker, B. Etablierung eines webbasierten Registers für die pädiatrische Nierentransplantation: Das CERTAIN Registry. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011;40:320-6.
13. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2010;10:1228-37.

14. Pape L, Lehner F, Blume C, Ahlenstiel T. Pediatric kidney transplantation followed by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A, and steroid elimination: 3-year data. *Transplantation* 2011;92:658-62.
15. Alvarez-Garcia O, Garcia-Lopez E, Loredó V, et al. Growth hormone improves growth retardation induced by rapamycin without blocking its antiproliferative and antiangiogenic effects on rat growth plate. *PloS one* 2012;7:e34788.
16. Sanchez CP, He YZ. Bone growth during rapamycin therapy in young rats. *BMC pediatrics* 2009;9:3.
17. Gonzalez D, Garcia CD, Azocar M, et al. Growth of kidney-transplanted pediatric patients treated with sirolimus. *Pediatr Nephrol* 2011;26:961-6.
18. Hymes LC, Warshaw BL. Linear growth in pediatric renal transplant recipients receiving sirolimus. *Pediatric transplantation* 2011;15:570-2.
19. Rangel GA, Ariceta G. Growth failure associated with sirolimus: case report. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2047-50.
20. Billing H, Burmeister G, Plotnicki L, et al. Longitudinal growth on an everolimus-versus an MMF-based steroid-free immunosuppressive regimen in paediatric renal transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2013;26:903-9.

9. Lebenslauf

Florian Christoph Thiel
geb. 15.01.1976 in Bochum

Schulbildung	1982 – 1986	Grundschule Markstraße Bochum
	1986 – 1995	Gymnasium am Ostring Bochum
	1995	Abitur
Zivildienst	1995 - 1996	Pflegedienst auf der Kinder- Brandverletzten- Intensivstation der Universitätskinderklinik Bochum
Ausbildung	1996 – 1999	Kinderkrankenpflegeschule der Universitätskinderklinik Bochum
	1999	Staatliches Examen
Hochschul- studium	1999 – 2006	Studium der Humanmedizin Christian Albrechts Universität Kiel
	2002	Ärztliche Vorprüfung
	2006	Ärztliche Prüfung
Famulaturen	2002	Allgemeinärztliche Praxis Dr.med. Thiel Bochum
	2003	Klinik für Innere Medizin, St.Elisabeth-Hospital-Bochum
	2004	Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Gießen
	2005	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Bochum

Praktisches Jahr	2005 – 2006	<p>Kreiskrankenhaus Eckernförde Klinik für Chirurgie</p> <p>Universitätsklinikum Kiel II. Medizinische Klinik</p> <p>Universitätsklinikum Kiel Klinik für Neuropädiatrie Klinik für Kinderkardiologie</p>
Praktische Tätigkeiten	2007 - 2010	<p>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Bochum (incl. 6 Monate Neonatologie und incl. 6 Monate Kinderchirurgie Kinderchirurgie Mareinhospital Herne)</p>
	seit 2010	<p>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Universitätsklinikum HH-Eppendorf (incl. 18 Monate Intensivmedizin und Neonatologie)</p>
	seit 2012	<p>Pädiatrische Nephrologie in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendheilkunde am UKE</p>

10.Anhang:

Abstract der CMV-Study:

Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis with (Val-)Ganciclovir

B. Höcker¹, S. Zencke¹, K. Krupka¹, A. Fichtner¹, L. Pape², L. Dello Strologo³, I. Guzzo³, R. Topaloglu⁴, S. König⁵, J. König⁵, M. Bald⁶, N.J.A. Webb⁷, A. Noyan⁸, S. Marks⁹, F. Yalcinkaya¹⁰, F. Thiel¹¹, H. Billing¹², M. Pohl¹³, H. Fehrenbach¹⁴, T. Bruckner¹⁵, B. Tönshoff¹

¹Department of Pediatrics I, University Children's Hospital, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Germany; ²Hanover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hanover, Germany; ³IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Piazza di Sant'Onofrio 4, 00165 Rome, Italy; ⁴Hacettepe University Children's Hospital, Sıhhiye, 06100 Ankara, Turkey; ⁵University Children's Hospital, Waldeyerstr. 22, 48149 Münster, Germany; ⁶Olga Children's Hospital, Bismarckstr. 8, 70176 Stuttgart, Germany; ⁷Royal Manchester Children's Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Center, Manchester, M13 9WL, United Kingdom; ⁸Adana Hospital, Başkent University Faculty of Medicine, Dadaloğlu Mh., 01240 Adana, Turkey; ⁹Great Ormond Street Hospital, Great Ormond Street, London WC1N 3JH, United Kingdom; ¹⁰Ankara University School of Medicine, Çınar Sitesi 5 Blok No: 62, Ümitköy, 06530 Ankara, Turkey; ¹¹University Children's Hospital, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany; ¹²University Children's Hospital, Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen, Germany; ¹³University Children's Hospital, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg, Germany; ¹⁴Children's Hospital, Bismarckstr. 23, 87700 Memmingen, Germany; ¹⁵Institute of Medical Biometry and Informatics, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Germany

Corresponding Author: Burkhard Tönshoff, MD, PhD

Running Title: CMV and VGCV in Pediatric Renal Transplantation

Key Words: CMV, epidemiology, valganciclovir, ganciclovir, pediatric, renal transplantation

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) replication and disease, with its associated morbidity and poor transplant outcome, represents a serious threat to transplant recipients. The pediatric kidney transplant population is at a particularly increased risk of CMV infection. We therefore analyzed CMV epidemiology in a large cohort of pediatric renal transplant recipients (n = 242) and assessed the impact of antiviral chemoprophylaxis with valganciclovir (VGCV) or ganciclovir (GCV) on CMV replication and morbidity. In CMV high-risk (D+/R-) patients (n = 48), antiviral chemoprophylaxis with VGCV or GCV during the first 3 months post-transplant was associated with a significantly lower incidence of CMV replication than in controls: the rate of CMV-free survival in the prophylaxis group at 1 year post-transplant was 75% compared to 33% in the control group ($p < 0.001$) amounting to a difference of 42% at 1 year and of 30% at 3 years. However, patients undergoing VGCV or GCV chemoprophylaxis had more often anemia, leukocytopenia and agranulocytosis. CMV replication was associated with a more pronounced decline of graft function (difference in eGFR of 9.6 mL/min per 1.73 m² at 3 years) compared to patients without CMV replication. Hence, CMV replication in this patient population is associated with adverse transplant outcome.

11. Eidesstattliche Versicherung

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.

Unterschrift:

Danksagung:

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich bei folgenden Personen:

Herrn Prof. Dr.med. Markus J. Kemper für die interessante Themenstellung sowie die stetige Unterstützung bei der Arbeit an dieser Dissertation.

Bei Dr. med. Anja Lehnhardt und Dr.med.Sebastian Loos aus der Pädiatrischen Nephrologie am UKE und Dipl.-Inform. med. Kai Krupka aus der Registerzentrale in Heidelberg für schnelle und freundliche Hilfe bei verschiedenen großen wie kleinen Problemen.

Außerdem ganz besonders bei meiner Frau Catharina und meiner gesamten restlichen Familie für deren dauerhafte Motivation zu dieser Arbeit.