

B. Kranz, E. Kuwertz-Bröking,  
S. Fründ, H. H. Wolters\*, M. Bulla,  
M. Konrad

## Evaluation des lokalen Nierentransplantations-Programms für Kinder – Erfahrungen aus Münster

**Einleitung:** Trotz verbesserter Dialyseverfahren und medikamentöser Therapien (Wachstumshormon, Erythropoetin) sind die dialyseassoziierten Komplikationen verbunden mit strengen Diät- und Trinkvorschriften mit einer normalen kindlichen Entwicklung nicht zu vereinbaren. Damit ist die Nierentransplantation (NTx) nach wie vor das primäre Ziel in der Therapie der kindlichen terminalen Niereninsuffizienz. Bei steigender Anzahl dialysierter Patienten verbunden mit zunehmendem Organmangel ist jedes Transplantationszentrum gefragt, das Transplantationsprogramm zu erweitern und zu optimieren.

**Ziel:** Evaluation der lokalen pädiatrischen Nierentransplantations-tätigkeit im Universitätsklinikum Münster/Deutschland von 1981 bis 2009, die Zeiträume vor und nach 1995 wurden miteinander verglichen.

**Patienten und Methoden:** Die Datenerhebung erfolgte mittels der im Transplantationsbüro des UKM gespeicherten Daten zur NTx. Seit 1981 wurden 138 NTx bei 127 Kindern vor Vollendung des 18. Lebensjahres durchgeführt (mittleres Alter bei NTx  $11,6 \pm 4,5$  Jahre).

**Ergebnisse:** Nach 1995 nahm die Häufigkeit der NTx/Jahr von 3,6 auf 6,2, die Anzahl der Lebendspenden von einer auf 31 und die der präemptiven Transplantationen von 2 auf 7 deutlich zu. Das Empfängeralter, insbesondere der prozentuale Anteil der Kinder < 6 Jahren, und die Dialysezeit änderten sich nicht. Das mittlere Transplantatüberleben lag vor 1995 nach 1 Jahr und 5 Jahren bei 80,3% bzw. 60,2% und nach 1995 bei 96,8% bzw. 80,4% (nach 1 Jahr:  $p=0,025$ , nach 5 Jahren  $p=0,015$ ).

**Schlussfolgerung:** Eine zunehmende Transplantationstätigkeit, insbesondere die zunehmende Zahl der Lebend- und präemptiven Spenden bei Kindern < 18 Jahren ist zu verzeichnen, eine Verkürzung der Dialysezeit wird allerdings nicht erreicht. Das 1- und 5-Jahres-Transplantatüberleben hat sich deutlich verbessert.

**Schlüsselwörter:** Nierentransplantation im Kindesalter, Transplantatüberleben

*Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinikum Münster; \*Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Universitätsklinikum Münster*

Kranz B, Kuwertz-Bröking E, Fründ S, Wolters HH, Bulla M, Konrad M (2010) Evaluation des lokalen Nierentransplantations-Programms für Kinder – Erfahrungen aus Münster. Tx Med 22: 138-142

### *Evaluation of the Local Pediatric Renal Transplant Program – A Single Centre Experience of Münster/Germany*

*Despite an improved conservative therapy of end stage renal failure, dialysis associated complications and diet restrictions are not*

*compatible with the normal development of a child. Renal transplantation is the primary goal in the therapy of end stage renal disease in childhood. Due to the increasing number of patients on the waiting list and the lack of organs for transplantation each transplant centre has to optimize and to extend the renal transplant program.*

*This study evaluated the local pediatric renal transplant program in Muenster/Germany between 1981 and 2009 with special regard to the differences between kidney transplantation before and after 1995.*

*The data were taken from the local registry documented in the Eurotransplant ENIS program.*

*Since 1981, 138 kidney transplantations were performed in 127 children younger than 18 years (mean age:  $11.6 \pm 4.5$  years). Since 1995 an increase was documented in the number of kidney transplantations per year (3.6 to 6.2), the number of living related (31 versus 1) and pre-emptive transplantations (7 versus 2). The mean recipient age and the time on dialysis remained stable. Before 1995 the transplant survival after 1 and 5 years was 80.3% and 60.2%, respectively. Thereafter the transplant survival improved to 96.8% ( $p=0.025$ ) and 80.4% ( $p=0.015$ ).*

*In summary an increase of pediatric kidney transplantations was documented. Living related and pre-emptive renal transplantation has been established without decreasing the time on dialysis. The 1 and 5 year transplant survival have clearly improved.*

**Key words:** renal transplantation, children, dialysis, waiting time, complications

## Abkürzungen

NTx: Nierentransplantation

Tx: Nieren-Transplantat

CAD: Verstorbener-Spende

LRD: Lebendspende

KIZ: Kaltischämiezeit

HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom

ARPKD: autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung

NAPRTCS: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies.

## Einleitung

Die Nierentransplantation (NTx) ist prinzipiell die Methode der Wahl bei jeder Form der terminalen Niereinsuffizienz im Kindesalter. Es gibt nur wenige Kontraindikationen (z.B. HIV, nicht kurativ behandelte Malignome, floride Infektionen). Eine Nierentransplantation sollte so früh wie möglich erfolgen,

ggf. sogar vor Beginn der Dialysebehandlung (präemptive Transplantation). Nur so kann den Kindern die Dialyse mit potentiellen Komplikationen (z.B. Probleme des Dialysezuganges, Hyperhydratationen mit hypertensiver Entgleisung) und den strengen Diät- und Trinkvorschriften erspart oder zumindest verkürzt werden. Wachstum und Verlauf der Pubertät sind zwar auch nach Transplantation nicht immer optimal, aber in der Regel besser als unter Dialysebedingungen (1). Einige Grunderkrankungen bilden relative Kontraindikation und können einer frühzeitigen Transplantation im Wege stehen (z.B. floride autoimmunologische Erkrankungen, das atypische hämolytisch-urämische Syndrom). In den meisten Zentren wird bei Kleinkindern ein Mindestgewicht von ca. 8-10 kg vor NTx angestrebt, um chirurgische und thrombotische Komplikationen zu minimieren. Während in den 70er und 80er Jahren die NTx eher den Adoleszenten vorbe-

halten war, hat sie sich inzwischen international auch im Kleinkindalter als Goldstandard etabliert (2).

Der Diskrepanz zwischen Organmangel und Zunahme der Dialysepatienten ist zuletzt mit vermehrten Lebendspenden begegnet worden (2). Zur optimalen Rehabilitation des terminal niereninsuffizienten Kindes ist eine frühe Nierentransplantation, wenn möglich präemptiv, anzustreben. Damit ist für jede pädiatrische Nephrologie eine regelmäßige interne Evaluation der Transplantationsintensität, -indikationen, -abläufe und -verfahren mit Analyse der Ergebnisse nach Transplantation zu fordern.

## Patienten und Methoden

Die Datenerhebung dieser retrospektiven Analyse erfolgte mittels der im Transplantationsbüro des Universitätsklinikums Münster (UKM)/Deutschland gespeicherten Daten. Die Rekrutierung der auswertbaren Parameter erfolgte allein aus den dokumentierten Daten des ENIS-Programms, das zur Dokumentation der Spender- und Empfängerdaten bei Eurotransplant dient. Daten zu den Organspendern (Alter, Körpermaße, Todesursachen), zur Immunsuppression und Komplikationen (Tumoren, Infektionen, etc.) konnten aufgrund mangelnder Datenlage nicht ausgewertet werden.

Insgesamt waren in den Jahren 1981-2009 157 Transplantationen über die Kinderklinik registriert. In die Analyse einbezogen wurden alle Transplantationen bei Kindern vor Vollendung des 18. Lebensjahres, die prä- und postoperativ von der Kinderneurologie des UKM betreut wurden. Damit verblieben 138 Transplantationen bei 127 Kindern zur Analyse. Zur Darstellung der Entwicklung des Transplantationszeitraumes wurde ein Vergleich zwischen Transplantation vor bzw. nach 1995 durchgeführt (Beobachtungszeitraum jeweils 14 Jahre).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SSPS 17.0. Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. als Median dargestellt. Mittelwertvergleiche wurden mit dem T-Test und dem U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Mittels der Kaplan-Meier-Analyse wurde das Transplantatüberleben ermittelt.

Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

## Ergebnisse

### Alle Patienten

Seit 1981 wurden 87 Jungen und 51 Mädchen vor der Vollendung des 18. Lebensjahres nierentransplantiert. Die Grunderkrankungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt lagen bei 42 (=30,4%) Patienten Fehlbildungen der Harnwege als Ursache für die terminale Niereninsuffizienz zugrunde.

Das mittlere Alter bei Transplantation lag bei  $11,6 \pm 4,5$  Jahre (median 12,6; Range 1,5 bis 17,9 Jahre). Die Körpermaße umfassten ein weites Spektrum mit einem mittleren Gewicht von  $32,5 \pm 17,2$  kg (Median 30,5; Range 8,6 – 83,5 kg) und einer Körperlänge von  $132,6 \pm 28,6$  cm (Median 136,5; Range 73 – 184 cm). Betrachtet man die verschiedenen Altersgruppen, so wurden 20 Kinder (14,5%) zwischen 0-6 Jahren, 42 Kinder (30,4%) zwischen 6 und 12 Jahren und 76 Kinder (55,1%) zwischen 12 und 18 Jahren transplantiert. In der Gruppe der 0-6 Jährigen überwog das männliche Geschlecht mit 14 Jungen. Die Verlaufsbeobachtungszeit nach NTx lag im Median bei 4,6 Jahren.

Bei 32 Kindern wurde eine Lebendspende durchgeführt, die anderen Patienten erhielten das Organ eines verstorbenen Spenders. Insgesamt 17 Transplantationen waren Zweittransplantationen, 2 Patienten erhielten ein drittes Transplantat. Neun Transplantationen erfolgten prä-emptiv vor Beginn der Dialysebehandlung. Bei den anderen Kindern betrug die Dialysezeit im Mittel  $1,7 \pm 1,3$  Jahre (Median 1,5; Range 0,1 – 9,4 Jahre).

Die Kaltischämiezeit war bei 102 Patienten registriert und lag im Mittel bei  $12,6 \pm 7,9$  Stunden (Median 13,8). Die initiale Funktion des transplantierten Organs wurde bei 84 Organen dokumentiert, eine primäre Funktion fand sich bei 62 (= 73,8%).

Begrenzt auf eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren finden sich 43 dokumentierte Transplantatverluste bei 100 Transplantationen mit einer Transplantatüberlebenszeit im Median von 5,3 Jahren (0,2 – 18,6 Jahre). Das 1- und 5-Jahres-Tx-Überleben liegen damit bei 92% bzw. 75%. Das Tx-Überleben für

Tab. 1: Grunderkrankungen der nierentransplantierten Patienten (n = 138)

Grunderkrankung	n	%
Nephrotisches Syndrom / FSGS	30	21,7
Nephronophtise	18	13
Nierenhypo-, -dysplasie	26	18,8
HUS (typisch + atypisch)	12	8,7
Urethralklappen	8	5,8
VUR, CAKUT	8	5,8
Autoimmunerkrankung	8	5,8
Cystinose	6	4,3
Alport-Syndrom	4	2,9
ARPKD	3	2,2
andere	10	7,2
unbekannt	5	3,6

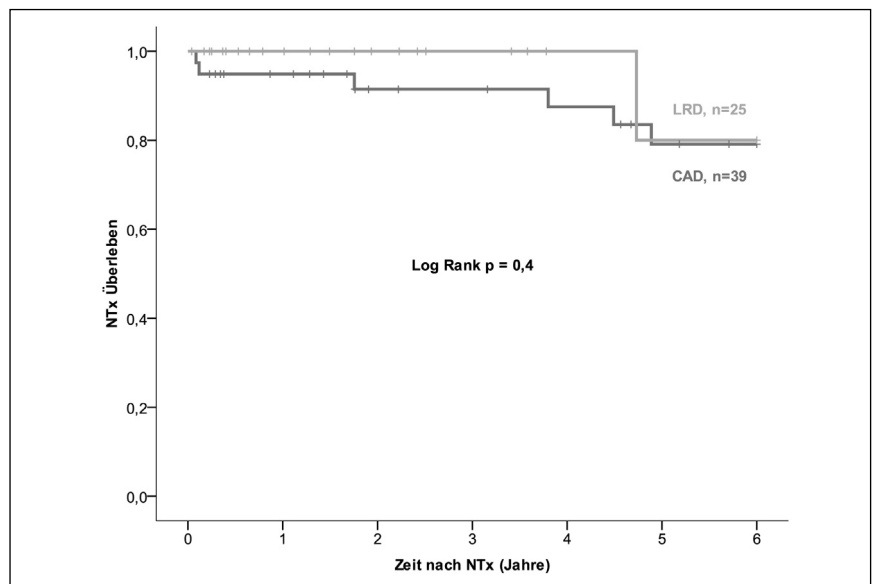


Abb. 1: Kaplan-Meier-Analyse: Transplantatüberleben nach 1995 über 6 Jahre, getrennt für Lebendspenden (n=25) und Verstorbenspenden (n=39)

eine längere Nachbeobachtungszeit wurde aufgrund kleiner Fallzahlen nicht weiter ausgewertet. Als Hauptursache für einen Transplantatverlust waren Abstoßungsreaktionen genannt (n = 31, 70,4 %).

Vergleicht man das Tx-Überleben nach 1995 getrennt für Lebendspenden (n=25) und Verstorbenspenden (n=39), so findet sich nach Lebendspende über die ersten 4,5 Jahre kein Transplantatverlust (Abb. 1). Da die meisten Lebendspenden in den letzten Jahren stattfanden, war der Beobachtungszeitraum nach Lebendspende kurz (median 1,7 Jahre) und ermöglichte keine weiteren Interpretationen.

Abbildung 2 stellt das Transplantatüberleben über 6 Jahre in Abhängigkeit vom Alter bei der Transplantation dar. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied im 6-Jahres-Transplantatüberleben (p = 0,032) zugunsten der jüngsten Patienten der Altersgruppe 0-6 Jahre, die keinen Tx-Verlust über diesen Zeitraum zeigten.

Im ENIS-Programm wurden über den gesamten Zeitraum 8 Patienten als verstorben registriert (Todes-Ursachen: kardiovaskulär n = 3, Tumoren n= 2, unbekannt n=3).

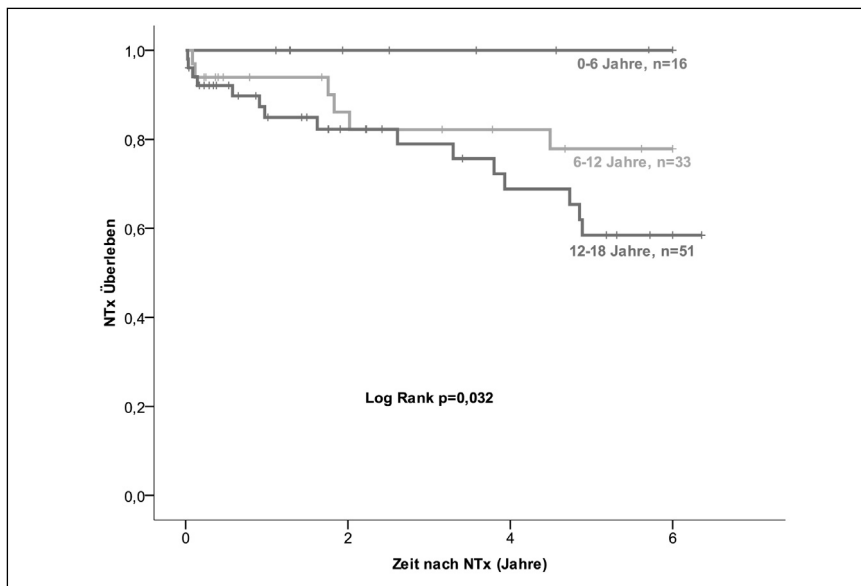


Abb. 2: Kaplan-Meier-Analyse: Transplantatüberleben über 6 Jahre in Abhängigkeit vom Alter bei Transplantation (0-6 Jahre: n=16; 6-12 Jahre n=33; 12-16 Jahre n=51)

Tab. 2: Vergleich der Transplantationen vor und nach 1995 (Darstellung der Parameter als absolute Zahl n mit Prozentangaben oder als Median)

	<b>vor 1995 n = 50</b>	<b>nach 1995 n = 88</b>	<b>p*</b>
<b>Follow-up nach NTx (Jahre)</b>	6,4	3,4	0,08
<b>Empfänger:</b>			
Alter bei NTx (Jahre)	12,7	12,6	0,88
- 0-6 Jahre (n)	7 (14,0%)	13 (14,8%)	0,69
- 6-12 Jahre (n)	15 (30,0%)	27 (30,7%)	
- 12-18 Jahre (n)	28 (56,0%)	48 (54,5%)	
Dialysezeit (Jahre)	1,6	1,4	0,71
Größe (cm)	125	137	0,56
Gewicht (kg)	21,3	31,6	0,73
<b>Transplantation:</b>			
CAD (n)	49 (98,0%)	57 (64,7%)	<b>&lt; 0,0001</b>
LRD (n)	1 (2,0 %)	31 (35,2%)	
prä-emptive NTx	2 (4,0%)	7 (8,0%)	0,36
KIZ alle Tx (h)	21,0	12,0	<b>&lt; 0,0001</b>
KIZ CAD Tx (h)	21	15,4	0,959
Tx-Verluste (n)	32 (64,0%)	23 (13,6%)	<b>&lt; 0,0001</b>
1-Jahres-Tx-Überleben	80,3 %	96,8 %	<b>0,025</b>
5-Jahres-Tx-Überleben	60,2 %	80,4 %	<b>0,015</b>

*Transplantationen im Vergleich vor und nach 1995*

Von 1981 bis 1995 wurden 50 (36,2 %), von 1995 bis zum September 2009 noch weitere 88 Transplantationen durchgeführt. Vor 1995 waren es durchschnittlich 3,6 Transplantationen pro Jahr, danach 6,2 Transplantationen pro Jahr, in den Jahren 2007-2009 sogar 10 pro Jahr. Im Detail sind die Parameter im Vergleich in Tab. 2 zusammengefasst. Eine Lebendspende erfolgte vor 1995 nur bei einem Patienten, während danach 31 Lebendspenden durchgeführt wurden.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Empfängeralter, weder bei allen Kindern gesamt noch innerhalb der verschiedenen Altersgruppen. Die Kaltischämiezeit für alle Transplantationen war vor 1995 signifikant länger. Bei isolierter Betrachtung der Verstorbenspenden hob sich dieser Effekt wieder auf.

Die initiale Funktion des Transplantats war vor 1995 sehr unvollständig dokumentiert: vor 1995 10/50 Transplantationen mit 7 Primärfunktionen und nach 1995 74/88 Transplantationen mit 55 primär funktionierenden Transplantaten.

Bei 100 Patienten lagen die Daten zum Transplantatüberleben vor: bei längerer Beobachtungszeit ist der prozentuale Anteil der Transplantatverluste bei vor 1995 transplantierten Organen mit 64% versus 13,6% höher. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben war mit 96,8% versus 80,3% signifikant besser für Organtransplantationen nach 1995 (p = 0,25); nach 5 Jahren lag der Unterschied bei 80,4% versus 60,2 % (p=0,015, Grafik 3).

**Diskussion**

Insgesamt hat die Anzahl der Nierentransplantationen bei Kindern vor Vollendung des 18. Lebensjahres in den vergangenen 14 Jahren in Münster um über 50% zugenommen (von 3,6/Jahr auf 6,2/Jahr). In den Jahren 2007-2009 waren es sogar 10/Jahr. Auch international hat die Transplantationstätigkeit in den 80er und 90er Jahren zugenommen, seit 2000 stagniert sie eher (2, 3). Im internationalen Vergleich ergeben sich in unserem Zentrum nur geringe Unterschiede hinsichtlich der Grunderkrankungen und der Altersverteilung

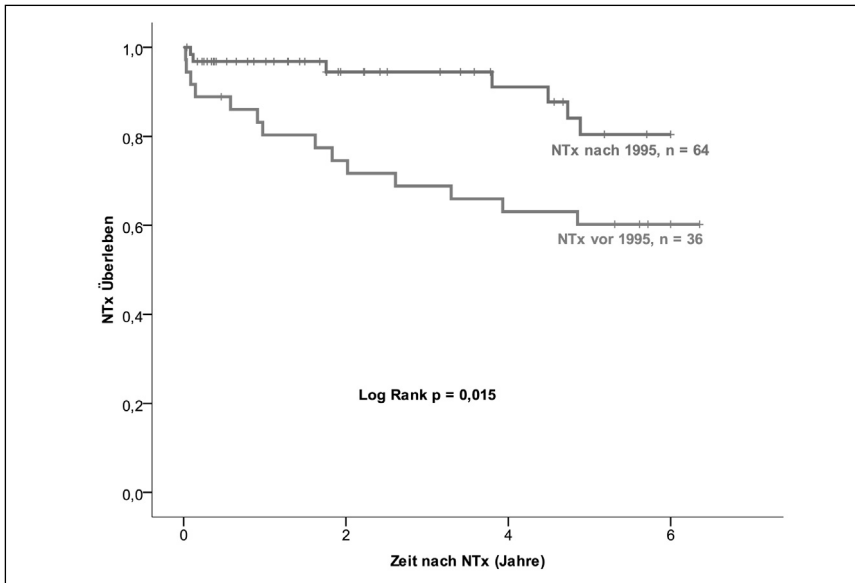


Abb. 3: Kaplan-Meier-Analyse: Transplantatüberleben über 6 Jahre getrennt für Transplantationen vor (n=36) und nach (n=64) 1995

der transplantierten Kinder (2, 3), lediglich die Anzahl der Kinder mit nephrotischen Syndromen zur NTx war in unserem Zentrum etwas höher.

In den letzten 15 Jahren hat sich in Münster die Lebendspende mit 35% aller Transplantationen vor dem vollendeten 18. Lebensjahr fest etabliert. Die präemptive Nierentransplantation wurde bei 4/9 Transplantationen allein im Jahr 2009 realisiert. Die Literatur beschreibt sowohl für die Lebendspende als auch die prä-emptive Transplantation deutliche Vorteile bzgl. Transplantatüberleben und -funktion verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität der Empfänger wegen kürzerer Dialysezeiten und weniger Restriktionen in der Lebensführung (3-5). Auch in unserer Kohorte findet sich über 4 Jahre kein Tx-Verlust bei 25 Lebendspenden. In Großbritannien wurde bei 15,8% der Transplantationen eine Lebendspende durchgeführt (3), in den USA waren es 2008 ca. 45% (2).

Entgegen den Erwartungen vor Durchführung dieser Analyse hat sich das Empfängeralter im Beobachtungszeitraum nicht verändert, obwohl inzwischen eine chronische Nierenersatztherapie auch im Säuglingsalter fest etabliert ist. Der prozentuale Anteil der 0- bis 6-jährigen Transplantatempfänger liegt konstant bei ca. 14%. Auch die NAPRTCS registriert konstante Zahlen mit ca. 20% der transplantierten Patienten < 6 Jahren. Eine mögliche Erklärung ist die bessere konservative Therapie vor Dialysebeginn, die den Zeit-

punkt der terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflicht herauszögert.

In den USA hat man 2005 das Allokationsverfahren für Kinder dahingehend geändert, dass alle verstorbenen Organe von Verstorbenen < 35 Jahren primär auf Kinder alloziert werden (6). Die ersten Ergebnisse zeigen eine verkürzte Wartezeit um ca. 65% auf 119 Tage (7) verbunden mit einem Rückgang der Lebendspenden. In Großbritannien (UK-Transplant, 8) liegt die Wartezeit auf eine Nierentransplantation bei Kindern derzeit bei 164 Tagen versus 841 Tage für Erwachsene. Somit liegt die Wartezeit in unserem und anderen deutschen Zentren für Kinder deutlich über dem internationalen Vergleich. Insbesondere für Kinder ist eine kurze Wartezeit zwingend, damit sie eine regelrechte psychomotorische und körperliche Entwicklung (Wachstum, Pubertät) durchlaufen können und so den gesellschaftlichen Anforderungen hinsichtlich Schulabschluss, Berufswahl, Familiengründung, etc gerecht werden können. Das Transplantatüberleben lag im Mittel nach 5 Jahren bei 80% und ist damit mit anderen Zentren vergleichbar (2-4, 9). Insgesamt hat sich das 1- und 5-Jahres-Transplantatüberleben seit 1995 signifikant verbessert. Die Analyse hinsichtlich der Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben sowie Ursachen und Zeitpunkte für Transplantatverluste ist in dieser Untersuchung limitiert, da keine Daten zu Transplantatfunktionen und Immunsuppression vorlagen. In dieser Kohorte zeigt sich das überle-

ne Transplantatüberleben bei den Transplantatempfängern zwischen 0 und 6 Jahren mit einem signifikant besseren Transplantatüberleben nach 5 Jahren. Auch die Daten der NAPRTCS (2) relativieren die früheren Erfahrungen, dass die NTx im Kleinkindalter mit deutlich schlechterem Transplantatüberleben assoziiert ist.

Die Dialysezeit hat sich im Zeitvergleich bei steigenden Patientenzahlen nicht verändert. Im Hinblick auf den zunehmenden Organbedarf ist das sicherlich ein erfreulicher Aspekt. Hinsichtlich der potentiellen Dialyse-assoziierten Komplikationen für die Kinder sollte aber das Ziel sein, die Dialysezeit zu minimieren, wie es international bereits geschehen ist. Dies konnte trotz deutlich zunehmender Lebendspende und prä-emptiven Transplantationszahlen bisher nicht realisiert werden.

## Literatur

1. Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, Haffner D (2004) Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 66: 792-800
2. NAPRTCS Annual report 2008: <https://web.emmes.com/study/ped/annrpt/Annual%20Report%20-2008.pdf>
3. Rees L, Shroff R, Hutchinson C, Fernando ON (2008) Long-term outcome of pediatric renal transplantation: follow up of 300 children from 1973-2000. *Nephron Clin Pract* 105: c68-c76
4. Van Damme-Lombaerts R (2008) Pediatric kidney transplantation in Belgium. *Acta Clin Belg* 63: 1-7
5. Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persijn GG (2006) Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transpl* 6: 1858-1864
6. Organ Procurement and Transplantation Network: Policies. Available from: [http://www.optn.org/PoliciesandBylaws2/policies/pdf/policy\\_7.pdf](http://www.optn.org/PoliciesandBylaws2/policies/pdf/policy_7.pdf)
7. Abraham EC, Wilson AC, Goebel J (2008) Current kidney allocation rules and their impact on a pediatric transplant Centre. *Am J Transpl* 9: 404-408
8. UK-Transplant statistics 2009. [http://www.uktransplant.org.uk/ukt/about\\_transplants/waiting\\_time\\_to\\_transplant/waiting\\_time\\_to\\_transplant.jsp](http://www.uktransplant.org.uk/ukt/about_transplants/waiting_time_to_transplant/waiting_time_to_transplant.jsp)
9. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, van de Kar NJ, Lilien MR, Davin JC, Heymans HAS (2004) Long term follow up of renal transplantation in children: a dutch cohort study. *Transpl* 78 (3): 453-460

Dr. Birgitta Kranz  
Pädiatrische Nephrologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Waldeyerstr. 22  
48149 Münster  
kranzab@uni-muenster.de