

**Frühes und spätes Transplantatversagen nach
Nierentransplantation -
Die Bedeutung von Fibrinogen als Risikofaktor**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Annchristin Deimel geb. Theis
aus Bonn

2012

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. Woitas
2. Gutachter: Professor Dr. med. J. Oldenburg

Tag der Mündlichen Prüfung: 02. März 2012

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Direktor: Professor Dr. med. T. Sauerbruch

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Nierentransplantation	6
1.1.1 Geschichte und Erfolge der Nierentransplantation	6
1.1.2 Chronische Niereninsuffizienz.....	7
1.1.3 Voruntersuchungen des Empfängers	8
1.1.4 Eurotransplant und ETKAS	8
1.1.5 Operative Techniken	9
1.2. Transplantationsimmunologie.....	10
1.2.1 Histokompatibilität und das HLA-System.....	10
1.2.2 Abstoßung	10
1.2.3 HLA-Typisierung und Crossmatch.....	11
1.2.4 Immunsuppression	12
1.3 Komplikationen nach Transplantation	13
1.3.1 Frühkomplikationen.....	13
1.3.2 Langzeitkomplikationen: Tod und chronische Transplantatnephropathie.....	13
1.4 Einflüsse auf die Transplantatfunktion	15
1.4.1 Vererbte Thrombophilie.....	15
1.5 Hyperfibrinogenämie	16
1.6 Fibrinogen	17
1.6.1 Diagnostische Bedeutung.....	17
1.6.2 Bestimmungsmethoden.....	18
1.6.3 Fibrinogen als kardiovaskulärer Risikofaktor.....	19
1.6.4 Fibrinogen und Nierentransplantation	20
2. Fragestellung	21
3. Patienten und Methoden	22
3.1 Patientencharakteristika	22
3.1.1 Empfänger präoperativ.....	22

3.1.2 Empfänger postoperativ	25
3.1.2.1 Ischämiezeit.....	25
3.1.2.2 HLA-Mismatches	25
3.1.3 Spender.....	27
3.1.4 Transplantatversagen	27
3.2 Methoden	28
3.2.1 Definition der Endpunkte.....	29
3.2.2 Statistische Analysen	30
3.2.3 Fibrinogenbestimmung	32
3.2.4 Kreatininbestimmung.....	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1 Transplantatüberlebensanalysen	33
4.1.1 Einfluss der Fibrinogenwerte	35
4.1.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogen mit 350 mg/dl als Grenze	35
4.1.1.2 ROC-Analysen der Fibrinogenwerte.....	37
4.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogen mit 300 mg/dl als Grenze	39
4.1.2 Fibrinogen-Quartile.....	41
4.2 ROC-Analysen	43
4.2.1 ROC-Analysen des Empfängeralters	43
4.2.2 ROC-Analysen des Spenderalters	45
4.2.3 ROC-Analysen der Ischämiezeit.....	46
4.2.4 ROC-Analysen der Wartezeit	48
4.2.5 Festgelegte Grenzpunkte.....	49
4.3 Univariate Analyse.....	50
4.4 Multivariate Analyse.....	51
4.4.1 Cox-Regression für das Patientenkollektiv mit Transplantatversagen	52
4.4.2 Cox-Regression für das Patientenkollektiv mit zensiertem Transplantatversagen	52
4.5 Risikofaktoren für das Kurzzeit-Transplantatüberleben	53
4.5.1 Univarianzanalyse.....	53
4.5.2 Multivarianzanalyse.....	54

5. Diskussion	55
5.1 Risikofaktoren für ein Transplantatversagen	55
5.1.1 Fibrinogen	55
5.1.1.1 Einfluss auf chronische Abstoßung und Arteriosklerose	57
5.1.1.2 Bedeutung als Entzündungsparameter	58
5.1.1.3 Gegenüberstellung von Hyperfibrinogenämie und Thrombophilie anderer Genese	59
5.1.2 Empfänger- und Spenderalter	60
5.1.3 HLA-Mismatches	62
5.1.4 Wartezeit	63
5.1.5 Ischämiezeit	64
5.1.6 Spendergeschlecht	64
5.2 Methodische Probleme	65
5.3 Forschungsausblick	66
6. Zusammenfassung	67
7. Anhang	68
8. Literaturverzeichnis	86
Danksagung	94

1. Einleitung

1.1 Nierentransplantation

1.1.1 Geschichte und Erfolge der Nierentransplantation

Die erste Nierentransplantation beim Menschen wurde 1933 von dem russischen Chirurg *Voronoy* durchgeführt. Sie scheiterte vermutlich wegen einer zu langen Ischämiezeit und Blutgruppenunverträglichkeit. *Murray* und seinem Team gelang 1954 in Boston (USA) die erste erfolgreiche Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen. Im Jahr 1990 erhielt *Murray* hierfür den Nobelpreis der Medizin. In Deutschland führten *Bücherl*, *Nagel* und *Brosig* 1963 die erste Leichennierentransplantation durch und ein Jahr später die erste erfolgreiche Lebendnierentransplantation (*Sprenger-Klasen, 2004*).

Heute hat sich die Nierentransplantation zu einem Routineverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz entwickelt und wird oft als die optimale Nierenersatztherapie bezeichnet (*Wolfe et al., 1999*). So betrug 2009 die Fünfjahres-Transplantatfunktionsrate bei postmortaler Nierenspende etwa 70 % (84,3 % bei Lebendspende). Im Jahr 2009 wurden in Deutschland 2772 Nierentransplantationen von insgesamt 40 Transplantationszentren durchgeführt. Davon waren 600 (21,6 %) Lebendspenden (*DSO, 2009*). Auf der Warteliste für Nierentransplantationen wurden 7703 Patienten in Deutschland erfasst (*Eurotransplant, 2009*), sodass eine deutliche Diskrepanz zwischen durchgeführten und erforderlichen Nierentransplantationen in Deutschland besteht. Es bestehe laut der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (2008) zwar eine Organspendebereitschaft von 67 % der Bundesbürger, d.h. im Falle des Todes würden sie ihre Organe zur Transplantation zur Verfügung stellen, jedoch besitzen lediglich 12 % einen Organspendeausweis, durch welchen die Organentnahme u.a. legitimiert wird. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Spenderniere der im Jahr 2006 Transplantierten betrug in Deutschland daher etwa 40 Monaten (3,3 Jahre) (*Frei und Schober-Halstenberg, 2008*).

Laut Bundesverband Niere e.V. leiden zurzeit ca. 2 Mio. Menschen in Deutschland an chronischer Niereninsuffizienz, davon sind 91.700 Patienten im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz, d.h. sie sind auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen. 66.500 dieser Patienten sind dialysepflichtig und 25.200 leben mit einem transplantierten Organ. Die Nierentransplantation hat somit einen Anteil von 27,5 % an der chronischen Nierenersatztherapie. Im Vergleich zum Vorjahr ist im Jahr 2006 die Inzidenz (Beginn der Nierenersatztherapie) um 4,5% auf 17.548 Patienten (in 2005: 16.766), und die Prävalenz (Anzahl der Erkrankungsfälle) um 5,1 % gestiegen.

Das bedeutet einen Anstieg der Prävalenz von 1057 auf 1114 Patienten pro Mio. Einwohner innerhalb eines Jahres. Im internationalen Vergleich steht Deutschland nach Japan und den USA auf Platz 3 der Prävalenz pro Mio. Einwohner und auf Platz 2 der im Jahr 2006 durchgeführten Nierentransplantationen nach den USA (*Frei und Schober-Halstenberg, 2008*).

1.1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine irreversible Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren. Eine glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min wird definitionsgemäß als chronische Niereninsuffizienz bezeichnet.

Die häufigsten Nierenerkrankungen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen, waren im Jahr 2006 die diabetische Nephropathie mit einer Prävalenz von 28 % und Inzidenz von 34 %, die Glomerulonephritis (19 % und 13 %), die vaskuläre hypertensive Nephropathie (17 % und 24 %) und die interstitielle Nephritis (12 % und 8 %). Seltener kommen die polyzystische Nephropathie (7 % und 5 %) sowie Systemerkrankungen (3 % und 4 %), beispielsweise in Form von Vaskulitiden oder als systemischer Lupus Erythematodes (SLE), vor (*Frei und Schober-Halstenberg, 2008*). Die chronische Niereninsuffizienz verläuft meist vom symptomlosen Latenzstadium mit zunächst normaler glomerulärer Filtrationsrate (GFR) (Stadium 1 und 2) über die kompensierte Retention (Azotämie, Stadium 3) und die präterminale Insuffizienz (Stadium 4) zur Urämie, der terminalen Niereninsuffizienz (Stadium 5) (*Bundesverband Niere e.V., 2008*).

Die jeweiligen Stadien verdeutlicht Tabelle 1.

Stadien	Glomeruläre Filtrationsrate ml/min/1,73 m ²
1	≥ 90 (mit strukturellem/funktionalem Nierenschaden)
2	60 - 89
3	30 - 59
4	15 - 29
5	< 15

Tab. 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (*National Kidney Foundation, 2008*)

Das Versagen der exkretorischen Nierenfunktion führt zur Retention von harnpflichtigen Substanzen und konsekutiv zu toxischen Organschäden, Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. Die Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion (verminderte Sekretion von Erythropoetin, aktivem Vitamin D und Prostaglandinen) bewirkt eine renale Anämie und sekundären Hyperparathyreoidismus. Im fortgeschritteneren Stadium kommt es zu peripheren Ödemen, Lungenödem, Herzinsuffizienz, Pruritus, Übelkeit, Erbrechen, urämische Gastroenteropathie und Polyneuropathie. Das Terminalstadium ist gekennzeichnet durch urämischen Fötör, Thrombozytopenie, Perikarditis und Enzephalopathie.

Im Rahmen der Diagnostik dienen erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut als wichtige Indikatoren einer chronischen Niereninsuffizienz, obwohl beide Substanzen keine eigentlichen Urämietoxine darstellen. Weiterhin ist die Erfassung von Elektrolytstörungen und Abweichungen im Säure-Base-Haushalt für den Patienten lebenswichtig (*Herold, 2005*).

1.1.3 Voruntersuchungen des Empfängers

Zur Vermittlung einer möglichst optimalen Spenderniere sind die Bestimmung der ABO-Blutgruppen, die HLA-Typisierung (siehe Kapitel 1.2.3) und das Screening auf präformierte Antikörper (Crossmatch; siehe Kapitel 1.2.3) erforderlich. Die Voraussetzungen einer Nierentransplantation sind die Übereinstimmung der Blutgruppen, wobei der Rhesus-Faktor keine Rolle spielt, und ein negatives Crossmatch. Eine komplette Mismatchkonstellation bezüglich der HLA-Systeme stellt dagegen keine Kontraindikation dar. Zudem müssen Malignome und chronische Infektionen ausgeschlossen sowie die Operabilität gewährleistet werden (*Voiculescu, 2003*).

1.1.4 Eurotransplant und ETKAS

Verantwortlich für die Vermittlung der Spendernieren ist die Eurotransplant-Organisation in Leiden, Niederlande. Sie wurde 1967 durch *van Rood* gegründet. Eurotransplant (ET) ist eine internationale Stiftung, in der alle Transplantationszentren der Mitgliedsländer (Niederlande, Belgien, Luxemburg, Deutschland, Slowenien und Österreich) gleichberechtigt vertreten sind.

Bevor die Nierentransplantation erfolgt, wird zu der Spenderniere der optimale Nierenempfänger ermittelt. Dies geschieht seit 1996 mit Hilfe des „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS). Hierbei werden fünf Faktoren berücksichtigt, die mit unterschiedlicher Punktzahl gewichtet werden. Zu diesen Faktoren zählen die HLA-Übereinstimmung, seltene HLA-Muster, die Wartezeit (Beginn: Tag der 1. Dialyse), die Distanz zwischen Spende- und Empfänger-

Zentrum, dies hat Einfluss auf die kalte Ischämiezeit, und die Korrekturfaktoren für die Bilanz zwischen den Eutrotransplant-Ländern.

Die kalte Ischämiezeit bezeichnet definitionsgemäß die Zeitspanne zwischen der Perfusion der Spenderniere mit einer hypothermen Lösung nach intraoperativer Trennung von der Blutzufuhr und dem Stopp der Organkühlung bei der Implantation. Sie beschreibt somit die Dauer der Konservierung. Als Obergrenze gilt eine Zeit von maximal 36 Stunden. Für den Transport des Organs, die Bestimmung der HLA-Antigene und die Durchführung des Crossmatches sowie für die OP-Vorbereitung des Empfängers vergehen üblicherweise 10-20 Stunden (*Sprenger-Klasen, 2004*).

1.1.5 Operative Techniken

Die Nierentransplantation kann als allogene (homologe) Transplantation erfolgen, d. h. zwischen genetisch differenten Individuen derselben Spezies oder als syngene (isologe) Transplantation, wobei die Transplantate von genetisch identischen Individuen, z.B. eineiige Zwillinge, stammen. Routinemäßig wird die Nierenverpflanzung als heterotope Transplantation durchgeführt. Hierbei werden die Eigennieren meist belassen und das Nierentransplantat in das kleine Becken implantiert (*Neuhaus und Pfitzmann, 2000*).

Im Jahr 2009 waren 78,4 % der in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen Leichen- nierentransplantationen. Das Transplantat stammt dabei von einem hirntoten Spender. Die Lebendnierentransplantation wird in Ländern wie der USA wesentlich häufiger genutzt als in Deutschland, wo der Lebendnierentransplantation enge gesetzliche Vorgaben zur Vermeidung von Organhandel auferlegt sind (*DSO, 2009*).

Die postmortale Entnahme der Spendernieren erfolgt transperitoneal zusammen mit einem Teil der Aorta und der Vena cava sowie dem Harnleiter (Ureter). Neben den Nieren werden auch mesenteriale Lymphknoten und die Milz entnommen, um aus diesen die HLA-Antigene zu bestimmen. Wegen der guten extraperitonealen Zugänglichkeit wird die Spenderniere retroperitoneal in die Fossa iliaca implantiert. Die Transplantation wird üblicherweise „kontralateral“ durchgeführt, d.h. die linke Spenderniere in die rechte Fossa iliaca und umgekehrt. Für den arteriellen Gefäßanschluss wird in der Regel die Nierenarterie mit der Arteria iliaca communis oder externa anastomosiert (*Neuhaus und Pfitzmann, 2000; Sprenger-Klasen, 2004*).

1.2. Transplantationsimmunologie

1.2.1 Histokompatibilität und das HLA-System

Genetisch differente Individuen unterscheiden sich in einer Reihe von Gewebemerkmale. Bei der Transplantation spielen die Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC-Antigene), die beim Menschen als HLA-System (human leukocyte antigenes) bezeichnet werden, neben den Blutgruppenantigenen die wichtigste Rolle. Es werden HLA-Klasse I-Antigene (A, B und C) sowie HLA-Klasse II-Antigene (DR, DP und DQ) unterschieden. Die Antigene der Klasse I werden von allen kernhaltigen Zellen des Organismus, wie z.B. den Nierenzellen exprimiert, während die Antigene der Klasse II nur auf dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten zu finden sind. Eine zufällige HLA-Übereinstimmung zwischen nicht-verwandten Individuen ist bei der Anzahl verschiedener Allele, die pro Locus bekannt sind, extrem selten. Eine Transplantation führt über HLA-Differenzen hinweg aufgrund einer starken T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen fremde MHC-Antigene ohne Immunsuppression zu einer intensiven Immunreaktion und damit zur Abstoßung des Organs. Insbesondere die HLA-Antigene A, B und DR haben sich für die Transplantation als wesentlich erwiesen (*Neuhaus und Pfitzmann, 2000*). Im Eurotransplantbereich werden diese drei HLA-Antigene bei der Organverteilung berücksichtigt. Die beste Konstellation besteht bei einer „Full-House-Niere“, bei der alle sechs relevanten HLA-Allele übereinstimmen.

1.2.2 Abstoßung

Die Abstoßung von Allotransplantaten wird meistens verursacht durch die Reaktion von $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen gegen das transplantierte Gewebe. Die $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten sind spezifisch für allogene Antigene, die als Peptide erkannt werden. Die alloreaktiven $CD4^+$ oder $CD8^+$ T-Lymphozyten zeigen verschiedene Effektormechanismen zu Abstoßung von Transplantaten. Sie können einerseits Makrophagen rekrutieren und aktivieren, wodurch eine transplantat-schädigende Reaktion vom Spättyp in Gang gesetzt wird. Andererseits können sie direkt zytotoxisch auf Endothel- und Parenchymzellen des Transplantates wirken oder an Endothelzellen binden, damit das Komplementsystem aktivieren und die Blutgefäße des Transplantates schädigen.

Man unterscheidet hyperakute, akute und chronische Abstoßungsmuster. Die hyperakute Abstoßungsreaktion, die innerhalb von Minuten nach der Gefäßanastomosierung des Nierentransplanta-

tes einsetzt, ist gekennzeichnet durch den raschen thrombotischen Verschluss der Blutgefäße des Transplantates. Die hyperakute Abstoßung wird durch vorbestehende Antikörper vermittelt, die sich an Endothelzellen des Transplantates binden und das Komplementsystem aktivieren. Durch Antikörper und Komplement kommt es im Endothel zu zahlreichen Veränderungen, welche die intravasale Gerinnung fördern und zur Schädigung der Endothelzellen führen. Solche präformierten Antikörper entstehen als Folge früherer Kontakte mit Alloantigenen, z.B. bei Bluttransfusionen oder früheren Transplantationen. Durch das Testen der Transplantatempfänger auf diese Antikörper (Crossmatch; siehe Kapitel 1.2.3) tritt die hyperakute Abstoßung praktisch kaum noch auf.

Die akute Abstoßung beginnt frühestens drei bis fünf Tage nach der Transplantation. Es wird die vaskuläre von der zellulären Abstoßung unterschieden. Die vaskuläre Rejektion ist gekennzeichnet durch Einzelzellnekrosen der Blutgefäße im Transplantat. Sie beruht oft auf der Anwesenheit von IgG-Antikörpern gegen Alloantigene der Gefäßendothelien und der Tubuli sowie auf der Aktivierung des Komplementsystems. Die zelluläre Abstoßung zeichnet sich durch die Nekrose von Parenchymzellen aus, meist begleitet von der Bildung lymphozyten- und makrophagenhaltiger Infiltrate. Die Veränderungen sind je nach Schweregrad potentiell reversibel.

Eine weitere Form der Abstoßung ist die chronische Abstoßung. Sie beginnt in der Regel zwischen einigen Wochen und mehreren Monate posttransplantationem. Die Pathogenese ist bis dato nicht vollständig geklärt. Neben ansteigenden harnpflichtigen Substanzen findet sich nicht selten eine Proteinurie, z.T. bis zum nephrotischen Syndrom. Die chronische Abstoßungsreaktion stellt den dominierenden Grund des späten Transplantatversagens dar (*Abbas et al., 1996; Nankivell et al., 2003; Morozumi und Takeda, 2005*).

1.2.3 HLA-Typisierung und Crossmatch

Da die MHC-Antigene die primäre Zielstruktur der allospezifischen Immunantwort darstellen, ist es wünschenswert, eine möglichst gute HLA-Übereinstimmung zwischen Spenderorgan und Transplantatempfänger zu erreichen (Kompatibilität). Es ist daher üblich vor der Transplantation eine HLA-Typisierung mit molekularbiologischen Methoden (PCR= Polymerase-chain-reaction) durchzuführen.

Um eine Sensibilisierung des Empfängers gegen die Antigene des Transplantates auszuschließen, wird vor einer Transplantation ein sogenanntes Crossmatch (Kreuzprobe) durchgeführt. Ein positiver Crossmatchbefund weist auf die Anwesenheit spezifischer Antikörper gegen Antigene des

Spenders und damit auf ein stark erhöhtes Risiko einer therapeutisch nicht beeinflussbaren hyperakuten Abstoßung hin. Aus diesem Grund darf bei positivem Crossmatchergebnis keine Leichnientransplantation durchgeführt werden (*Neuhaus und Pfitzmann, 2000*).

1.2.4 Immunsuppression

Nach einer Organtransplantation ist eine lebenslange immunsuppressive Behandlung zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen in der Regel unverzichtbar. Die Anzahl der immunsuppressiven Substanzen, die nach Transplantation verwendet werden können, ist groß und reicht von unspezifisch proliferationshemmenden Substanzen, über aktivierungshemmende Substanzen mit hoher Spezifität für T-Lymphozyten, zu poly- und monoklonalen Antikörpern gegen T-Lymphozyten und Antikörpern gegen Aktivierungsmarker wie der Interleukin-2-Rezeptor (*Kaever und Resch, 2001*).

Von der Basisimmunsuppression (Erhaltungstherapie) sind die initiale Induktionstherapie und die Abstoßungstherapie zu unterscheiden. Eine Induktionstherapie beschränkt sich zumeist auf die erste Woche nach der Transplantation. Ihr Ziel ist es, eine besonders hohe Immunsuppression in der immunologischen Risikophase früh nach Transplantation zu erreichen. Zur Initialtherapie kommen häufig anti-lymphozytäre Antikörper zur Anwendung.

Die akute Abstoßungstherapie erfolgt oft mit hochdosierten Steroiden. Darunter kommt es in den meisten Fällen zur Rückbildung des Abstoßungsprozesses mit Normalisierung der gestörten Transplantatfunktion. Bleibt die Abstoßung jedoch klinisch und morphologisch bestehen (steroidresistente Abstoßung), so ist der Einsatz potenterer Immunsuppressiva, beispielsweise eine anti-lymphozytäre Therapie erforderlich. In der Erhaltungstherapie hat sich die Kombination mehrerer Substanzen durchgesetzt. Durch die Kombination können die individuellen Nebenwirkungen minimiert und die Hauptwirkung potenziert werden. Auch nach einem unkomplizierten Verlauf über mehrere Jahre kann es bei Absetzen der Immunsuppression immer noch zu schweren akuten Abstoßungsreaktionen kommen (*Wüthrich, 1995; Neuhaus und Pfitzmann, 2000*).

1.3 Komplikationen nach Transplantation

Es werden Früh- und Langzeitkomplikationen nach einer Nierentransplantation unterschieden. Die zeitliche Grenze liegt gewöhnlich bei 2 Monaten (*Amend et al., 2000*).

1.3.1 Frühkomplikationen

Einige Studien (*Shoskes et al., 1998*) berichten, dass das 1-Jahres-Transplantatüberleben bei einer eingeschränkten initialen Transplantatfunktion gegenüber uneingeschränkt arbeitenden Nieren um etwa 16 % vermindert ist. *Ojo et al. (1997)* ermittelten eine signifikante Reduktion des Kurz- und Langzeit-Transplantatüberlebens durch eine verzögerte Funktionsaufnahme. Diese ist bei ca. 20-30 % der frisch transplantierten Nieren zu finden (*Szwarc et al., 2005*). Die Ursachen der sogenannten „delayed graft function“ (DGF) sind vielfältig. Der DGF können eine lange kalte Ischämiezeit mit einer konsekutiven akuten Tubulusnekrose (ATN) sowie peri- und postoperative Komplikationen wie Blutungen, Thrombose der Nierengefäße, Nierenarterienstenose, Ureterstenose, Ureterleckage und Lymphozele, aber auch eine hyperakute und akute Abstoßungsreaktion, Nephrotoxizität oder hämolytisch-urämische Syndrome (HUS) zugrunde liegen (*Amend et al., 2000*).

Die akute Abstoßungsreaktion tritt sowohl als Früh- als auch Spätkomplikation auf. Durch die Entwicklung von neuen immunsuppressiven Medikamenten ist die Inzidenz der akuten Abstoßung und dadurch des frühen Transplantatversagens drastisch gesunken (*Nankivell et al., 2003*). Eine akute Abstoßungsepisode ereignet sich häufiger in Transplantaten mit verzögerter Transplantatfunktion (*Ojo et al., 1997*). In den ersten sechs Monaten nach Transplantation erhöht eine Abstoßung das Risiko für ein spätes Transplantatversagen um bis zu 50 % und stellt einen wichtigen Risikofaktor für eine chronische Transplantatnephropathie dar (siehe Kapitel 1.3.2) (*Kasiske, 2000*). Diesen Zusammenhang erkannten auch *Hariharan et al. (2000)* mittels einer Analyse der mittleren Funktionszeiten transplantierte Nieren. Hierbei ergab sich eine um etwa zwei bis sechs Jahre verminderte Halbwertszeit bei Nierentransplantaten, die innerhalb des ersten Jahres posttransplantationem eine akute Abstoßungsreaktion erlitten.

1.3.2 Langzeitkomplikationen: Tod und chronische Transplantatnephropathie

Zu den beiden häufigsten Ursachen des späten Transplantatversagens zählen die chronische Transplantatnephropathie und der Tod des Patienten mit funktionierendem Transplantat.

Ursächlich für den Tod sind vor allem kardiovaskuläre Ereignisse (51,5 %) wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Apoplex, aber auch Infektionen (17,8 %) und Tumore (10,3 %) (*Kasiske, 2000; Frei und Schober-Halstenberg, 2008*).

Die Transplantatnephropathie ist die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen in den ersten 10 Jahren nach einer Nierentransplantation (*Paul, 1999*). Der Begriff chronische Transplantatnephropathie (Chronic allograft nephropathy= CAN) wurde erstmals 1993 im Rahmen von Nierentransplantaterkrankungen verwendet und umfasst vier Entitäten: chronische Abstoßung, chronisch toxische Veränderungen durch z.B. Calcineurininhibitoren, hypertensive vaskuläre Organschäden sowie chronische Infektion und/oder Reflux (*Colvin, 2004*). Klinisch zeigt sich die CAN als zunehmende Verminderung der Transplantatfunktion mit zusätzlicher Proteinurie und der Manifestation oder Verschlechterung eines Hypertonus (*Paul et al., 1993*).

Das Auftreten einer CAN wird besonders in Transplantaten, die einer vorherigen Schädigung ausgesetzt waren, beobachtet. Allerdings ist ihr Pathomechanismus bisher nur teilweise bekannt. So gibt es diverse Theorien zur Entwicklung einer chronischen Transplantatnephropathie (*Paul, 1999*). In letzter Zeit wird vermehrt eine Beteiligung von arteriosklerotischen Prozessen an der Entstehung einer Transplantatnephropathie diskutiert. Schon 1999 beschrieb *Paul* die Arteriosklerose als histologischen Bestandteil einer CAN in Form einer Verdickung der arteriellen Gefäßintima durch Migration von Fibroblasten. Als weitere histopathologische Merkmale einer CAN nannte *Paul* unspezifische Veränderungen wie glomeruläre Sklerose, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie.

Akzeptierte Risikofaktoren für eine chronische Transplantatnephropathie sind im Folgenden dargestellt (*Kasiske, 2000*):

- Akute Abstoßung
- Suboptimale Immunsuppression/Medikamentenunverträglichkeit
- Ischämischer Nierenschaden und verspätete Nierenfunktion
- Erhöhtes Spenderalter
- Hyperlipidämie
- Hypertension
- Infektion (z.B. Cytomegalievirus)
- Proteinurie

1.4 Einflüsse auf die Transplantatfunktion

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation am Menschen im Jahr 1954 konnten zunächst kontinuierliche Fortschritte in der Verbesserung des Kurz- und Langzeitüberlebens von Nierentransplantaten erreicht werden (*Hume et al., 1955*). Während das Kurzzeitüberleben der Nierentransplantate aufgrund besserer chirurgischer und medizinischer Versorgung, Weiterentwicklung des HLA-Matchings und der Einführung von Cyclosporin als Immunsuppressivum stetig verbessert werden konnte, stagniert dagegen das Langzeittransplantatüberleben in den letzten Jahren (*Gjertson und Cecka, 2000; Meier-Kriesche et al., 2004; He et al., 2005*).

Der Erfolg einer Nierentransplantation lässt sich am besten an der Dauer der Transplantatfunktion, repräsentiert durch die mittlere Funktionszeit (Halbwertszeit), messen. Sie gibt die Dauer an, nach der die Hälfte der transplantierten Patienten noch eine funktionierende Transplantatniere besitzt. Im Jahr 1988 lag die mittlere Funktionszeit bei Leichennierentransplantationen noch bei 7,6 Jahren (*Kasiske, 2000*). In den Jahren bis 1998 stieg sie auf 12,9 Jahre an. Die mittlere Funktionsdauer eines Transplantates nach einer allogenen Lebendspende lag 1995 bei 22,8 Jahren (*Shoskes et al., 1998*).

Sowohl die Transplantatfunktion als auch das Überleben des Patienten nach einer Nierentransplantation sind abhängig von einer Reihe Faktoren. Wichtige, das Transplantatüberleben beeinflussende Parameter sind die Art der Transplantation (Leichen- oder Lebendspende), Ischämiezeit, HLA-Übereinstimmung, verspätete Transplantatfunktion, Empfängeralter, rezidivierende (wiederkehrende) Grunderkrankung, vererbte Thrombophilie und andere Begleiterkrankungen des Empfängers. Aber auch Charakteristika des Spenders wie Alter, Geschlecht und Proteinurie stellen wichtige Einflüsse dar.

1.4.1 Vererbte Thrombophilie

In einer Studie von 2001 untersuchten *Wuthrich et al.* nierentransplantierte Patienten mit der heterozygoten Form der Faktor-V-Mutation, als eine der häufigsten Thrombophilie-Erkrankungen, bezüglich ihres Risikos für ein Transplantatversagen. Es ergab sich eine Prädisposition dieser Patienten für postoperative venöse thromboembolische Komplikationen, Transplantatperfusionsstörungen und frühes Transplantatversagen. Zudem fand sich auch ein erhöhtes Risiko für akute vaskuläre Abstoßungen. Dieses Risikoprofil spiegelt sich in der unterschiedlichen 1-Jahres-Überlebensrate von 55,6 % bei Vorliegen und 76,4 % bei Fehlen dieser Mutation

wider (*Ekberg et al., 2000*). *Fischereder et al. (1998)* ermittelten bei Patienten mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation, einem Protein C- oder S-Mangel oder mit dem Antiphospholipid-Syndrom (Lupusantikoagulanzen) ein mittleres Transplantatüberleben von 30 Monaten. Demgegenüber eruierten die Autoren eine mittlere Funktionszeit von 86 Monaten für Patienten ohne diese Gerinnungsstörungen. Die Anwesenheit einer Thrombophilie induziert dieser Studie zufolge ein 3,5-fach höheres Risiko für ein 1-Jahres-Transplantatversagen. In einer weiteren Studie von *Fischereder et al. (2001)* wurde die Prothrombin-Mutation bezüglich ihrer Auswirkungen auf das Transplantatüberleben untersucht. Hierbei ergab sich ein fast 3-fach erhöhtes Risiko für eine verkürzte Transplantatfunktion bei Anwesenheit eines mutierten Prothrombin-Allels. Die Studie von *Heidenreich et al. (2003)* untersuchte neben der Faktor-V- und der Prothrombin-Mutation auch Methylen-Tetrahydrofolatreduktase-Polymorphismen. Es ergaben sich akute Abstoßungsraten von 68 % bei Vorliegen einer heterozygoten Faktor-V-Mutation, 67 % bei Heterozygotität für eine Prothrombin-Mutation und 71 % bei einem Polymorphismus der Methylen-Tetrahydrofolatreduktase im Vergleich zu einer Rate von 35 % bei Patienten ohne diese Merkmale. Das Transplantatversagen zeigte sich signifikant assoziiert mit der heterozygoten Form der Mutation des Prothrombin-Gens mit einem 1-Jahres-Überleben von 50 %.

Als den Abstoßungsreaktionen zugrunde liegender Mechanismus wird die mit der Hyperkoagulabilität verbundene vermehrte Bildung von Thrombin vermutet. Thrombin kann die Lymphozytenaktivierung stimulieren und zu humoral oder zellulär induzierter Abstoßung führen (*Heidenreich et al., 2003*).

1.5 Hyperfibrinogenämie

Die Hyperfibrinogenämie, d.h. eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration im Plasma, ist klinisch von besonderer Bedeutung, da sie wie andere Thrombophilie-Erkrankungen an diversen thrombo-embolischen Prozessen beteiligt ist. So begünstigt sie das Auftreten von Herzinfarkten und Schlaganfällen durch thrombotische Ereignisse, aber auch von tiefen Venenthrombosen (*Sweetnam et al., 1996; Mauriello et al., 2000*) (siehe Kapitel 1.6.3). Eine Studie von *Vayá et al. (2002)* zeigte, dass die Inzidenz einer venösen Thrombose bei Patienten mit Fibrinogenwerten > 300 mg/dl um 13 % im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht war.

Um nachvollziehen zu können, welchen Stellenwert Fibrinogen sowohl im physiologischen als auch im pathologisch veränderten Blutgerinnungssystem hat, werden im folgenden Kapitel Grundlagen bezüglich des Fibrinogens näher erläutert.

1.6 Fibrinogen

Fibrinogen, oder auch Faktor I genannt, ist einer von 15 Gerinnungsfaktoren, die an der plasmatischen Blutgerinnung beteiligt sind. Daneben zählt Fibrinogen zu den typischen „Akut-Phase-Proteinen“. Fibrinogen ist ein aus 3 Paaren von nicht identischen Polypeptidketten ($A\alpha$ -, $B\beta$ - und γ -Kette) zusammengesetztes, dimeres Molekül mit einem Molekulargewicht von 340 kD. Wichtigster Syntheseort ist die Leber.

Die Gerinnungskaskade wird durch die Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus dem verletzten Gewebe aktiviert. An ihrem Ende steht die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, welche letztlich zu einem Blutungsstopp führt. Die Aktivierung der einzelnen Faktoren geschieht durch Proteolyse, die durch den aktiven Faktor der vorangehenden Aktivierungsreaktion ausgelöst wird. Die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in eine unlösliche, polymere Faserform, das Fibrin, stellt den eigentlichen Gerinnungsvorgang dar. Dieser wird durch Thrombin ausgelöst. Bei der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin wird von der $A\alpha$ - und der $B\beta$ -Kette je ein Peptid abgespalten, die Fibrinopeptide A und B. Hierdurch entstehen Fibrinmonomere, die zu Polymeren aggregieren, welche noch löslich sind. Erst durch die Wirkung des Fibrin stabilisierenden Faktors XIII werden die Fibringerinnsel kovalent vernetzt, wodurch sie unlöslich werden.

Um eine Zirkulation des Blutes zu gewährleisten und eine Ausbreitung der lokalen Gerinnung zu vermeiden, existiert das fibrinolytische System. Es wirkt der Blutgerinnung entgegen. Die wichtigste Rolle spielt hier das Plasmin, welches durch verschiedene Aktivatoren aus dem inaktiven Plasminogen freigesetzt wird. Solche Aktivatoren sind die körpereigene Urokinase oder die in Bakterien vorkommende Streptokinase. Plasmin spaltet Fibrin zu Fibrinogen. Dieser Vorgang wird als Fibrinolyse bezeichnet (*Dörner und Witt, 2003*).

1.6.1 Diagnostische Bedeutung

Fibrinogenwerte spiegeln die Gerinnbarkeit und die Gerinnungsaktivität im Körper wider. Erniedrigte Werte können die adäquate Blutgerinnung beeinträchtigen; sie verläuft ohne Fibrinogen

bedeutend langsamer. Chronisch erniedrigte Werte sind bei einer A-, Hypo- oder Dysfibrinogenämie zu finden, welche angeboren oder z.B. durch Lebererkrankungen und Fehlernährung erworben sein kann.

Eine Hyperfibrinogenämie findet sich im Rahmen von Infektionen, rheumatischen Erkrankungen und Malignomen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fibrinogen sind außerdem stark assoziiert mit vaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren. Der Zusammenhang zwischen Hyperfibrinogenämie und erhöhtem kardiovaskulären Risiko wurde bereits in den 80er Jahren mittels diverser Studien ermittelt (*Wilhelmsen et al., 1984; Stone und Thorp, 1985*) (siehe Kapitel 1.6.3). Weiterhin gibt es eine Reihe von Faktoren, die eine Hyperfibrinogenämie begünstigen. Diese sind im Folgenden nach *Lee et al. (1990) und Moller et al. (1991)* aufgeführt:

- Erhöhtes Lebensalter
- Rauchen
- Übermäßiges Körpergewicht
- Niedriges HDL-Cholesterin
- Hohes LDL-Cholesterin
- Frühe Menopause
- Niedriger Sozialstatus
- Körperliche Inaktivität

Diese Faktoren wurden in verschiedenen Studien anhand multivariater Analysen ermittelt und zeigen eine unabhängige positive Assoziation mit Plasmafibrinogenwerten.

Darüber hinaus scheinen Fibrinogenwerte genetisch bestimmt zu sein (*Hamsten et al., 1987; Humphries et al., 1987*). Es zeigt sich auch eine Beeinflussung von Fibrinogen durch Parameter des Fettstoffwechsels. So finden sich erhöhte Fibrinogenwerte bei Typ II Hyperlipoproteinämie und familiärer Hypercholesterinämie (*Lowe et al., 1979; DiMinno et al., 1986*).

1.6.2 Bestimmungsmethoden

Die gebräuchlichsten Methoden der Fibrinogenbestimmung sind:

1. Funktionelle Fibrinogenbestimmung nach *Clauss*

Bei dieser wird Citratplasma durch Zugabe von hohen Thrombinkonzentrationen zur Gerinnung gebracht und die dafür nötige Gerinnungszeit gemessen. Diese ist im Wesentlichen von der

Fibrinogenkonzentration abhängig, welche sich schließlich anhand einer Eichkurve errechnen lässt (*Clauss, 1957*).

2. Bestimmung des abgeleiteten Fibrinogens (Prinzip nach *Quick*)

Hierbei kann mit einer optischen Messmethode anhand der definitiv erreichten Plasmatrübung die Fibrinogenkonzentration der Probe errechnet werden (kinetischer Trübungstest). Durch verschiedene Störfaktoren können allerdings erhebliche Diskrepanzen auftreten.

3. Immunologische Bestimmungsmethode

Sie benutzt einen monoklonalen Antikörper, der für die α -Kette des intakten Fibrinogenmoleküls spezifisch ist.

Des Weiteren gibt es die Methode nach *Schulz*, die das Präzipitat nach Erhitzen von Citratplasma gravimetrisch bestimmt (Hitze-Fibrin-Bestimmung) und die Nephelometrie, die die Streulichtintensität erfasst, die durch Fibrinogen erzeugt wird.

Die Referenzwerte für Kinder und Erwachsene liegen bei 200-350 mg/dl (2,0-3,5 g/l) (*Dörner und Witt, 2003*).

1.6.3 Fibrinogen als kardiovaskulärer Risikofaktor

Bereits in den 50er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermutet (*Gilckrist et al., 1952; Losner et al., 1954*). In den darauffolgenden Jahren wurde Fibrinogen schließlich als bedeutender unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert. Die erste große Studie, die von dieser Thematik berichtet, ist die Northwick Park Heart Studie (1980), die eine signifikante Assoziation zwischen kardiovaskulärem Tod und erhöhten Fibrinogenwerten zeigte (*Ernst et al., 1993*). Der genaue Mechanismus wie Fibrinogen das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist unbekannt. Ein möglicher Weg der Beeinflussung ist die Verstärkung der Plättchenaggregation. Diese wird durch die Bindung des Fibrinogens an aktivierte Plättchen über Glykoprotein IIb/IIIa ausgelöst. *Mauriello et al.* bestätigten 2000, dass ein erhöhter Fibrinogengehalt im Blut mit einer besonderen histologischen Zusammensetzung von arteriosklerotischen Plaques der Arteria carotis und deren Komplikationen wie Thrombose oder Ruptur korreliert. Zudem weisen Patienten mit einer progressiven Carotis-Arteriosklerose signifikant höhere Fibrinogenwerte auf als Patienten mit nicht-progressiven Läsionen (*Ernst et al., 1988; Coull et al., 1991*).

Fibrinogen spielt weiterhin eine wichtige Rolle in der Plasmaviskosität, welche das kardiovaskuläre Risiko erhöht, vermutlich indem sie den Blutfluss vermindert. So prädisponiert Fibrinogen zu Thrombose und Arteriogenese (*Kakafika et al., 2007*). Weiterhin verdeutlichten *Berent et al. (2003)* eine starke Assoziation zwischen erhöhten Plasmafibrinogenwerten und dem Auftreten arteriosklerotischer Nierenarterienstenosen. Allerdings kann die Fibrinogenkonzentration auch als Folge einer Herz-Kreislauf-Erkrankung erhöht sein, sodass Hyperfibrinogenämie beides, Ursache und Konsequenz einer arteriosklerotischen Erkrankung sein kann (*Stec et al., 2000; Gullledge et al., 2003*).

Als „Akut-Phase-Protein“ zeigt Fibrinogen erhöhte Werte bei Entzündungsreaktionen. Seit einigen Jahren wird angenommen, dass Entzündungsprozesse in der Pathogenese der Arteriosklerose eine wichtige Rolle spielen (*Fink et al., 2002; Libby, 2002*). Diesem liegt zugrunde, dass Entzündungsmarker wie Fibrinogen und C-reaktives Protein mit arteriosklerotischen und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind (*Libby, 2002*). Aber auch die Identifikation von Entzündungsprozessen als nicht-traditionellen Risikofaktor für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems unterstützt diese Hypothese (*Ridker et al., 2001*). Laut *Libby et al. (2002)* sind chronische Entzündungsreaktionen an der Initiation und Progression von Arteriosklerose sowie möglicherweise sogar an Plaque-Rupturen beteiligt. Da Entzündungsprozesse mit einer Hyperfibrinogenämie einher gehen, liegt es nahe, dass bei einer Entzündung vergleichbare Mechanismen zugrunde liegen wie bei einer Hyperfibrinogenämie anderer Genese. Aufgrund dieser Daten könnte Fibrinogen auch als Marker von Entzündungsprozessen und Arteriosklerose angesehen werden.

1.6.4 Fibrinogen und Nierentransplantation

Viklicky et al. fanden 2001 eine Assoziation zwischen erhöhten Fibrinogenwerten und chronischen Abstoßungsreaktionen. In der zugrunde liegenden Studie wurde ein Patientenkollektiv (n= 25) mit nachgewiesener chronischer Abstoßung im Nierentransplantat mit einer Kontrollgruppe (n= 26) bezüglich verschiedener Adhäsionsmoleküle und Fibrinogen als Risikofaktoren für Arteriosklerose verglichen. Dabei ergab sich eine signifikante Erhöhung der P-Selectin-Konzentration ($p < 0,01$) und des Fibrinogenspiegels ($p < 0,01$) bei Patienten mit einer chronischen Abstoßungsreaktion. Die Fibrinogenwerte der Nierentransplantierten mit einer chronischen Abstoßung lagen bei 400 ± 91 mg/dl im Vergleich zu 328 ± 70 mg/dl ohne Rejektion. Diese Erhöhung kann zum einen auf eine vermehrte systemische inflammatorische Antwort im Rahmen von

chronischen Abstoßungsreaktionen zurück geführt werden, da Fibrinogen zu den „Akut-Phase-Proteinen“ zählt. Zum anderen kann sie aber auch als Ursache für eine solche Abstoßung angesehen werden. Letzere Vermutung könnte dadurch gefestigt werden, dass die pathophysiologischen Mechanismen von chronischer Abstoßung und der Entstehung von Arteriosklerose einige Gemeinsamkeiten aufweisen (*Paul und Tilney, 1996*). Aus dem genannten Zusammenhang liegt die Schlussfolgerung nahe, dass ein erhöhter Fibrinogenwert einen Risikofaktor für chronische Abstoßung und Arteriosklerose darstellt, welche konsekutiv in ein spätes Transplantatversagen münden können.

2. Fragestellung

Obwohl sich das kurzfristige Transplantatüberleben in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, ist das Langzeitüberleben durch einen chronischen Transplantatverlust begrenzt (*He et al., 2005*). Dabei stellt die chronische Transplantatnephropathie neben dem Patiententod die häufigste Ursache für ein spätes Transplantatversagen dar (*Prommool et al., 2000*). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine Thrombophilie durch eine Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-Mutation, Protein C- oder S-Mangel sowie durch Lupusantikoagulanzen mit verschlechterten Kurz- und Langzeitergebnissen einhergeht (*Fischereder et al., 1998 und 2001*). Hierbei spielen Gefäßverschlüsse ebenso eine Rolle wie auch vermehrte Rejektionen und eine gesteigerte Progression der Arteriosklerose (*Heidenreich et al., 2003; Mauriello et al., 2000*).

Da die Hyperfibrinogenämie vergleichbare Auswirkungen auf das Gerinnungssystem zeigt wie die erbliche Thrombophilie und eine Assoziation zwischen erhöhten Fibrinogenwerten und chronischen Abstoßungsreaktionen beschrieben wurde, kann vermutet werden, dass sich auch Fibrinogen negativ auf das Transplantatüberleben nach Nierentransplantation auswirkt.

Die Identifikation von Risikofaktoren für einen Nierentransplantatverlust ist wesentliche Voraussetzung zur Optimierung des Transplantatüberlebens.

Daher soll in der vorliegenden Arbeit anhand einer retrospektiven Untersuchung geprüft werden, ob ein erhöhter Fibrinogenspiegel vor der Transplantation mit einem verringerten Transplantatüberleben nach Nierentransplantation assoziiert ist und als Risikofaktor für ein Transplantatversagen angesehen werden kann.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientencharakteristika

Erfasst wurden Patienten, die im Zeitraum vom 1. Februar 1984 bis 31. August 2005 an der Universitätsklinik Bonn (UKB) nierentransplantiert wurden. Die Nachsorge der transplantierten Patienten wurde bis zum 15. Oktober 2005 dokumentiert. Die Rohdaten wurden anhand der Patientenakten der Transplantationsnachsorge-Ambulanz der UKB erhoben. Das Patientenkollektiv bestand aus 437 Patienten, davon 166 (38 %) weibliche und 271 (62 %) männliche Personen. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 7,3 Jahre \pm 5,5 Jahre (87,6 \pm 66 Monate) mit einer Spannweite von einem Tag bis 20,7 Jahre.

3.1.1 Empfänger präoperativ

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 46,6 \pm 12,9 Jahre (Spannweite 17–76 Jahre). Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Altersgruppen.

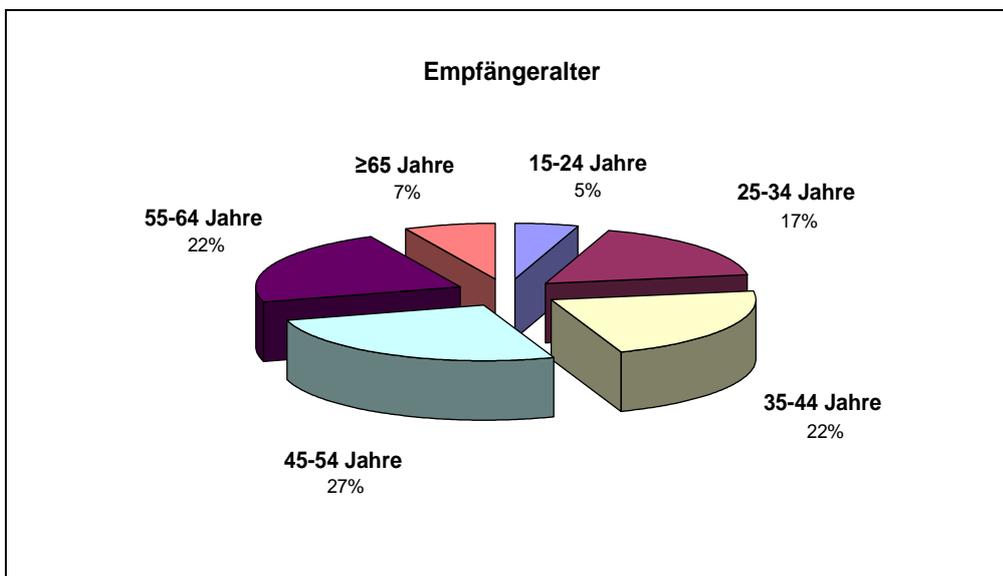


Abb. 1: Empfängeralter

Die mittlere Wartezeit, d.h. die Zeit von der ersten Dialyse bis zur Nierentransplantation, belief sich auf 47,7 \pm 42,9 Monate (3,98 \pm 3,58 Jahre). Die geschlechtsspezifischen Häufigkeiten präsentiert Abbildung 2.

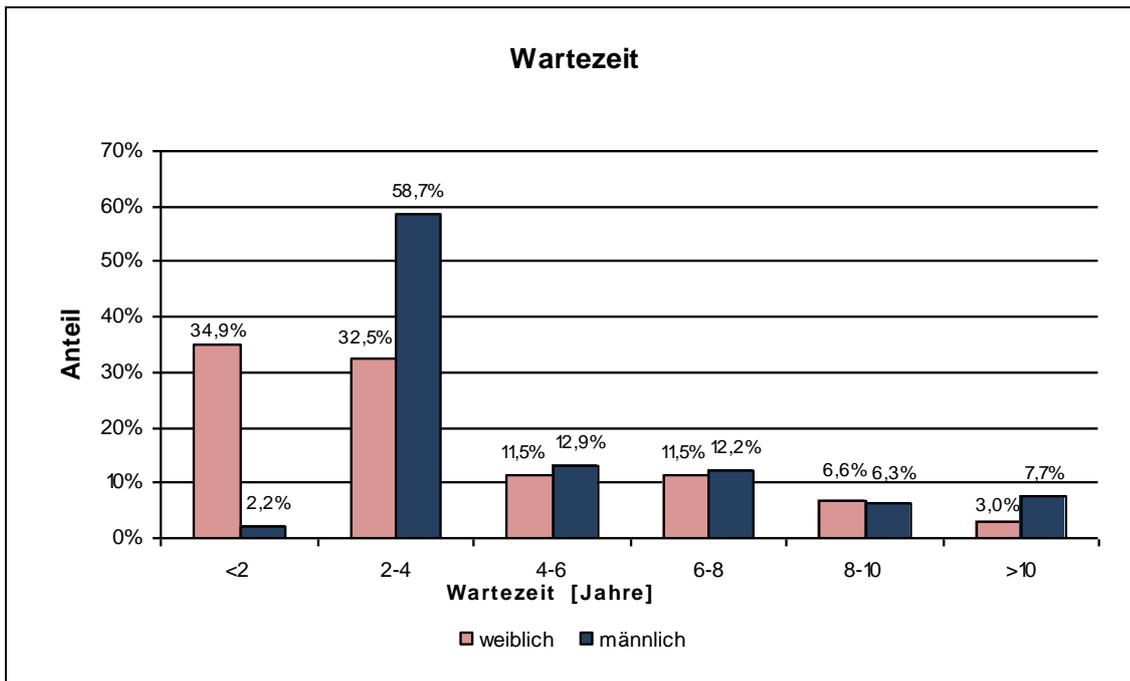


Abb. 2: Wartezeit bis Transplantation

Die Fibrinogenwerte, die unmittelbar vor der Transplantation ermittelt wurden, lieferten einen Mittelwert von $370 \pm 97,4$ mg/dl (Spannweite 89-999 mg/dl). 75,6 % (331) der Patienten wiesen einen Fibrinogenwert über 300 mg/dl auf. Abbildung 3 zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs bezüglich ihrer Fibrinogenwerte.

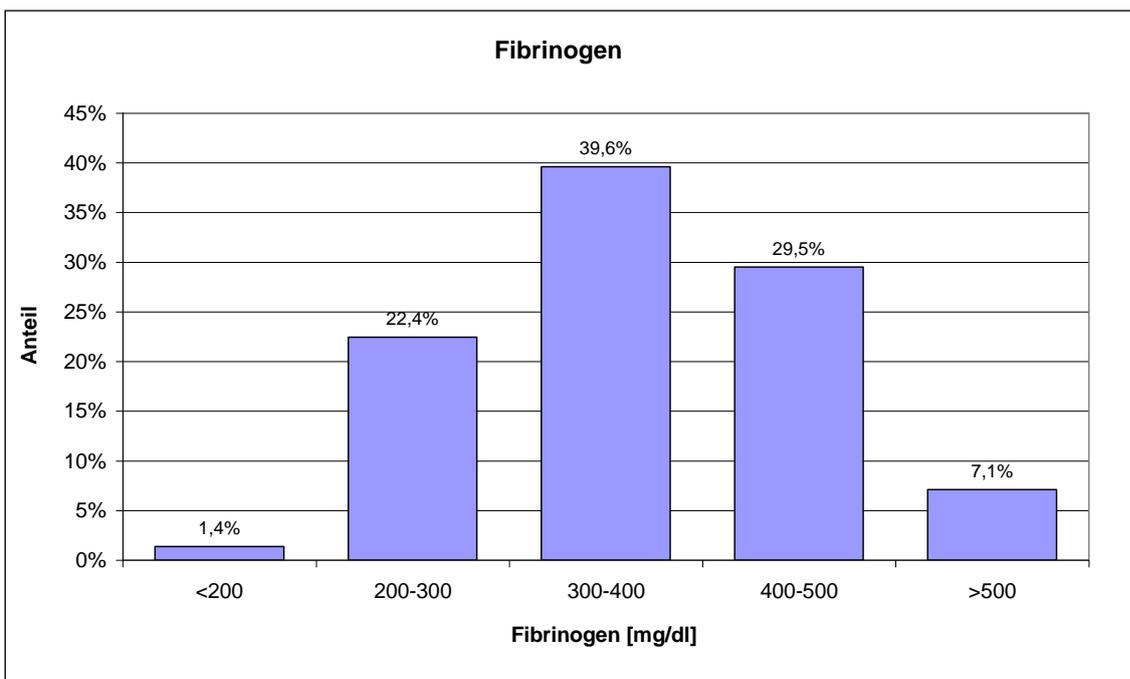


Abb. 3: Präoperative Fibrinogenwerte

Die absoluten Fibrinogenwerte nach Geschlechtern differenziert zeigt Abbildung 4. Der Median der männlichen Patienten liegt bei 366 mg/dl (Spannweite 159-736 mg/dl). Das weibliche Patientenkollektiv liefert einen Median von 385 mg/dl mit einem Minimum von 89 und einem Maximum von 999 mg/dl.

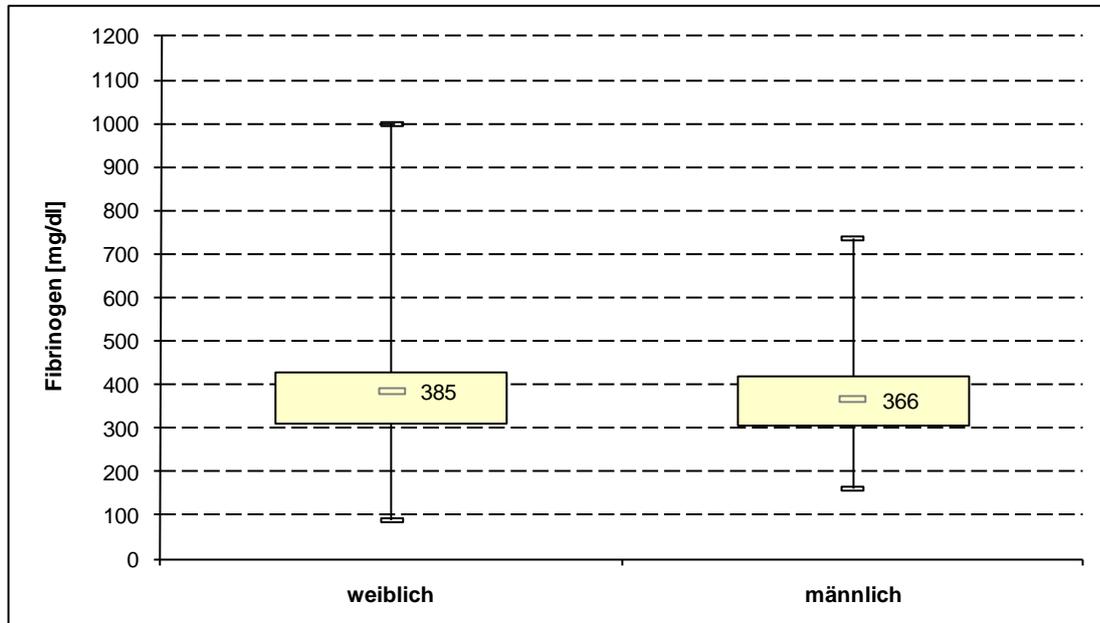


Abb. 4: Fibrinogenlagemaße geschlechtsspezifisch (Wert in Box = Median)

In Abbildung 5 sind die Fibrinogenwerte in Abhängigkeit des Empfängeralters dargestellt.

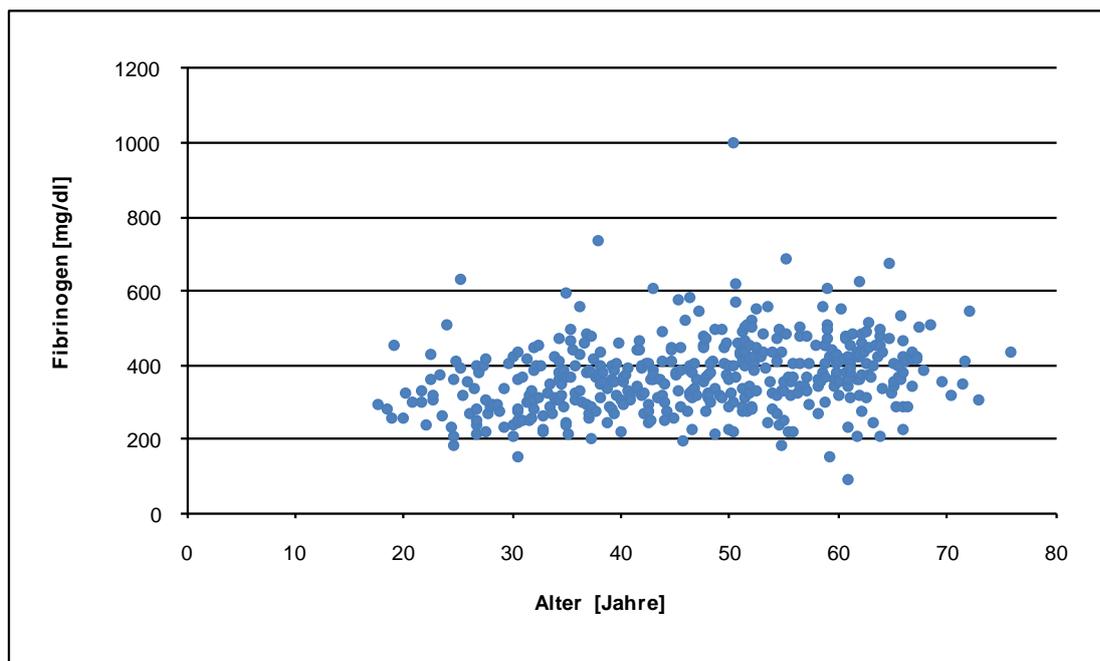


Abb. 5: Fibrinogenwerte altersabhängig

3.1.2 Empfänger postoperativ

3.1.2.1 Ischämiezeit

Der Mittelwert der kalten Ischämiezeit des Transplantates, d.h. die Dauer der Konservierung der Niere, lag bei $15,1 \pm 5,8$ Stunden, wobei die längste Ischämiezeit 34 Stunden und die kürzeste 28,2 Minuten betrug. Bei mehr als einem Drittel der Nierentransplantate lag die Ischämiezeit zwischen 10 und 15 Stunden.

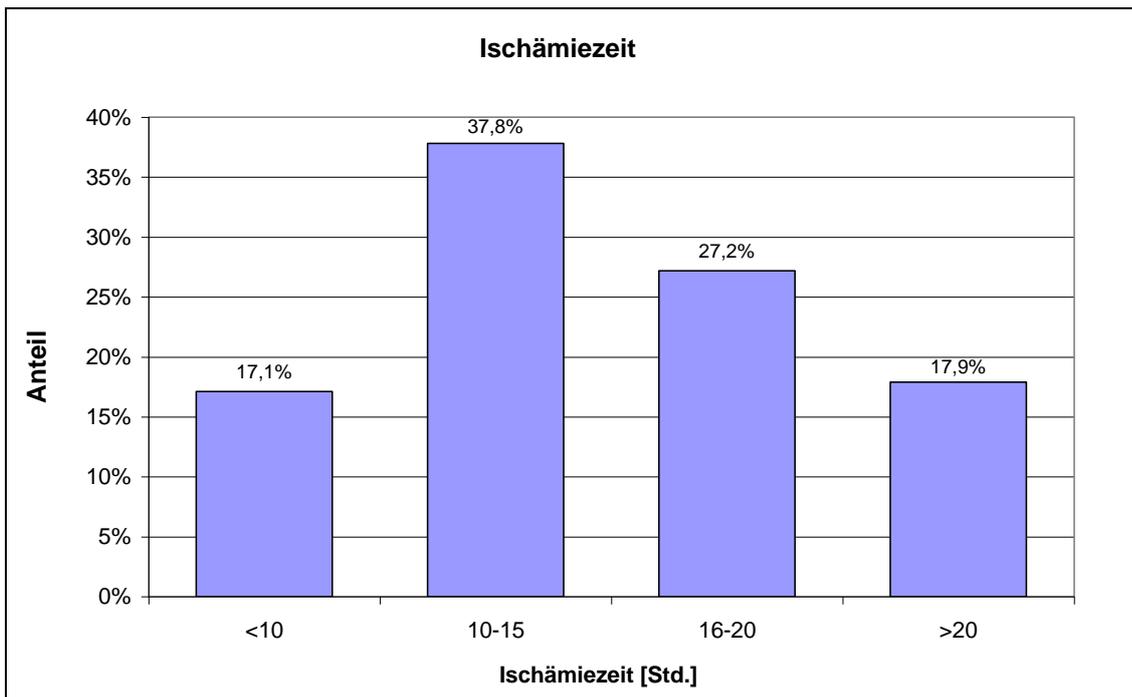


Abb. 6: Ischämiezeit

3.1.2.2 HLA-Mismatches

52 Patienten erhielten eine „Full-House-Niere“ (12 %), d.h. alle sechs relevanten HLA-Antigene (siehe Kapitel 1.2.1) stimmten überein. 30 % des Kollektivs wiesen mehr als 4 HLA-Mismatches auf (131 Patienten). Die genaue prozentuale Verteilung zeigt Abbildung 7.

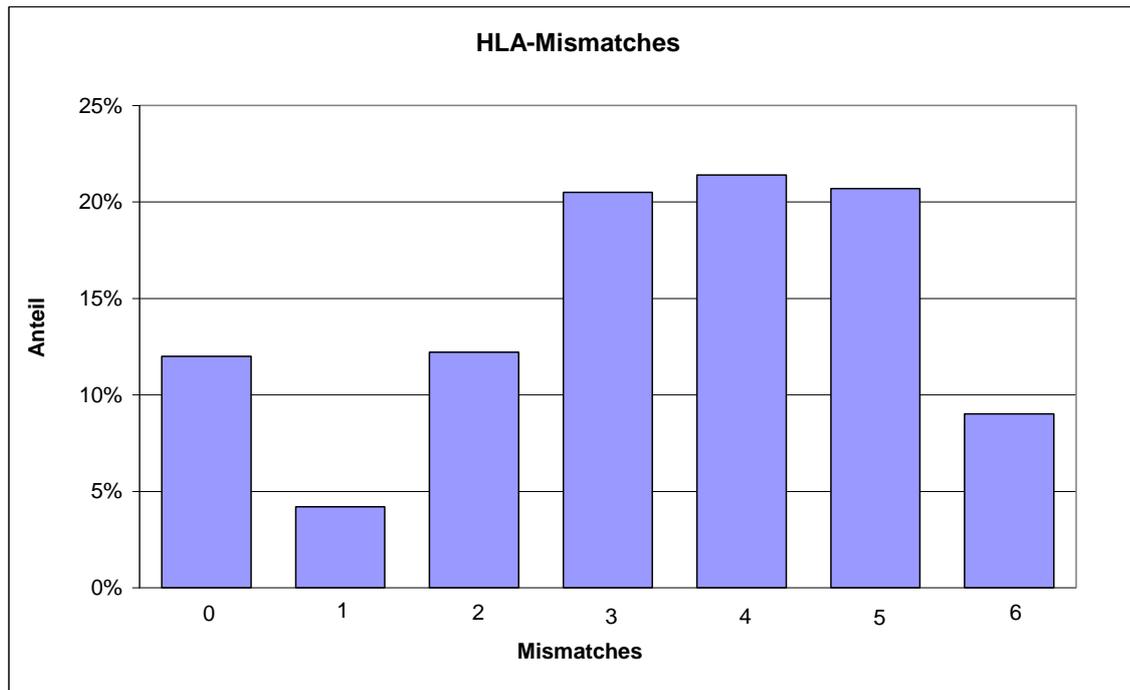


Abb. 7: HLA-Mismatches

Tabelle 2 liefert Auskunft über das Transplantatüberleben in Abhängigkeit der HLA-Mismatches. Die Prozentzahlen beziehen sich dabei auf die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Mismatch-Gruppe. Z.B. zeigten 69,8 % der Patienten mit 2 Mismatches ein Überleben des Nierentransplantates, während 30,2 % einen Verlust erlitten.

HLA-Mismatches	Transplantatüberleben
0	67,9%
1	55,6%
2	69,8%
3	62,9%
4	55,9%
5	42,7%
6	56,4%

Tab. 2: HLA-Mismatches

3.1.3 Spender

Die Organspender waren zu 43 % weiblich und zu 57 % männlich mit einem Durchschnittsalter von $38,4 \pm 14,8$ Jahren (Spannweite 8-74 Jahre). Das Nierentransplantat wurde in 95,9 % der Fälle als Leichenniere gespendet. Die Aufteilung der Altershäufigkeiten ist in Abbildung 8 dargestellt.

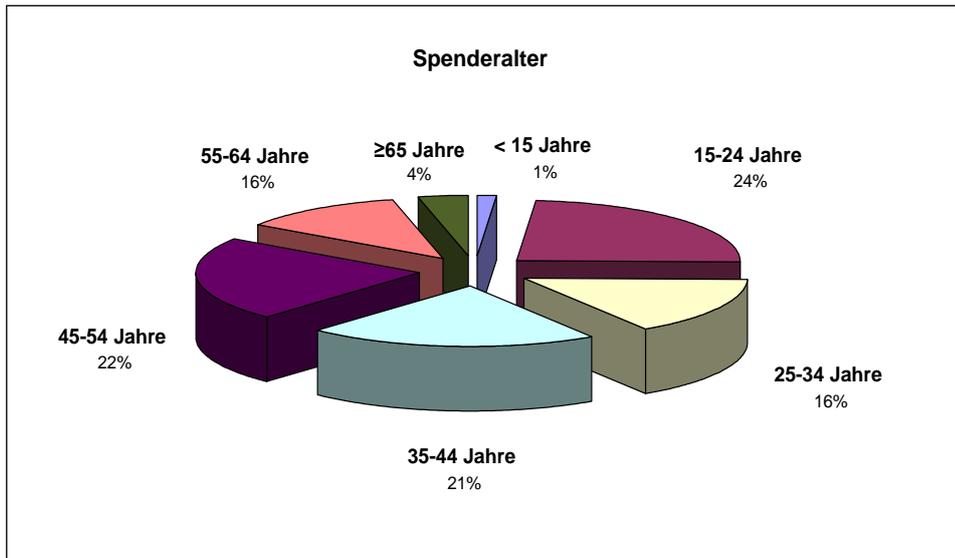


Abb. 8: Spenderalter

3.1.4 Transplantatversagen

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von Februar 1984 bis Oktober 2005 verstarben 99 von 437 Patienten (22,6 %). Ein Transplantatversagen wiesen 183 Patienten (41,9 %) auf. Davon mussten 106 (24,3 %) wieder dialysieren und 77 (17,6 %) starben mit funktionierendem Transplantat, welches auch als Versagen gewertet wurde. Einen Überblick über die Häufigkeiten der Ereignisse gibt Abbildung 9.

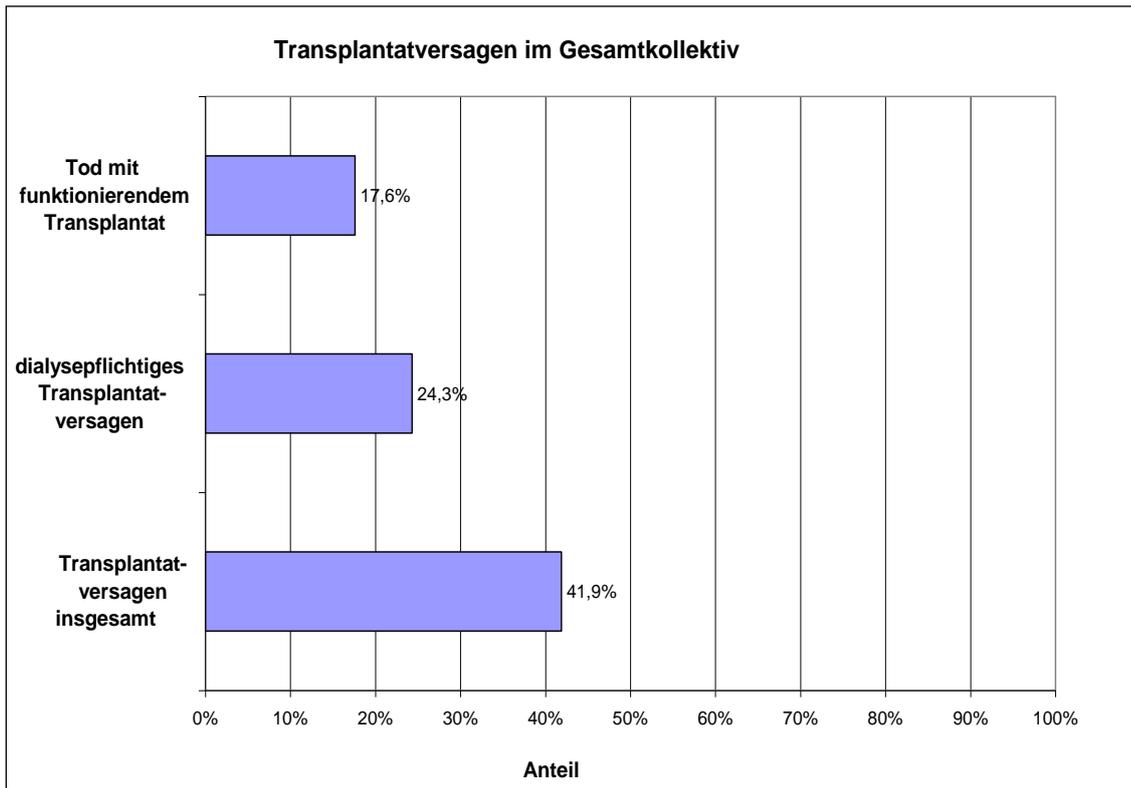


Abb. 9: Transplantatversagen (prozentuale Verteilung)

3.2 Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von präoperativ ermittelten Fibrinogenwerten nierentransplantierte Patienten in den Jahren 1984 bis 2005.

Diese und weitere Daten wurden aus den Patientenakten der Transplantations-Nachsorge-Ambulanz der UKB entnommen. Die Erfassung erfolgte zum Zeitpunkt der Transplantation, um eine multivariate Analyse durchführen zu können. Um eine möglichst vollständige Kohorte der in Bonn transplantierten Patienten zu erhalten, wurden die Akten anhand einer alphabetischen Liste der in der Universitätsklinik Bonn Nierentransplantierten gesichtet.

Nachfolgende Daten des Patientenkollektivs wurden erfasst:

- Präoperativer Fibrinogenwert
- Empfängeralter
- Wartezeit
- Spenderalter
- Spendergeschlecht
- HLA-Mismatches

- Ischämiezeit

Diese erhobenen Faktoren stellen zum größten Teil etablierte Prognosemarker für den Patienten und das Transplantatüberleben dar und werden daher in dieser Analyse berücksichtigt, um unter anderem den Einfluss von Fibrinogen vergleichbarer zu machen.

Alle Patienten erhielten im Anschluss an die Nierentransplantation eine immunsuppressive Induktionstherapie. Die weitere Immunsuppression der Patienten im Verlauf wurde nicht analysiert. Von den 508 zwischen 1983 und 2005 transplantierten Patienten bildeten lediglich 437 die Grundlage für diese Arbeit, da nur sie vollständige Datensätze aufwiesen.

Das Ziel der statistischen Auswertung ist es, zu prüfen, ob der präoperative Plasmafibrinogenwert in diesem Patientenkollektiv ein Risikofaktor für ein Nierentransplantatversagen ist. Dazu wurden zunächst die Überlebenszeiten der Nierentransplantate in Abhängigkeit von Fibrinogen mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Um erste erkennbar gemachte Einflüsse zu prüfen, erfolgte die Bestimmung des Cut-Off-Points (siehe Kapitel 3.2.2) von Fibrinogen und der hier erhobenen, möglichen Risikofaktoren. Mittels dieses Wertes konnte mit einem univariaten Verfahren der Zusammenhang zwischen dem zu untersuchenden Risikofaktor und dem Transplantatüberleben analysiert werden. Zusätzlich wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, um die Unabhängigkeit der einzelnen Faktoren zu gewährleisten. Bei dieser wurden ebenfalls etablierte Risikofaktoren mit einbezogen, um den Einfluss des Fibrinogens auf das Transplantatüberleben eindeutiger zu gewichten.

3.2.1 Definition der Endpunkte

Sowohl für die univariaten Verfahren als auch für die Multivarianzanalysen wurde als Endpunkt jeweils das Transplantatversagen gewählt. Hierbei wurde unterschieden zwischen einem dialysepflichtigen Transplantatversagen im Sinne eines Wiederkehrens der Dialysepflichtigkeit und einem formalen Transplantatversagen durch Tod des Patienten mit funktionierendem Transplantat. Letzteres muss nicht zwingend als Versagen gewertet werden, da das Transplantat an sich noch funktionstüchtig war. Deshalb wurde dieses Patientenkollektiv in einigen Analysen zensiert, um die Ergebnisse besser deuten zu können.

Zusätzlich wurden Analysen mit einem Endpunkt durchgeführt, der wie folgt definiert war: Kreatininwert > 4 mg/dl und Transplantatversagen ohne Tod mit funktionierendem Transplantat innerhalb 6 Monate nach der Nierentransplantation. Hierdurch soll neben der Hauptanalyse der Einfluss der untersuchten Faktoren auf die frühe Transplantatfunktion dargestellt werden.

In diversen Studien wird zur Beurteilung des Langzeiteffektes der Nierentransplantation nicht nur zwischen dem gesamten und dem zensierten Patientenkollektiv unterschieden, sondern auch zwischen Transplantationen mit Lebend- und Leichennierenspende, da diese einen unterschiedlichen Einfluss auf das Transplantatüberleben aufweisen (*Terasaki et al., 1995; Kim et al., 2004*). In der vorliegenden Analyse wurde aufgrund der geringen Fallzahl an Lebendspenden (18 von 437) keine Subanalyse durchgeführt. Auch die gesonderte Untersuchung des Verlaufsergebnisses nach präemptiver Transplantation (vor einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz) wurde trotz eines nachgewiesenen Benefits im Langzeitüberleben bei präemptiven Nierentransplantationen (*Ishikawa et al., 2008*) nicht durchgeführt, da sie sich insgesamt auf nur 3 Fälle belief.

3.2.2 Statistische Analysen

Die Rohdaten wurden in einer Tabelle in Excel 2003 (Microsoft Office, Redmond, USA) erfasst. Mit Hilfe dieses Programmes wurden deskriptive Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung, Minimalwert und Maximum vorgenommen sowie diverse Diagramme erstellt.

Für die Durchführung von ROC (Receiver Operating Characteristic)-Analysen wurde das Programm MedCalc 4.20.021 (Mariakerke, Belgium) herangezogen. Die ROC-Graphen dienen der Ermittlung des Punktes mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (sogenannter Cut-Off-Point) für den festgelegten Endpunkt bezogen auf einen Parameter. Die Sensitivität (Empfindlichkeit, Richtig-positiv-Rate) eines statistischen Tests gibt den Anteil der richtig positiven Ergebnisse an der Gesamtheit der positiven Ergebnisse an. Sie bezeichnet somit die Wahrscheinlichkeit, eine Krankheit bzw. ein Ereignis durch einen positiven Test zu erkennen. Die Spezifität (Richtig-negativ-Rate) ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem negativen Testergebnis auch tatsächlich keine Erkrankung vorliegt.

Der Punkt mit der höchsten Sensitivität und Spezifität wurde ermittelt, um das Patientenkollektiv bezüglich eines Parameters in zwei Gruppen zu gliedern. Die erste Gruppe umfasst die Patienten mit Werten unterhalb des Grenzpunktes und die zweite Gruppe Patienten mit Werten darüber. Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the curve = AUC) beschreibt die Fähigkeit des Tests, zwischen den Individuen mit und ohne Ereignis zu differenzieren. Die AUC liegt zwischen 0,5 (schlechter Test) und 1,0 (perfekter Test).

Die ROC-Analysen wurden zur Bestimmung des Cut-Offs der Fibrinogenwerte, der Wartezeit sowie des Empfänger- und Spenderalters mit dem Endpunkt Transplantatversagen eingesetzt.

Das Statistikprogramm MedCalc diene zusätzlich zur Berechnung des Überlebens nach der Kaplan-Meier-Methode (*Kaplan und Meier, 1958*). Signifikante Unterschiede im Überleben wurden im Anschluss mit dem Log-Rank-Test ermittelt (*Kalbfleisch und Prentice, 1980*). Es ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche. Mit diesem nichtparametrischen Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Risiko für ein Ereignis (hier: Transplantatversagen) in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist.

Der Chi-Quadrat-Test überprüft zusätzlich, ob zwei Merkmale (hier: Fibrinogen und Transplantatversagen) voneinander unabhängig sind. Da bei Chi-Quadrat-Tests nur Häufigkeiten verglichen werden, ist es bei diesen Tests unbedeutend, was als unabhängige und was als abhängige Variable angesehen wird.

Anschließend wurde für eine Multivarianzanalyse das Statistikprogramm SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) benutzt. Als Verfahren der Analyse wurde die Cox-Regression angewandt, welche ein semi-parametrisches Verfahren zur Analyse von Verlaufsdaten bzw. Überlebenszeiten darstellt. Verwendet wurde die Methode vorwärts schrittweise. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gewählt ($p < 0,05$). Zusätzlich wurden das relative Risiko (RR, Exponent B) und dessen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-Vertrauensintervall) bestimmt. Das Vertrauensintervall schließt einen Bereich um den geschätzten Parameter, das relative Risiko, ein, der mit einer zuvor festgelegten Wahrscheinlichkeit (hier: 95 %) die wahre Lage des Parameters trifft. Das relative Risiko drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko (beispielsweise für Transplantatversagen) in zwei Gruppen unterscheidet. Es wird also das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis dargestellt. Das relative Risiko, die Bedeutung eines Risikofaktors, errechnet sich aus dem Quotienten dieser beiden Wahrscheinlichkeiten:

$$RR = P(\text{Ereignis mit Risikofaktor}) / P(\text{Ereignis ohne Risikofaktor}).$$

RR nimmt Werte zwischen 0 und Unendlich an. Ein Wert von 1 bedeutet, dass das Risiko in beiden Gruppen gleich ist.

Der Nachteil der univariaten Analyse liegt darin, dass Unterschiede in mehreren Variablen zwischen zwei Gruppen (gebildet mit Hilfe des Cut-Off-Wertes) nicht berücksichtigt werden können. So könnte etwa Gruppe 1 nur Patienten mit hohem Empfängeralter und hohen Fibrinogenwerten umfassen, während Gruppe 2 diejenigen mit niedrigem Alter und niedrigem Fibrinogenwerten einschließt. Eine höhere Ereignisrate (hier: Transplantatversagen) in Gruppe 1 könnte so verschiedene Gründe haben. Bei der multivariaten Analyse hingegen werden diese Unterschiede

berücksichtigt. Das berechnete relative Risiko ist dann unabhängig von den in die Analyse eingeschlossenen, weiteren Variablen (*Backhaus et al., 1994*).

3.2.3 Fibrinogenbestimmung

Die Gerinnungsuntersuchung wurde vom Institut für experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn durchgeführt. Bei dem verwendeten Verfahren handelt es sich um die Fibrinogenbestimmungsmethode nach *Clauss* mit Hilfe von Citratplasma (siehe Kapitel 1.6.2). Der Normwert liegt bei 200-350 mg/dl.

3.2.4 Kreatininbestimmung

Der physiologische Referenzwert des Serumkreatinins liegt bei Erwachsenen zwischen 0,66-1,25 mg/dl, bei über 50-Jährigen bis 1,44 mg/dl. Die Bestimmung erfolgte mittels einer modifizierten Jaffé-Reaktion im Routinelabor der Universitätsklinik Bonn.

4. Ergebnisse

4.1 Transplantatüberlebensanalysen

Die mittlere Überlebenszeit aller Nierentransplantate lag innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei etwa 148 Monaten (12,3 Jahre). Die Transplantate des zensierten Kollektivs (d.h. ohne Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstorben sind) waren im Mittel ca. 211 Monate (17,6 Jahre) funktionsfähig.

Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Transplantatüberlebens des gesamten Patientenkollektivs und Abbildung 11 das zensierte Transplantatüberleben während des Beobachtungszeitraumes mit den jeweiligen Patientenzahlen. Die Zeit (Time) ist in Monaten angegeben.

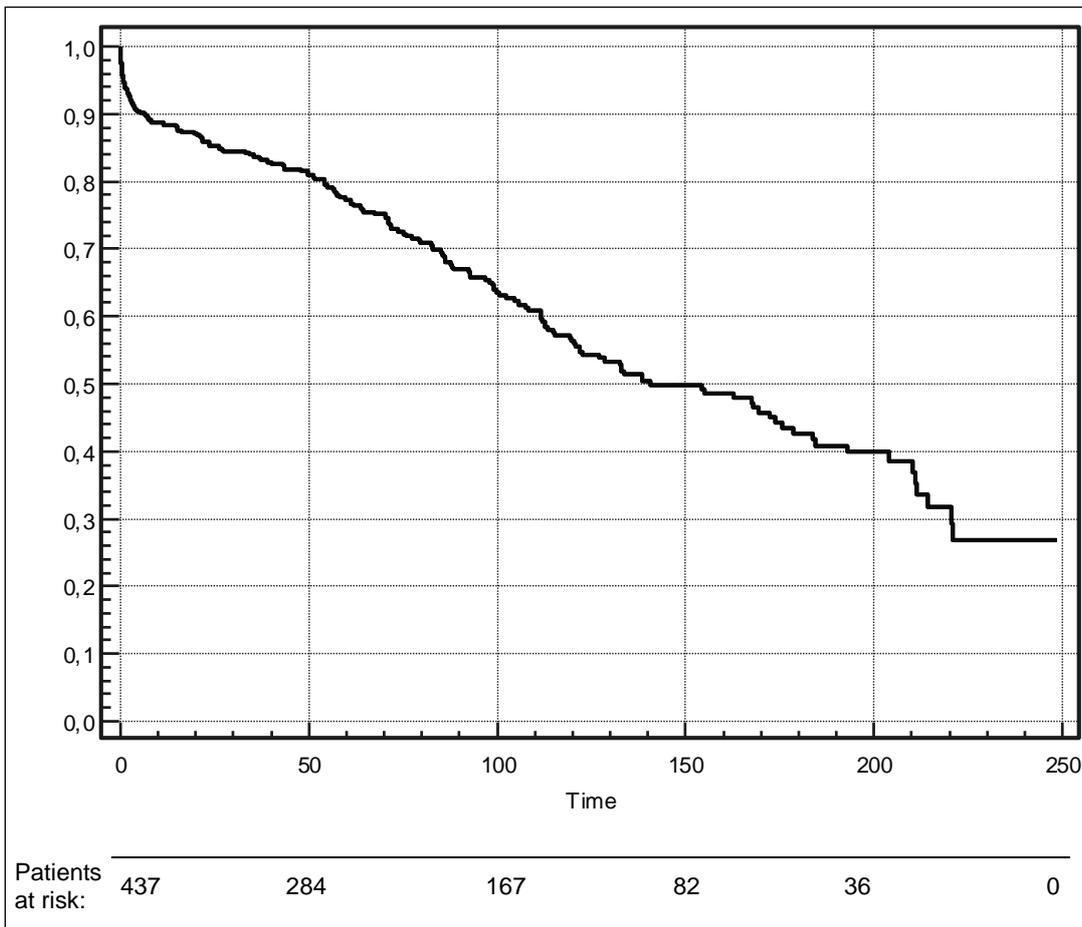


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve des Transplantatüberlebens (gesamtes Kollektiv)

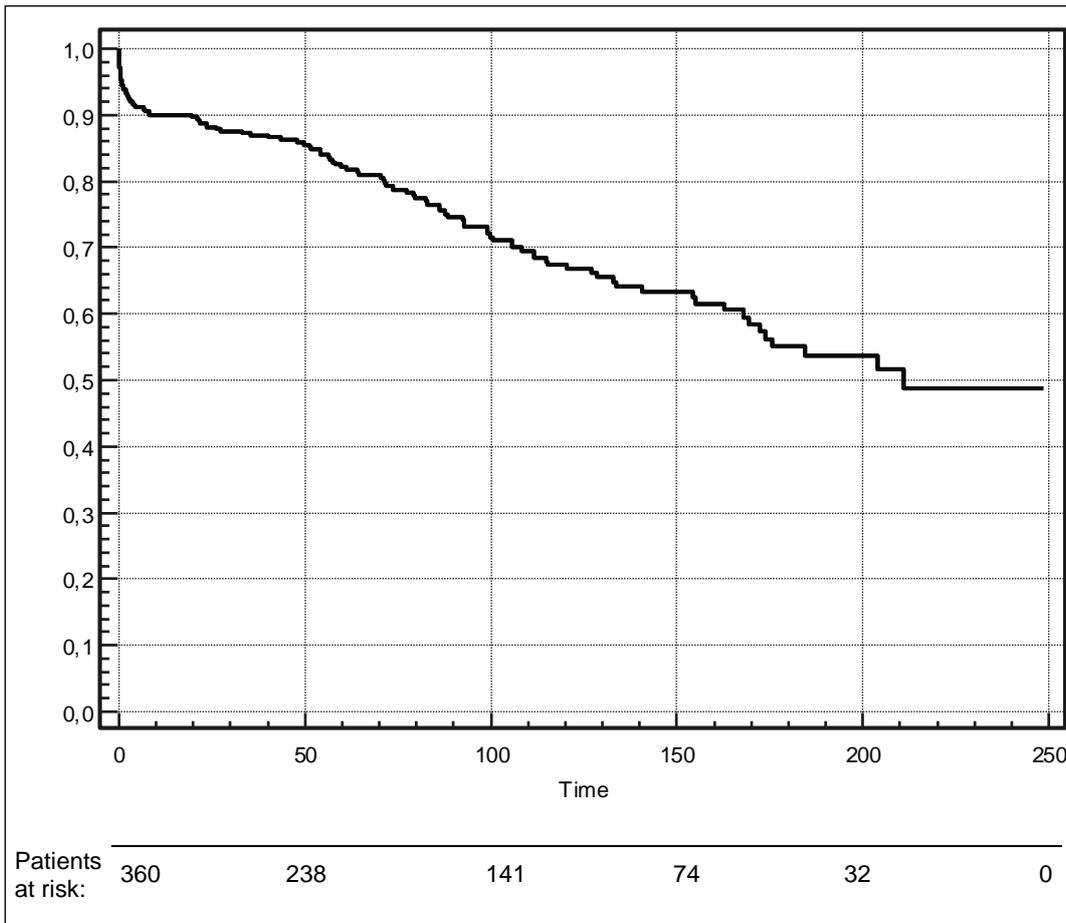


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve des zensierten Transplantatüberlebens

Exemplarisch wurde eine Überlebenskurve des Patientenkollektives ohne Lebendspenden, also lediglich der Leichennierenempfänger, erstellt. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zeigt Abbildung 12. Es zeigt sich kein wesentlicher Unterschied der Überlebenszeiten im Vergleich zur Kaplan-Meier-Kurve des gesamten Kollektivs. Die mittlere Transplantatfunktionszeit liegt bei beiden Kollektiven bei etwa 148 Monaten.

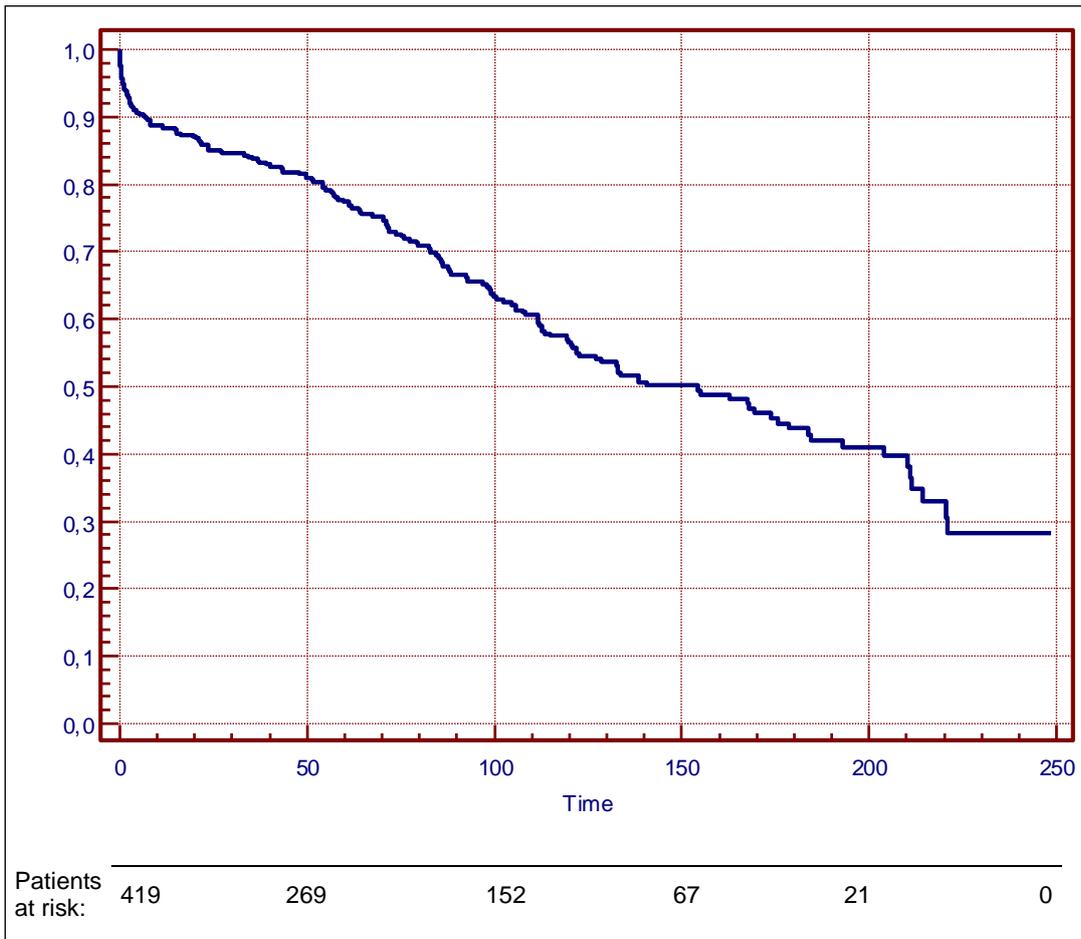


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve des Transplantatüberlebens ohne Lebendspenden

4.1.1 Einfluss der Fibrinogenwerte

Es wurden Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogenwerte über und unter 350 mg/dl erstellt, um den Einfluss dieser auf das Nierentransplantatüberleben zu zeigen. Ein Plasmafibrinogen von 350 mg/dl stellt den oberen Normwert dar und wurde deswegen als Grenze gewählt.

4.1.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogen mit 350 mg/dl als Grenze

Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13 zeigen die Transplantatüberlebensraten von Nierentransplantaten (n= 437) bei präoperativen Fibrinogenwerten < 350 mg/dl (Kurve 1) und > 350 mg/dl (Kurve 2). Aus den Kurven lässt sich eine signifikant größere Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit für Werte < 350 mg/dl entnehmen ($p= 0,0077$; $\text{Chi}^2= 7,197$). Dies spielt allerdings nur für das Langzeitüberleben eine Rolle; nach den ersten 5 Jahren (60 Monate) liegen die Überlebensraten beider Kurven etwa bei 77 %. In den folgenden Jahren weichen die Kurven voneinander ab und nach 10 Jahren zeigt Kurve 1 eine Rate von 66 % gegenüber 52 % in Kur-

ve 2. Im 15. Jahr posttransplantationem ist der Unterschied zwischen den Überlebensraten der beiden Kurven mit 54 % gegenüber 36 % noch deutlicher. Die mittlere Transplantatfunktionszeit ergibt für die Subgruppe < 350 mg/dl 17,5 Jahre und für Fibrinogen > 350 mg/dl 10,2 Jahre.

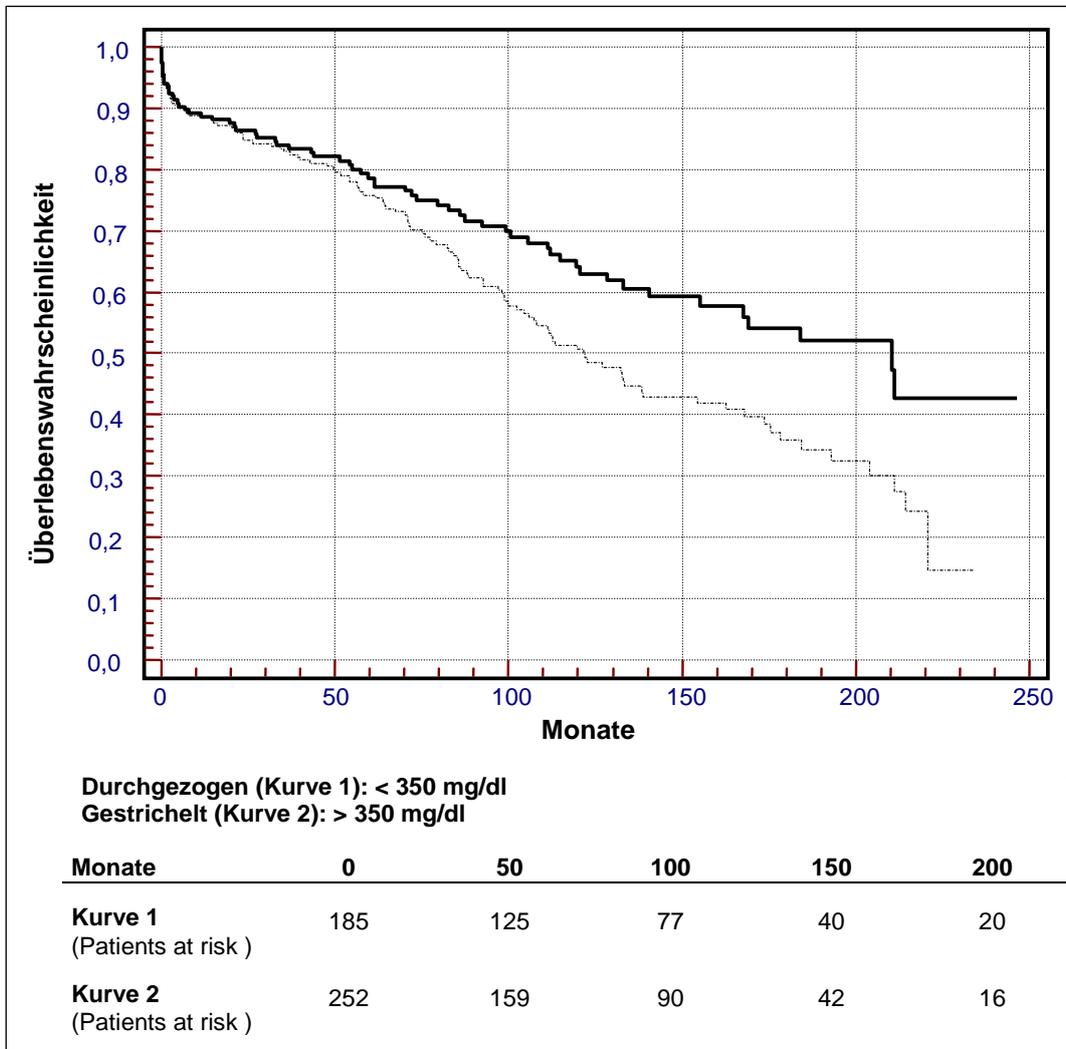


Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurven des Transplantatüberlebens für Fibrinogensubgruppen \leq 350 mg/dl

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Transplantatüberleben zensiert für die Patienten, die mit funktionierendem Transplantat gestorben sind ($n=360$), zeigt Abbildung 14. Der Kurvenverlauf liefert nur einen geringen, nicht signifikanten Unterschied der Überlebensraten der Patienten mit Fibrinogen < 350 mg/dl und > 350 mg/dl ($p=0,263$; $\chi^2=1,286$). 5 Jahre nach Transplantation sind 84 % der Nierentransplantate der Subgruppe < 350 mg/dl und 82 % der Transplantate der Subgruppe > 350 mg/dl noch funktionstüchtig. Nach 10 Jahren funktionieren noch 70 % bzw. 66 % und nach 15 Jahren 62 % bzw. 52 % der transplantierten Nieren.

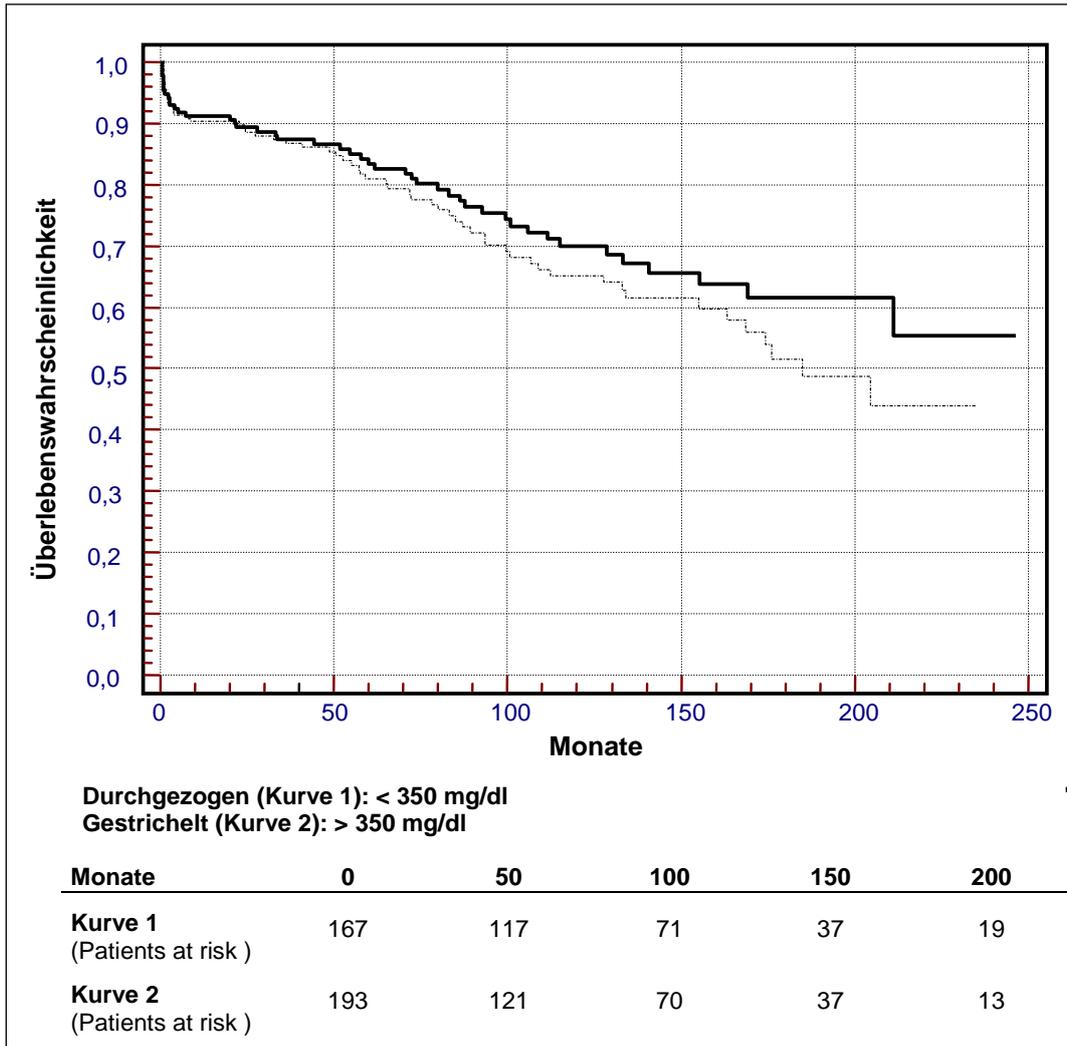


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven des zensierten Transplantatüberlebens für Fibrinogensubgruppen $$ 350 mg/dl

4.1.1.2 ROC-Analysen der Fibrinogenwerte

Die Ergebnisse in 4.1.1.1 wurden mit dem als oberen Normwert für Gesunde akzeptierten Wert ermittelt. Wie unter 3.1.1 aufgeführt, lagen die Fibrinogenwerte der niereninsuffizienten Patienten vor der Transplantation oft oberhalb dieses Wertes. Daher wurde eine ROC-Analyse der Fibrinogenwerte durchgeführt, um einen „realistischen“ Grenzwert zu finden.

Die ROC-Analyse mit Endpunkt Transplantatversagen ergibt einen Cut-Off-Point des Fibrinogens von 331 mg/dl, und ohne Berücksichtigung der mit funktionierendem Transplantat gestorbenen Patienten liegt er bei 300 mg/dl.

Zur weiteren Analyse wurde ein Cut-Off-Point von 300 mg/dl gewählt.

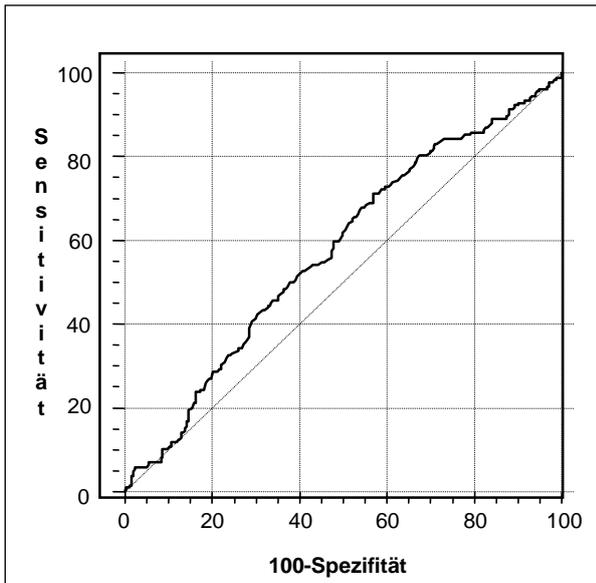


Abb. 15a: ROC-Kurve für Fibrinogen mit Transplantatversagen

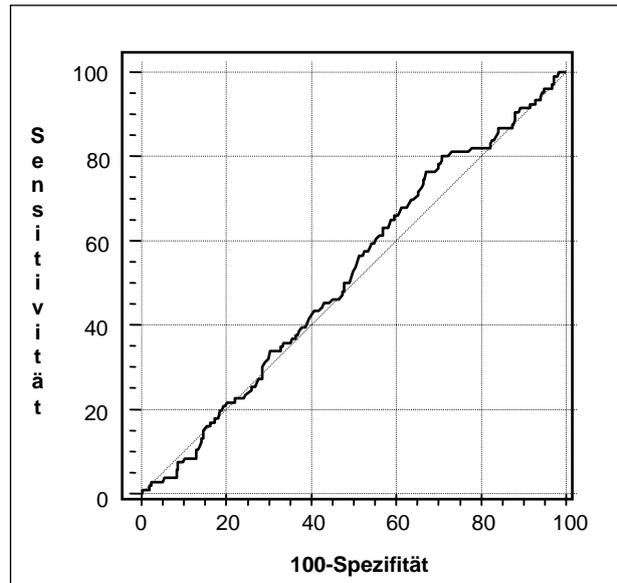


Abb. 15b: ROC-Kurve für Fibrinogen mit Endpunkt zensiertes Transplantatversagen

Der Cut-Off der ROC-Kurve in Abbildung 15a weist eine Sensitivität von 72,1 % und eine Spezifität von 43,1 % auf. Das 95 %-Konfidenzintervall der Fläche unter der Kurve liegt bei 0,526-0,621. Die Sensitivität des Cut-Offs in Abbildung 15b ist mit 80,2 % größer, hat allerdings eine geringere Spezifität (29,2 %) als in Abbildung 15a. Das 95 %-Konfidenzintervall der Fläche unter der Kurve erstreckt sich von 0,467 bis 0,572.

4.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogen mit 300 mg/dl als Grenze

Die Abbildungen 16 und 17 stellen die Überlebenskurven bezogen auf den durch die ROC-Analyse ermittelten Cut-Off-Wert des Fibrinogens von 300 mg/dl dar. Mittels dieser Kaplan-Meier-Kurven soll festgestellt werden, ob eine andere Gruppenzuteilung Auswirkungen auf das Ergebnis zeigt.

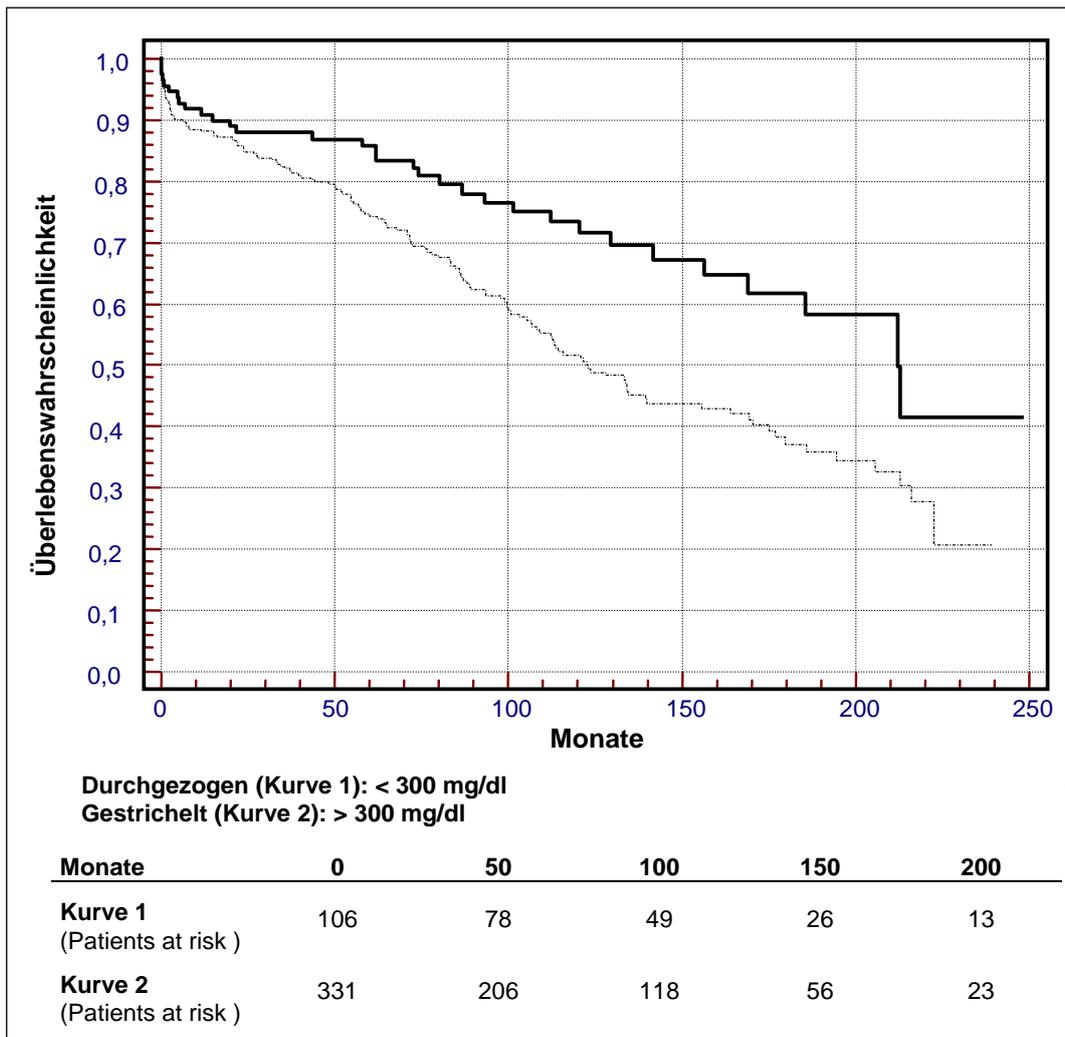


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurven des Transplantatüberlebens für Fibrinogensubgruppen \leq 300 mg/dl

Der Unterschied der Überlebensraten der beiden Kurven in Abbildung 16 ist hochsignifikant mit $p=0,0015$ und $\text{Chi}^2=10,43$. In den ersten 2 Jahren sind diese noch annähernd gleich. Doch bereits im 5. Jahr nach Transplantation liegt die Überlebensrate der Subgruppe mit Fibrinogen < 300 mg/dl mehr als 10 % höher. Das Langzeitüberleben zeigt in dieser Subgruppe einen noch besseren Verlauf und liegt bei 74 % im 10. Jahr und bei 63 % im 15. Jahr gegenüber 52 % und 38 % in der Subgruppe > 300 mg/dl. Deutliche Unterschiede liefern auch die mittleren Trans-

plantatfunktionszeiten mit 17,7 Jahren für Fibrinogen < 300 mg/dl und 10,2 Jahren für > 300 mg/dl.

Die Kaplan-Meier-Kurven des zensierten Transplantatversagens (n= 360) sind in Abbildung 17 dargestellt. Sie liefern einen signifikanten Unterschied der Überlebensraten ($p= 0,0188$; $\chi^2= 5,67$) mit deutlichen Differenzen sowohl im Langzeit- als auch im Kurzzeitüberleben. Die Überlebensraten der Fibrinogensubgruppe > 300 mg/dl ergeben einen 5-Jahreswert von etwa 80 %, einen 10-Jahreswert von 64 % und einen 15-Jahreswert von ca. 50 % (Kurve 2). Die entsprechenden Werte für die Subgruppe < 300 mg/dl liegen bei 90 %, 78 % und 70 %.

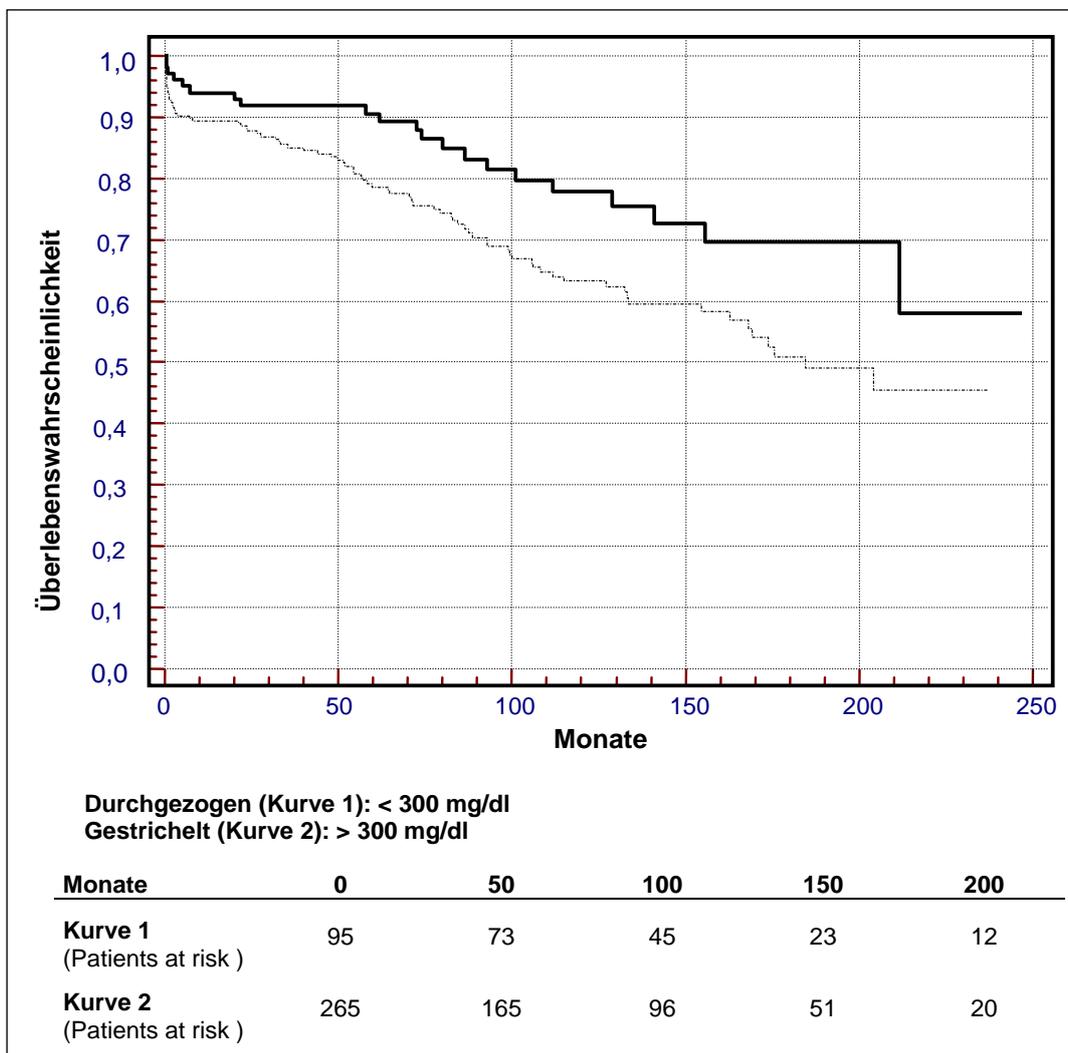


Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurven des zensierten Transplantatüberlebens für Fibrinogensubgruppen </> 300 mg/dl

4.1.2 Fibrinogen-Quartile

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in 4.1.1.1 und 4.1.1.3 durch divergierende Gruppenbildung wurde die Kohorte in 4 Quartile eingeteilt.

1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil
< 304 mg/dl	304 - 364 mg/dl	365 - 424 mg/dl	> 424 mg/dl

Tab. 3: Gliederung der Quartile

Abbildung 18 zeigt den Verlauf der Quartile für das Transplantatüberleben und Abbildung 19 für das zensierte Transplantatüberleben, d.h. ohne Transplantatversagen durch Tod mit funktionierendem Transplantat.

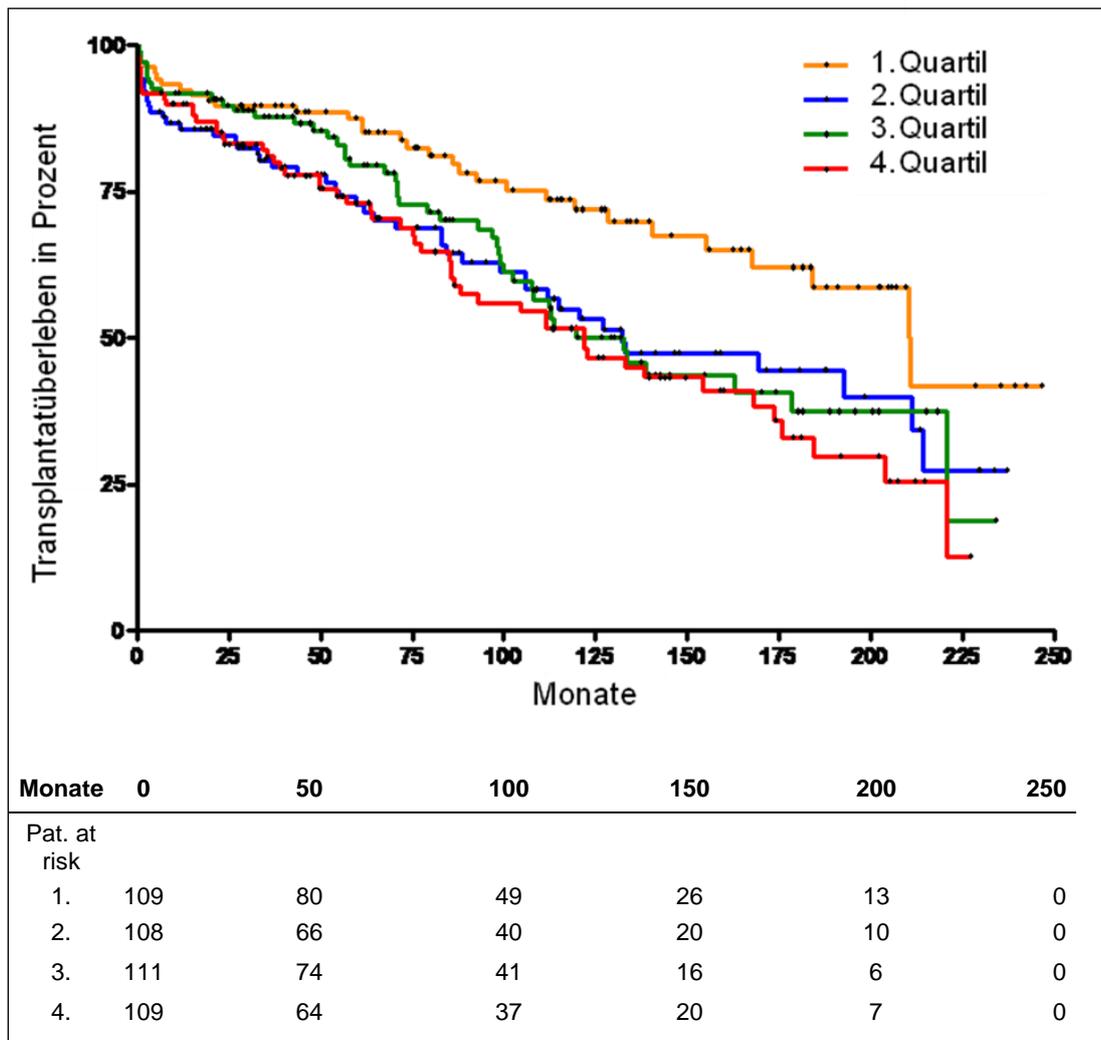


Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurven des Transplantatüberlebens für Fibrinogen-Quartile

Aus der Analyse der Quartilkurven des Gesamtkollektivs (Abb. 18) lässt sich entnehmen, dass sich die Überlebenskurve des 1. Quartils signifikant von dem 2., 3. und 4. Quartil unterscheidet ($p=0,0137$, $p=0,015$, $p=0,0006$). Die Überlebenskurven des 2. bis 4. Quartils zeigen keine signifikanten Unterschiede. Weiterhin ergibt sich, dass das 1. Quartil mit den niedrigsten Fibrinogenwerten ein deutlich längeres Transplantatüberleben aufweist. So liegt die Überlebensrate 15 Jahre nach Transplantation im 1. Quartil bei über 60 %, während sie im 2. Quartil mit ca. 40 %, im 3. Quartil mit ca. 37 % und im 4. Quartil mit nur 33 % mit steigendem Fibrinogen zunehmend geringer wird. In ähnlicher Relation zeigen sich die Werte 10 Jahre posttransplantationem mit ca. 73 %, 54 %, 50 % und 47 % für die jeweiligen Quartile. Die 5-Jahreswerte liefern dagegen nicht so deutliche Unterschiede. Sie liegen bei ca. 90 % für das 1., 80 % für das 2. und 78 % für das 3. und 4. Quartil. Die mittlere Funktionszeit der Nierentransplantate ergibt 17,7 Jahre für Patienten des 1. Quartils, 10,8 Jahre für die des 2. und 3. Quartils und 10 Jahre für Patienten mit Fibrinogen > 424 mg/dl.

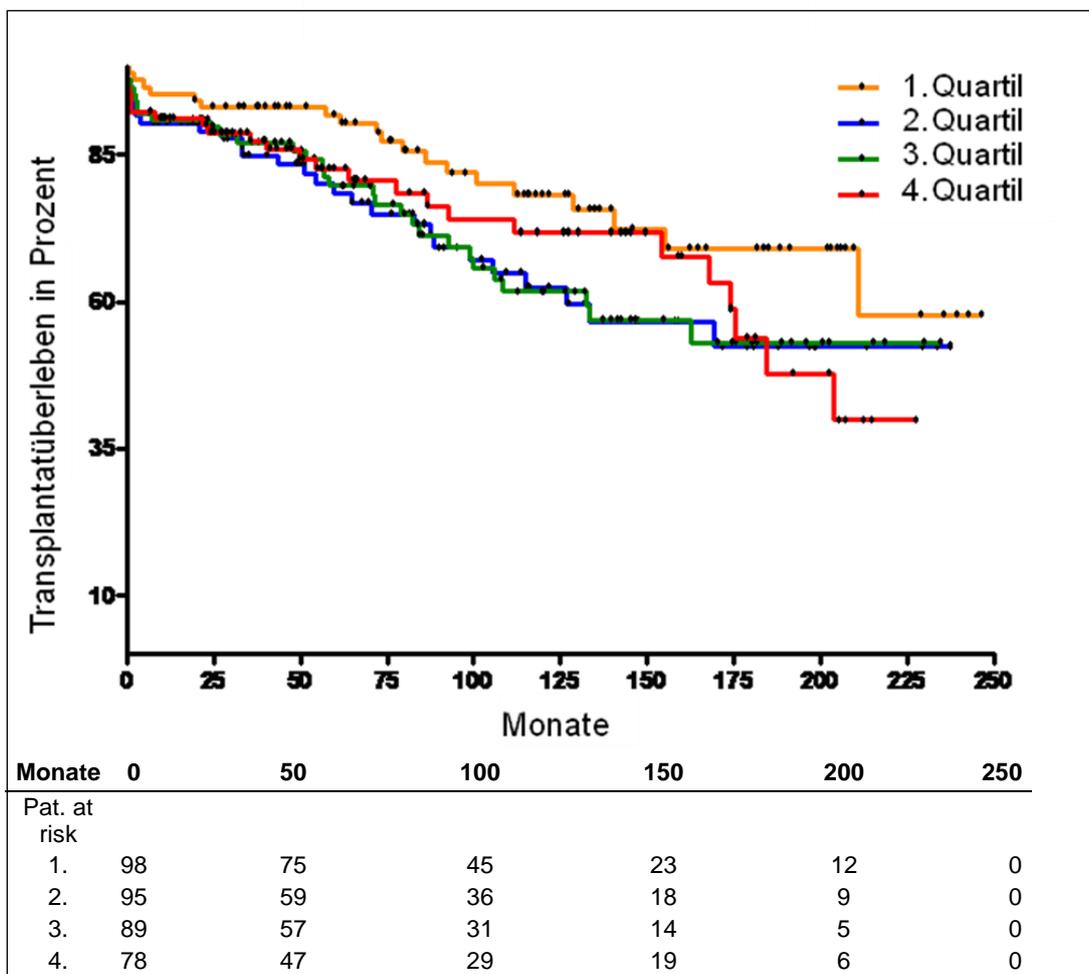


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurven des zensierten Transplantatüberlebens für Fibrinogen-Quartile

Die Betrachtung der Fibrinogen-Quartile für das zensierte Transplantatversagen (Abb. 19) zeigt, dass die Transplantatfunktionswahrscheinlichkeit der Patienten mit Fibrinogen < 304 mg/dl (1. Quartil) 5 Jahre posttransplantationem höher ist. Ein signifikanter Unterschied konnte nur zwischen den Kurven des 1. und 2. Quartils ($p=0,0456$) festgestellt werden. Der 5-Jahreswert der Überlebensrate der Transplantate des 1. Quartils liegt bei 90 % und bei den restlichen Quartilen 78-83 %. Die Überlebensraten nach 10 Jahren ergeben 80 % (1. Quartil), 71 % (2. Quartil) und 62 % (3. und 4. Quartil). Des Weiteren stellt Abbildung 19 dar, dass nach 15 Jahren das Transplantat bei 70 % der Patienten des 1. Quartils funktionstüchtig ist, jedoch nur bei etwa 48 % der Patienten des 4. Quartils. Das Langzeittransplantatüberleben des 2. und 3. Quartils weist keinen bedeutenden Unterschied auf. Die Überlebensrate dieser Quartilkurven liegt nach 15 Jahren bei ca. 52 %.

4.2 ROC-Analysen

Zur Durchführung einer uni- bzw. multivariaten Analyse ist die Festlegung von Grenzwerten notwendig. Um hierbei möglichst akkurat vorzugehen wurden für die stetigen Variablen ROC-Analysen durchgeführt.

Neben der ROC-Analyse für die Fibrinogenwerte wurden ROC-Analysen zur Ermittlung der Cut-Off-Werte für die Wartezeit, die Ischämiezeit und das Empfänger- und Spenderalter durchgeführt. Als Endpunkte wurden erneut jeweils das Transplantatversagen und das zensierte Transplantatversagen ohne Tod mit funktionierendem Transplantat gewählt.

4.2.1 ROC-Analysen des Empfängeralters

Als Grenzpunkte des Empfängeralters haben sich durch die ROC-Analysen die Werte 42,2 Jahre und 41,5 Jahre für den Endpunkt Transplantatversagen jeweils mit und ohne Patienten, die mit funktionierendem Transplantat gestorben sind, ergeben.

Der Grenzpunkt 42,2 Jahre weist eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 45 % bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,523-0,618 ($AUC=0,572$) auf. Für den Wert 41,5 Jahre liegt die Sensitivität bei 41,1 %, die Spezifität bei 66,4 % und das 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,462 und 0,568 ($AUC=0,515$). Der Cut-Off-Wert wurde auf 42 Jahre gerundet. Die Abbildungen 20a und b zeigen die zugehörigen Diagramme. Die Patienten, die ein Transplantatversagen erlitten, wurden als positiv bezeichnet.

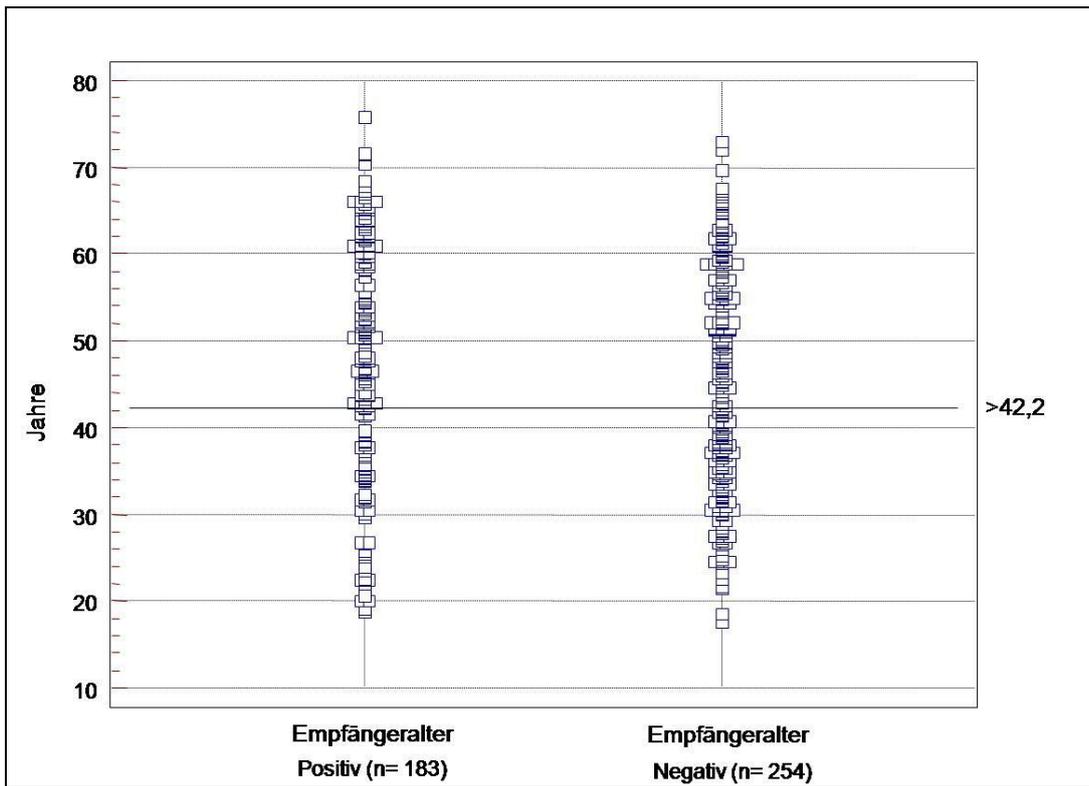


Abb. 20a: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Empfängeralter mit Endpunkt Transplantatversagen

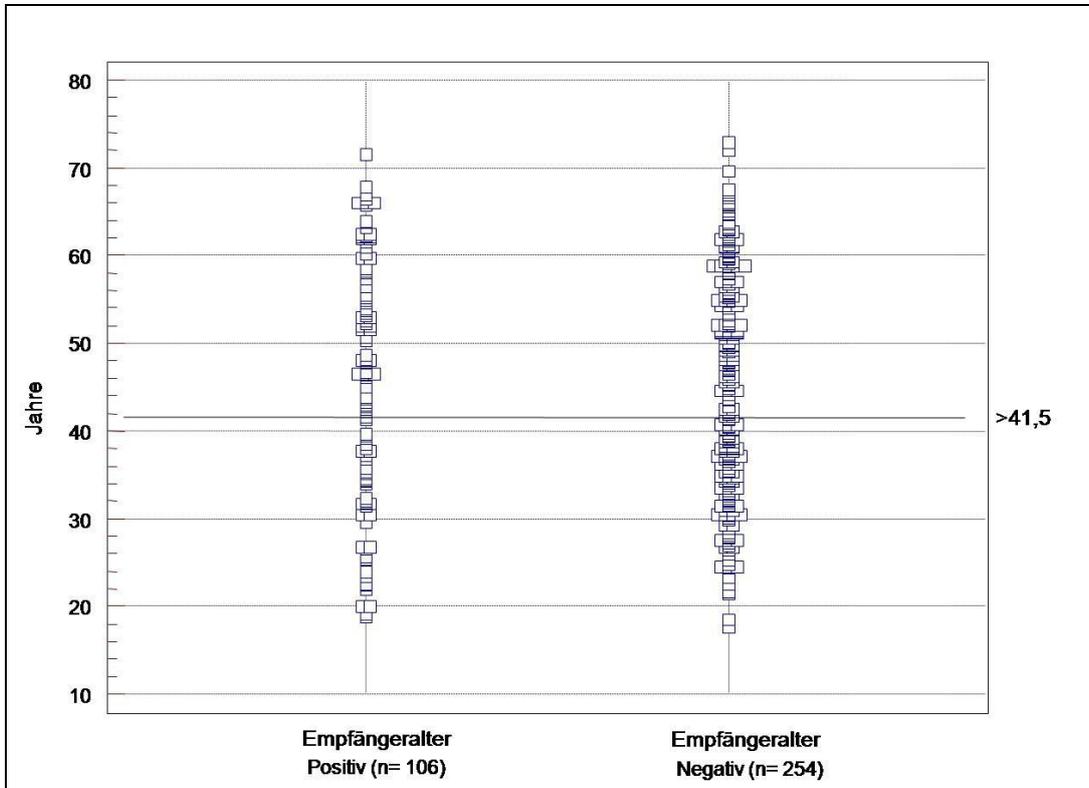


Abb. 20b: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Empfängeralter mit Endpunkt zensiertes Transplantatversagen

4.2.2 ROC-Analysen des Spenderalters

Beide ROC-Analysen für das Spenderalter liefern ein Cut-Off von 42 Jahren. Die Sensitivität liegt bei 47,8 % bzw. 53,3 % und die Spezifität in beiden Fällen bei 60,1 %. Die Fläche unter der Kurve (AUC) misst 0,525 für das gesamte Kollektiv bzw. 0,561 für das zensierte mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,477-0,573 bzw. 0,508-0,613.

Für weitere Analysen wurde dennoch ein Wert von 45 Jahren als Grenze bezüglich des Spenderalters gewählt, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen herstellen zu können. Die Abbildungen 21a und 21b geben die Verteilung des Spenderalters bezüglich der Patienten mit (positiv) und ohne Transplantatversagen (negativ) wider.

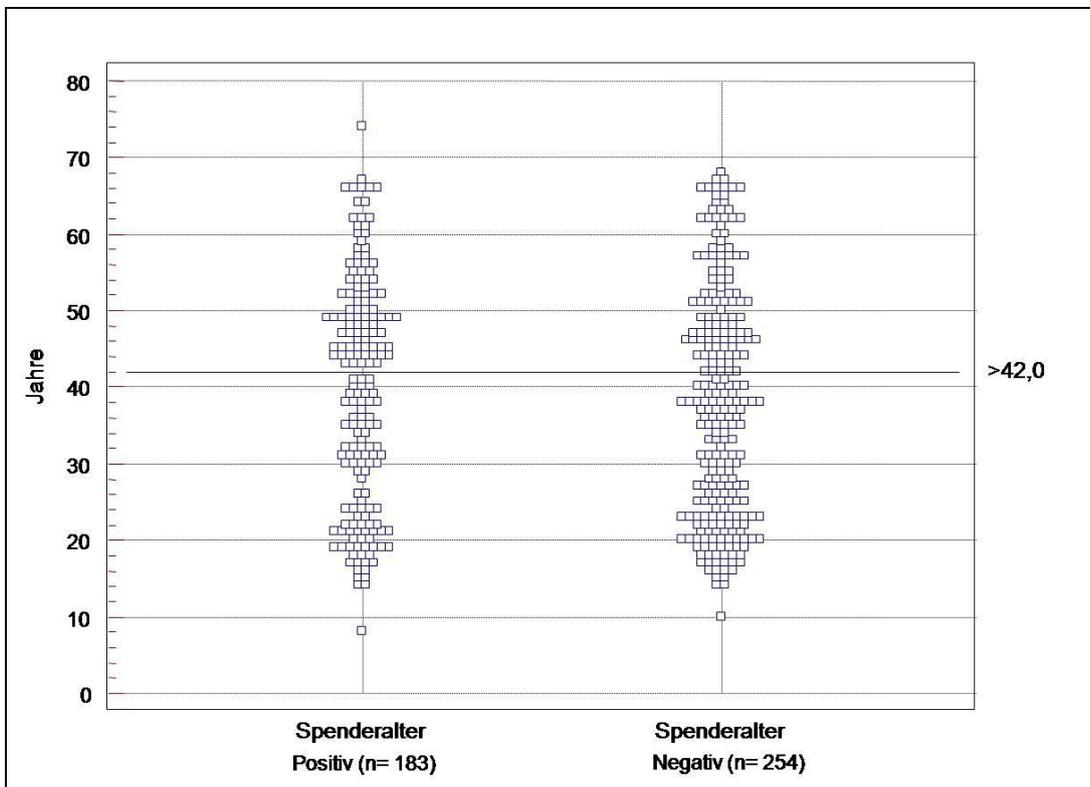


Abb. 21a: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Spenderalter mit Endpunkt Transplantatversagen

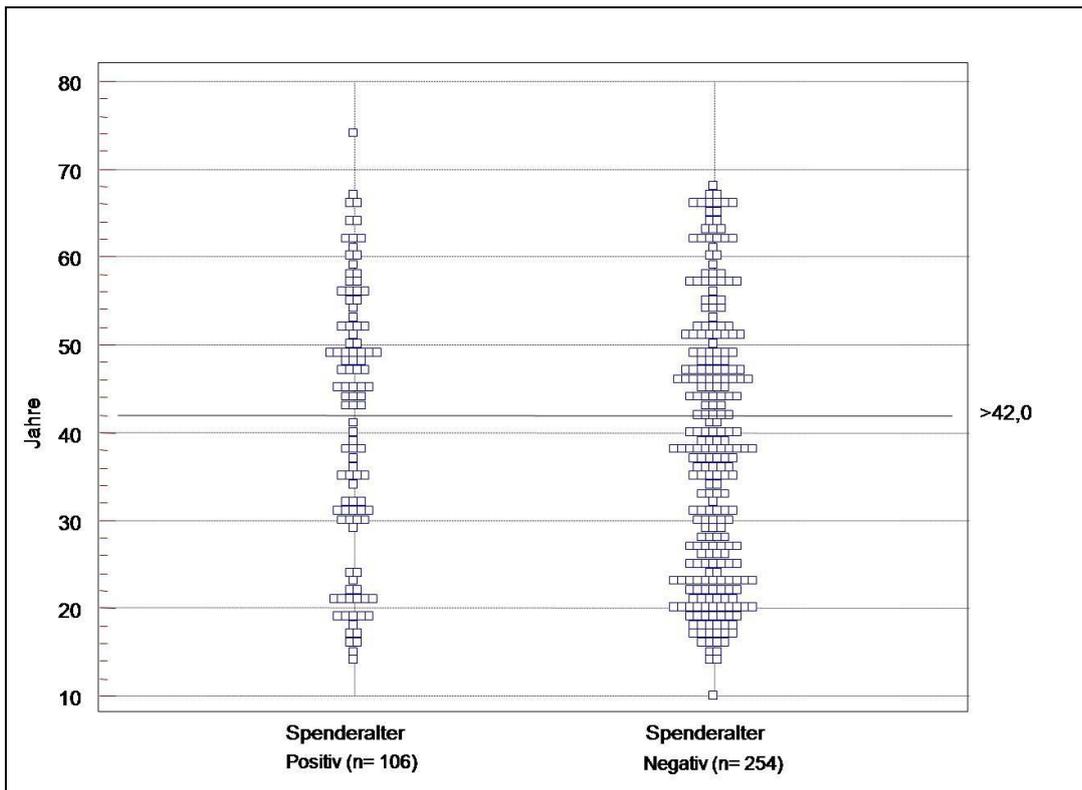


Abb. 21b: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Spenderalter mit Endpunkt zensiertes Transplantatversagen

4.2.3 ROC-Analysen der Ischämiezeit

Die Diagramme der ROC-Analysen der Ischämiezeit mit den Endpunkten zensiertes und unzensiertes Transplantatversagen zeigen einen Cut-Off-Wert von 15 Stunden (Abb. 22a und b). Dies entspricht im Patientenkollektiv auch dem Mittelwert.

Die Sensitivität für den Grenzpunkt 15 Stunden liegt bei 59,5 % für den Endpunkt Transplantatversagen und bei 61,2 % für zensiertes Transplantatversagen. Die Spezifität beider Endpunkte misst 55,7 %. Es ergeben sich 95%-Konfidenzintervalle von 0,518-0,614 mit einer AUC von 0,567 bzw. 0,52-0,626 mit AUC= 0,574.

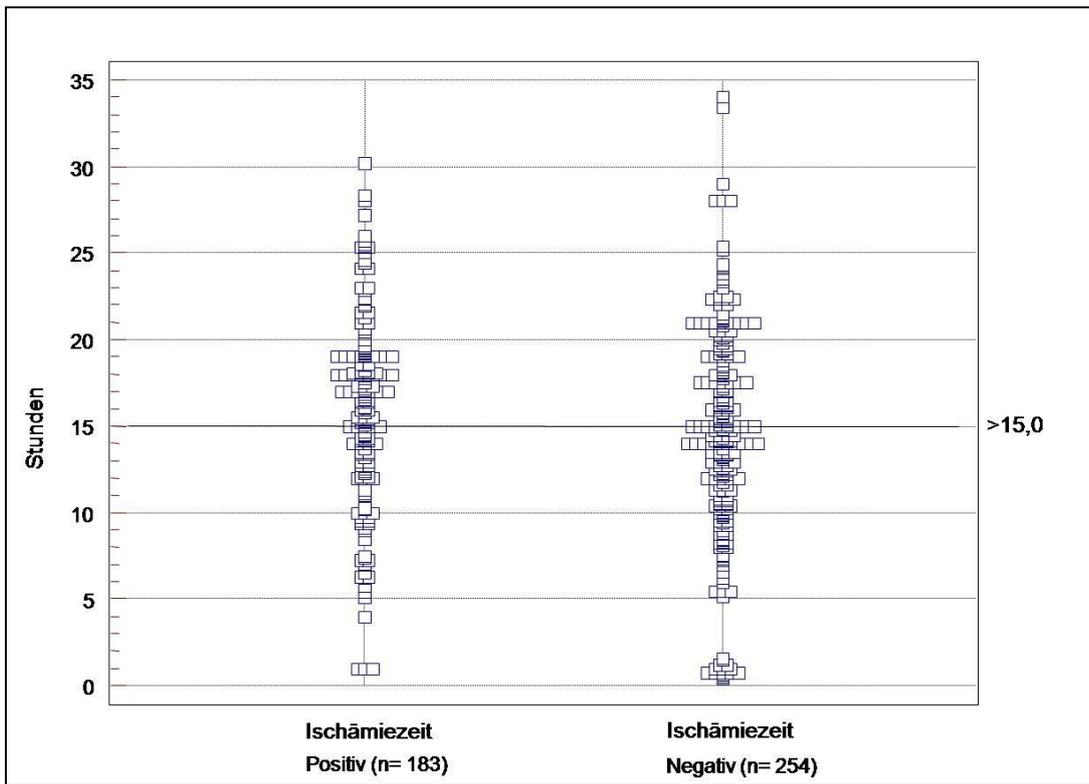


Abb. 22a: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Ischämiezeit mit Endpunkt Transplantatversagen

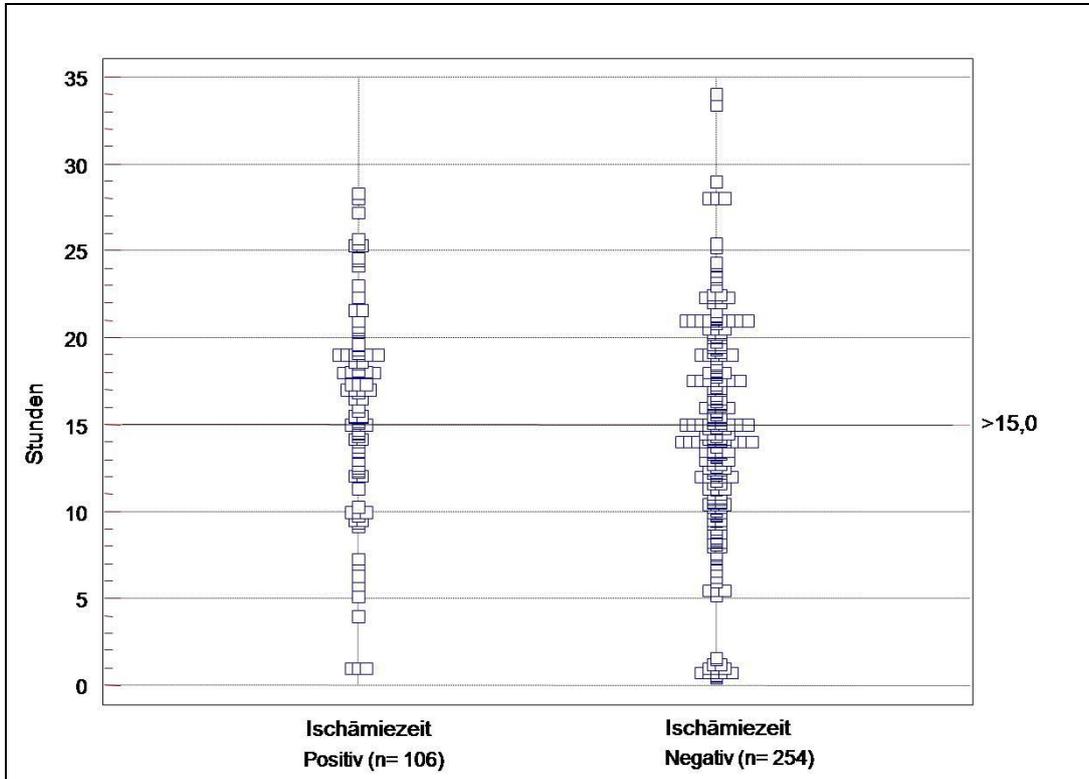


Abb. 22b: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Ischämiezeit mit Endpunkt zensiertes Transplantatversagen

4.2.4 ROC-Analysen der Wartezeit

Der Cut-Off-Punkt der ROC-Analyse für die Wartezeit mit Transplantatversagen als Endpunkt liegt bei 19,8 Monaten und derjenige mit Endpunkt dialysepflichtiges Transplantatversagen ergibt 32,7 Monate. Aufgrund der geringen Fläche unter der Kurve sind die Grenzwerte nur von eingeschränkter Wertigkeit. Da in bisherigen Studien gezeigt werden konnte, dass bereits eine Dialysezeit von > 12 Monaten Einfluss auf die Morbidität, Mortalität und das Transplantatüberleben hat (Radermacher *et al.*, 2003), wurde der Grenzwert für die Uni- und Multivarianzanalyse unabhängig von den Ergebnissen der ROC-Analyse gewählt und auf 12 Monate festgesetzt.

Die Sensitivität des ermittelten Grenzpunktes des Diagramms in Abbildung 23a liegt bei 73,9 % und die Spezifität bei 34,8 % im Vergleich zu 59,8 % und 50,6 % in der zweiten ROC-Analyse. Die 95 %-Konfidenz-Intervalle erstrecken sich von 0,467-0,563 und 0,486–0,581 (AUC= 0,515 bzw. 0,529).

Die Abbildungen 23a und b zeigen die entsprechenden ROC-Diagramme.

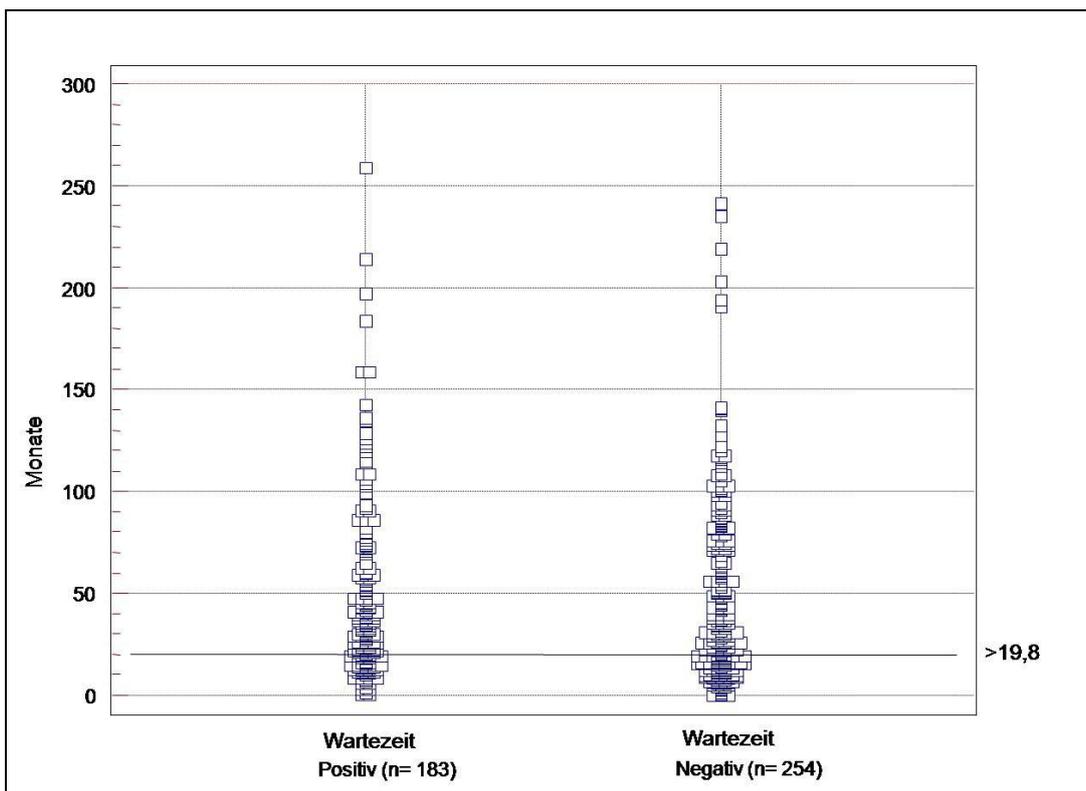


Abb. 23a: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Wartezeit mit Endpunkt Transplantatversagen

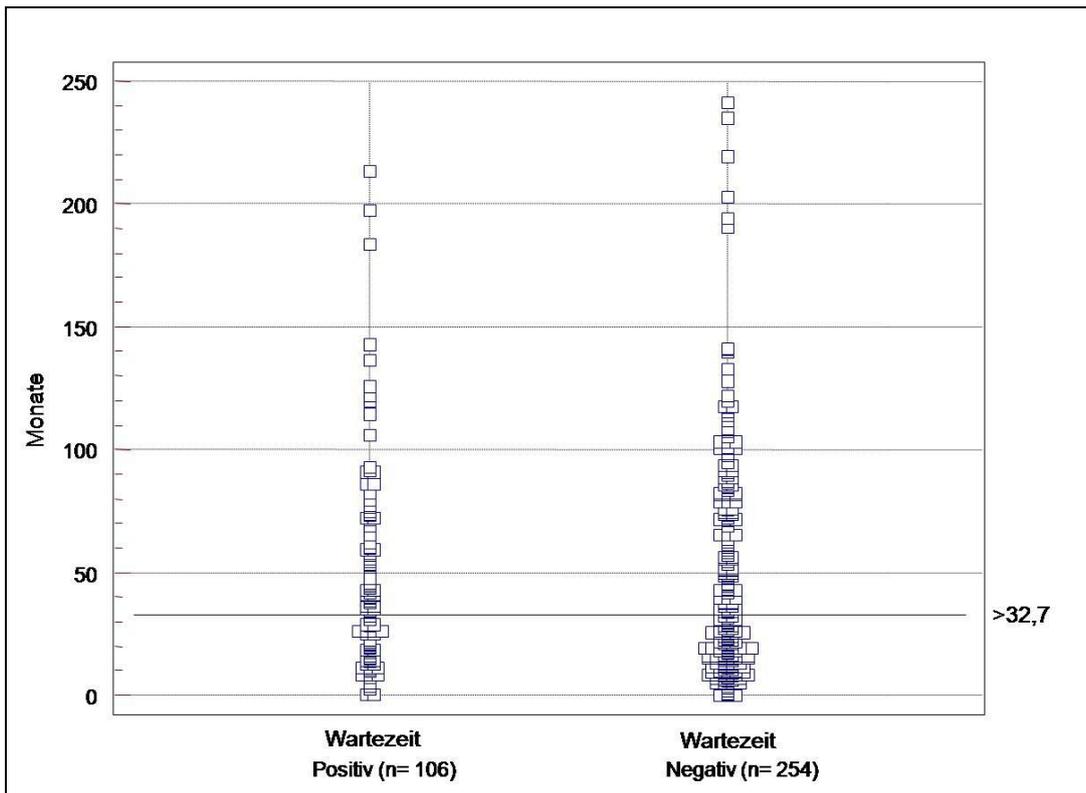


Abb. 23b: Punkt-Diagramm mit Cut-Off für Wartezeit mit Endpunkt zensiertes Transplantatversagen

4.2.5 Festgelegte Grenzpunkte

Die ermittelten Cut-Off-Werte, die für die weiteren statistischen Analysen verwendet wurden, liefert Tabelle 4.

Parameter	Cut-Off
Fibrinogen	300 mg/dl
Wartezeit	12 Monate
Empfängeralter	42 Jahre
Spenderalter	45 Jahre
Ischämiezeit	15 Stunden

Tab. 4: Cut-Off-Werte

Der Cut-Off-Point von 300 mg/dl für Fibrinogen ist geeignet für die weiteren statistischen Untersuchungen, da er zum einen als Grenze für das zensierte Transplantatversagen errechnet wurde,

daher repräsentativ für den dialysepflichtigen Transplantatfunktionsverlust ist, und zum anderen der Grenze zwischen dem ersten und zweiten Quartil entspricht.

4.3 Univariate Analyse

In dem analysierten Kollektiv (437 Patienten) ereigneten sich 183 Transplantatversagen. Als Variablen wurden Fibrinogen, Empfängeralter, Wartezeit, Spenderalter, Spendergeschlecht, Ischämiezeit und HLA-Mismatches mit den ermittelten Grenzpunkten eingesetzt. Für die Mismatches wurde ein Cut-Off bei > 4 gewählt. Dieses geschah in Anlehnung an die Studie von *Radermacher et al.* (2003), um eine Vergleichbarkeit der Daten herzustellen. 131 (30 %) Patienten zeigen mehr als 4 HLA-Mismatches.

Unter Einschluss der Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstorben sind, liefert die univariate Analyse mehrere signifikante Risikofaktoren für ein Transplantatversagen nach Nierentransplantation. Zu diesen zählen Fibrinogen > 300 mg/dl, Alter bei Transplantation > 42 Jahre und das Spenderalter > 45 Jahre. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben zeigen Wartezeit, Spendergeschlecht, Ischämiezeit und HLA-Mismatches.

Variable	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Empfängeralter > 42 J.	1,905	1,409 - 2,576	$< 0,0001$
Fibrinogen > 300 mg/dl	1,868	1,276 - 2,737	0,001
Spenderalter > 45 J.	1,607	1,186 - 2,179	0,002
Wartezeit > 12 Mon.	1,345	0,853 - 2,12	0,202
Ischämiezeit > 15 Std.	1,177	0,877 - 1,58	0,278
Mismatches > 4	1,001	0,769 - 1,303	0,996
Spendergeschlecht	0,883	0,657 - 1,186	0,408

Tab. 5: Univariate Ergebnisse für den Endpunkt Transplantatversagen

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Fibrinogenspiegel > 350 mg/dl ebenfalls einen Risikofaktor darstellt. Hierzu ergab sich ein $RR = 1,479$ mit einem 95%-Vertrauensintervall von 1,092-1,996 ($p = 0,011$).

Da 77 der Transplantatversagen auf den Tod des Patienten zurückzuführen waren, wurden diese Patienten ausgeschlossen und die Analyse erneut durchgeführt. Dieses zensierte Transplantatversagen schließt die Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstorben sind, aus. Von 360 untersuchten Patienten wiesen 106 ein dialysepflichtiges Transplantatversagen auf (29,4 %).

Das analytische Vorgehen entspricht der Cox-Regression für das Kollektiv mit allgemeinem Transplantatversagen. Die verwendeten Variablen umfassen ebenfalls Fibrinogen, Alter bei Transplantation, Wartezeit, Spenderalter und -geschlecht, Ischämiezeit und HLA-Mismatches.

Die Untersuchung der Variablen mit dem Endpunkt zensiertes Transplantatversagen identifiziert neben Fibrinogen das Empfänger- und das Spenderalter als Parameter, die zu einem Transplantatversagen führen (siehe Tabelle 6).

Variable	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Spenderalter > 45 J.	1,596	1,175 - 2,167	0,003
Fibrinogen > 300 mg/dl	1,523	1,034 - 2,244	0,033
Empfängeralter > 42 J.	1,502	1,102 - 2,047	0,01
Ischämiezeit > 15 Std.	1,13	0,841 - 1,519	0,416
Wartezeit > 12 Mon.	1,013	0,637 - 1,612	0,955
Mismatches > 4	0,942	0,71 - 1,249	0,676

Tab. 6: Univariate Ergebnisse für den Endpunkt zensiertes Transplantatversagen

Die Untersuchung des Fibrinogenspiegels > 350 mg/dl zeigt keinen relevanten Zusammenhang erhöhter Fibrinogenwerte mit einem vermehrtem Risiko eines Transplantatversagens ($p=0,407$) in der univariaten Analyse. Das relative Risiko ($RR=1,141$) liegt in dem 95%-Vertrauensintervall 0,835-1,559.

4.4 Multivariate Analyse

Nachdem bereits durch die Univarianzanalyse mehrere Risikofaktoren für ein verkürztes Transplantatüberleben ermittelt wurden, soll die Multivarianzanalyse diese Assoziationen bestätigen und die Unabhängigkeit dieser Faktoren beweisen.

4.4.1 Cox-Regression für das Patientenkollektiv mit Transplantatversagen

Die untersuchte Kohorte umfasst 437 Patienten mit 183 Ereignissen (41,9 %). Als höchst signifikante Variable wurde im ersten Schritt das Empfängeralter > 42 Jahre mit einer Signifikanz $p=0,001$ ermittelt. Der zweite Schritt lieferte Fibrinogen > 300 mg/dl und der dritte Schritt das Spenderalter > 45 Jahre als Risikofaktoren. Die Signifikanzen, das relative Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Variable	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Empfängeralter > 42 J.	1,702	1,251-2,316	0,001
Fibrinogen > 300 mg/dl	1,648	1,119-2,427	0,011
Spenderalter > 45 J.	1,504	1,108-2,041	0,009

Tab. 7: Risikofaktoren für das Transplantatversagen (multivariate Analyse)

Nicht im Signifikanzbereich, d.h. $p \leq 0,05$, liegen das Spendergeschlecht ($p=0,383$), die Ischämiezeit > 15 Stunden ($p=0,189$), Wartezeit > 12 Monate ($p=0,534$) und die Mismatches > 4 ($p=0,701$).

4.4.2 Cox-Regression für das Patientenkollektiv mit zensiertem Transplantatversagen

Das Kollektiv der Patienten, die ein dialysepflichtiges Transplantatversagen erlitten, d.h. nicht mit funktionierendem Transplantat gestorben sind ($n=360$), wies 106 Ereignisse auf.

Die multivariate Analyse ermittelt für diesen Endpunkt einen hohen Fibrinogenspiegel und ein erhöhtes Spenderalter als signifikante Risikofaktoren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Variable	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Spenderalter > 45 J.	2,006	1,365-2,95	< 0,0001
Fibrinogen > 300 mg/dl	1,709	1,07-2,728	0,025

Tab. 8: Risikofaktoren für das zensierte Transplantatversagen (multivariate Analyse)

Das Empfängeralter ($p=0,104$), die Ischämiezeit ($p=0,489$), die Wartezeit ($p=0,583$), Mismatches > 4 ($p=0,61$) und das Spendergeschlecht ($p=0,76$) zeigten keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben.

4.5 Risikofaktoren für das Kurzzeit-Transplantatüberleben

In den oben aufgeführten Analysen wurden als Endpunkte das allgemeine und das zensierte Transplantatversagen über den gesamten Beobachtungszeitraum determiniert. Dies liefert gute Erkenntnisse über die Beeinflussung des Langzeittransplantatversagens durch die untersuchten Variablen. Zusätzlich ist es von Interesse, welcher Zusammenhang zwischen den ermittelten Risikofaktoren und der frühen Transplantatfunktion besteht. Dafür wurden Cox-Regressionen für die bekannten Variablen mit einem neu definierten, kombinierten Endpunkt durchgeführt. Als Ereignisse wurden ein Kreatininwert > 4 mg/dl und das Transplantatversagen ohne Tod mit funktionierendem Transplantat 6 Monate nach der Nierentransplantation festgelegt. Das Patientenkollektiv bestand aus 391 Patienten und zum Zeitpunkt 6 Monate nach Transplantation lagen 36 Ereignisse vor (9,2 %).

4.5.1 Univarianzanalyse

In der univariaten Analyse zeigt sich eine Signifikanz des Spenderalters > 45 Jahre ($p < 0,0001$), während alle anderen untersuchten Faktoren für den kombinierten Endpunkt, Kreatinin > 4 mg/dl und zensiertes Transplantatversagen, kein signifikantes Ergebnis liefern ($p > 0,05$). Die nachstehende Tabelle 9 präsentiert die ermittelten Ergebnisse.

Variable	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Spenderalter > 45 J.	3,096	1,918 - 4,996	$< 0,0001$
Wartezeit > 12 Mon.	1,741	0,798 - 3,802	0,164
Fibrinogen > 300 mg/dl	1,432	0,784 - 2,616	0,242
Spendergeschlecht	1,356	0,849 - 2,166	0,203
Ischämiezeit > 15 Std.	1,266	0,788 - 2,032	0,330
Empfängeralter > 42 J.	1,258	0,782 - 2,025	0,344
Mismatches > 4	0,793	0,475 - 1,322	0,373

Tab. 9: Univariante Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt

4.5.2 Multivarianzanalyse

Der kombinierte Endpunkt in der multivariaten Analyse umfasst ebenfalls einen Kreatininanstieg im Serum auf > 4 mg/dl und das dialysepflichtige Transplantatversagen. Bezüglich dieses Endpunktes wurde ein erhöhtes Spenderalter als signifikanter Risikofaktor ermittelt.

Variable	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Spenderalter > 45 J.	2,144	1,114 - 4,124	0,022

Tab. 10: Risikofaktor für den kombinierten Endpunkt (multivariate Analyse)

Die Wartezeit ($p= 0,112$), Fibrinogenwerte > 300 mg/dl ($p= 0,142$), das Empfängeralter ($p= 0,374$), das Spendergeschlecht ($p= 0,45$), die Ischämiezeit ($p= 0,711$) und Mismatches > 4 ($p= 0,768$) zeigten keine Assoziation mit dem gemeinsamen Endpunkt.

5. Diskussion

5.1 Risikofaktoren für ein Transplantatversagen

5.1.1 Fibrinogen

Die vorliegende Arbeit überprüft die Hypothese, ob ein erhöhter Fibrinogenspiegel im Plasma vor einer Nierentransplantation zu einem vermehrten Transplantatversagen führt und damit als Risikofaktor für einen Transplantatverlust gewertet werden kann.

Mittels verschiedener Analysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Fibrinogenwerten < 350 mg/dl ein signifikant besseres Langzeittransplantatüberleben aufweisen.

Ein Vergleich der Fibrinogenquartile zeigt zudem, dass die Langzeittransplantatfunktion bei Patienten mit einem Fibrinogenspiegel < 304 mg/dl vor der Transplantation noch besser ist als bei einem Wert zwischen 305 und 364 mg/dl. Dies wird aus dem signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten des 1. und 2. Quartils ersichtlich.

Dieser Zusammenhang gilt sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für das Kollektiv mit einem dialysepflichtigen Versagen, bei dem die Patienten, die mit funktionierendem Transplantat gestorben sind, zensiert wurden. Patienten mit Fibrinogenspiegeln > 364 mg/dl (3. und 4. Quartil) weisen dagegen mit zunehmenden Werten keine weitere Verschlechterung der Langzeittransplantatfunktion auf. Zwar haben Patienten mit sehr hohen Fibrinogenwerten (> 424 mg/dl; 4. Quartil) im zensierten Patientenkollektiv am Ende der Beobachtungsphase ein verkürztes Transplantatüberleben (im 19. Jahr posttransplantationem etwa 12,5 % weniger als Patienten mit Fibrinogenwerten zwischen 304-424 mg/dl), aufgrund der geringen Fallzahl nach 19 Jahren ($n < 32$) kann dieser Unterschied jedoch auch zufällig sein.

Insgesamt scheint der präoperative Fibrinogenwert damit eine hohe Relevanz für die Langzeitfunktion eines Nierentransplantates zu haben und zwar im Sinne: je niedriger der Fibrinogenspiegel prätransplantationem, desto besser das Transplantatüberleben. Erhöhte präoperative Fibrinogenwerte > 300 mg/dl stellen umgekehrt einen unabhängigen, signifikanten Risikofaktor für das späte Transplantatversagen nach Nierentransplantation dar.

Auf die frühe Transplantatdysfunktion scheint Fibrinogen überraschenderweise keinen Einfluss zu nehmen. Fibrinogenwerte > 300 mg/dl konnten nicht als Risikofaktor für ein Transplantatversagen bzw. eine eingeschränkte Transplantatfunktion innerhalb der ersten sechs Monate nach der Transplantation ermittelt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Quartile und die Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogen $<$ und $>$ 300 mg/dl legen nahe, dass ein Fibrinogenwert von 300 mg/dl als geeignete Grenze anzusehen und in die Risikoabschätzung für ein Transplantatversagen mit einzubeziehen ist.

Die multivariate Analyse bestätigt Fibrinogen als unabhängigen Risikofaktor für spätes Transplantatversagen. Aus dieser Analyse ist zu entnehmen, dass das Risiko für ein Transplantatversagen bei Fibrinogenwerten $>$ 300 mg/dl im gesamten Patientenkollektiv um 65 % erhöht ist (um 71 % im zensierten Kollektiv). Damit ist Fibrinogen ein vergleichbarer Risikofaktor wie das Spenderalter.

Obwohl der Einfluss von erhöhten Fibrinogenwerten auf das Gesamtkollektiv und das zensierte Kollektiv in den oben erwähnten Ergebnissen ähnlich ist, lassen sich bei genauer Betrachtung der mittleren Transplantatüberlebenszeit der beiden Kollektive mittels der Kaplan-Meier-Kurven für Fibrinogen $>$ 350 mg/dl auch Unterschiede identifizieren. Die mittlere Transplantatfunktion liegt für Patienten des zensierten Kollektivs, also Patienten mit einem reinen dialysepflichtigen Transplantatversagen, bei etwa 180 Monaten (siehe Abb. 14). Die Nierentransplantate der Patienten des Gesamtkollektivs weisen dagegen eine mittlere Überlebensdauer von lediglich 120 Monaten auf (siehe Abb. 13). Aufgrund dieser Assoziationen könnte angenommen werden, dass erhöhte Fibrinogenspiegel ein erhöhtes Risiko für ein (kardiovaskuläres) Versterben anzeigen und somit auch das Transplantatüberleben beeinträchtigen. Dies legt zumindest eine Studie von *Fazelzadeh et al.* nahe, die anhand einer univariaten Analyse im Jahr 2006 eine Assoziation zwischen erhöhten Fibrinogenwerten und kardiovaskulären Erkrankungen ermittelten.

Es stellt sich die Frage, wie ein einzelner Laborwert vor der Transplantation einen langfristigen prognostischen Wert für das Transplantatüberleben haben kann. Es gibt Parameter, wie z.B. das Spenderalter, bei denen der Zusammenhang offensichtlich ist. Der Zusammenhang mit erhöhten Fibrinogenwerten ist aber nicht ersichtlich.

Zwei Denkansätze sind möglich. Erstens kann vermutet werden, dass ein erhöhter Fibrinogenspiegel vor der Transplantation auch posttransplantationem bestehen bleibt und z.B. Ausdruck einer genetischen Disposition ist. So könnte ein einzelner Wert langfristige Prozesse widerspiegeln.

Zweitens könnte es nach einem initial erhöhten Fibrinogenwert nachfolgend zu einer Normalisierung des Wertes kommen, wobei allein der erhöhte Fibrinogenspiegel vor der Transplantation ausschlaggebend für die Initiierung von Abstoßung und Arteriosklerosebildung ist. Letztere

Hypothese erscheint aufgrund der Ergebnisse, dass erhöhte Fibrinogenspiegel die Langzeitfunktion und nicht das frühe Transplantatüberleben beeinflussen, unwahrscheinlich.

5.1.1.1 Einfluss auf chronische Abstoßung und Arteriosklerose

Wie oben aufgeführt ist die chronische Abstoßung die Hauptursache für das späte Transplantatversagen. Im Folgenden soll erörtert werden inwieweit Fibrinogen mit der chronischen Rejektion in Zusammenhang steht.

Viklicky et al. (2001) berichten von erhöhten Plasmafibrinogenwerten bei Patienten mit chronischer Abstoßungsreaktion. Dabei ist ungeklärt, ob die chronische Abstoßungsreaktion zu erhöhtem Fibrinogen führt oder andersherum. Es wäre denkbar, dass hohe Plasmafibrinogenwerte zu Abstoßungsreaktionen prädisponieren und konsekutiv zu vermehrtem Transplantatversagen führen. Eine chronische Transplantatnephropathie, entstehend auf dem Boden einer chronischen Abstoßung, ist laut *He und Johnston* (2005) für mehr als 60 % der Transplantatverluste verantwortlich. Da eine chronische Abstoßung in der Regel in den ersten Jahren nach der Transplantation beginnt und progressiv zu einer Abnahme der Nierenfunktion führt, ist es einleuchtend, dass sie das Kurzzeittransplantatüberleben nicht beeinflusst.

Neben der chronischen Abstoßung spielen auch Gefäßveränderungen wie die Entwicklung einer Arteriosklerose bei der Entstehung der chronischen Transplantatnephropathie eine wichtige Rolle. *Kayler et al.* (2008) zeigten, dass arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße der Spenderniere (≥ 25 % Lumeneinengung) zu einem verkürzten Transplantatüberleben vor allem ab dem fünften Jahr posttransplantationem führen und einen unabhängigen Risikofaktor für ein spätes Transplantatversagen darstellen. Hieraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass nicht nur arteriosklerotisch veränderte Nierengefäße der Spenderniere, sondern auch die Arteriosklerose der Gefäße des Nierentransplantates, die nach der Transplantation entstanden ist, zu einem vermehrten späten Transplantatversagen führen. Bekannte Risikofaktoren sind Alter des Empfängers, Bluthochdruck und Dialysedauer vor der Transplantation (*Nishioka et al.*, 2007). Dass auch die Hyperfibrinogenämie bei der Arterioskleroseentstehung besonders im Bereich der Nierengefäße eine Bedeutung hat, verifizierten *Berent et al.* (2003) durch den Nachweis von signifikant höheren Plasmafibrinogenkonzentrationen ($325,9 \pm 70,0$ vs. $256,2 \pm 54,7$ mg/dl) bei Patienten mit arteriosklerotischer Nierenarterienstenose im Vergleich zu Patienten ohne diese pathologische Veränderung. Ob Fibrinogen einen direkten Einfluss auf die Entstehung der Arteriosklerose ausübt oder nur als Marker arteriosklerotischer Prozesse zu verstehen ist, bleibt unklar. Dennoch

könnten erhöhte Fibrinogenwerte vor der Transplantation ein erhöhtes Risiko für das späte Transplantatversagen darstellen, sei es über eine direkte Beteiligung an der Arterioskleroseentstehung oder als Marker einer Disposition zur Arteriosklerose (*Paul, 1999*).

5.1.1.2 Bedeutung als Entzündungsparameter

Neben der Funktion im Gerinnungssystem spielt Fibrinogen auch im Rahmen einer Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle. Einerseits kommt es in der Initialphase einer Entzündung zur Aktivierung der Gerinnungskaskade, andererseits steigen die Akut-Phase-Proteine an, zu welchen auch Fibrinogen zählt. Der Anstieg der Fibrinogenkonzentration im Blut kann somit auch auf eine Entzündungsreaktion hindeuten. Dies könnte bedeuten, dass Fibrinogen im Rahmen einer chronischen Entzündung erhöht ist (*Fay, 2004*) und so dessen Bedeutung als Risikofaktor erheblich geschmälert wäre. Im Rahmen dieser Analyse kann jedoch keine Aussage über eine eventuell bestehende Entzündung bei erhöhten Fibrinogenwerten gemacht werden, da keine weiteren Entzündungsparameter wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP) erfasst wurden. Zum einen deshalb, da in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraumes keine zeitnahen CRP-Messungen in den Akten zu finden waren und zweitens die Bestimmungsmethoden sich im Beobachtungszeitraum erheblich geändert haben. Theoretisch könnte der in dieser Arbeit ermittelte Zusammenhang zwischen erhöhten Fibrinogenwerten und verkürzter Transplantatfunktion daher die Folge einer Entzündungsreaktion zum Zeitpunkt der Transplantation sein.

Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins bei chronischen Entzündungsreaktionen im Rahmen einer terminalen Niereninsuffizienz wurde von *Varagunam et al. (2004)* bezüglich ihrer Assoziation mit Abstoßungsreaktionen, Nierentransplantatversagen und kardiovaskulärer sowie allgemeiner Mortalität untersucht. Als Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten im Blut prätransplantationem ($> 10 \text{ mg/l}$) und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit CRP-Werten $< 5 \text{ mg/l}$ lag sie um 22 % höher. Die gesamte Mortalität war sogar um 44 % im Gegensatz zur normwertigen Kontrollgruppe erhöht. Die Transplantatfunktion sowie die Abstoßungsreaktionen wurden von erhöhten CRP-Werten nicht beeinflusst. *Fink et al. (2002)* konnten in einer Studie eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins prätransplantationem und einem vermehrten Auftreten einer chronischen Transplantatnephropathie nachweisen ($p= 0,01$). Dieser Zusammenhang untermauert die Hypothese, dass entzündliche Prozesse vermutlich über Initiierung und Progression der Arteriosklerose vermehrt zur chronischen Transplantatnephro-

pathie führen. Denkbar wäre somit, dass Fibrinogen und das C-reaktive Protein ähnliche Prozesse widerspiegeln. Weitere Untersuchungen müssten unternommen werden, um zu prüfen, ob Fibrinogen einen zusätzlichen prognostischen Wert hat, wenn das CRP in die Analyse mit einfließen kann.

5.1.1.3 Gegenüberstellung von Hyperfibrinogenämie und Thrombophilie anderer Genese

Wie bereits beschrieben begünstigt eine Hyperfibrinogenämie eine Hyperkoaguabilität. Diese kann auch durch verschiedene Defekte im Gerinnungssystem, die zu einer Thrombophilie führen, entstehen. Patienten mit einer Thrombophilie weisen ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen auf. Das mittlere Transplantatüberleben dieser Patienten zeigt nach *Fischereder et al.* (1998) mit 30 Monaten gegenüber 86 Monaten bei Patienten ohne diese Erkrankung eine deutlich kürzere Überlebensdauer an. Störungen der Gerinnung, die der Thrombophilie zugrunde lagen, waren Protein C- oder S-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom (Lupusantikoagulanzen) und APC-Resistenz durch Faktor-V-Mutation. *Wuthrich et al.* (2001) bestätigen ein vermehrtes frühes Transplantatversagen innerhalb von 7 Tagen und eine verminderte Transplantatperfusion bei Patienten mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation ($p=0,004$). Auch *Ekberg et al.* (2000) sprechen von einer Beeinflussung der frühen Transplantatfunktion durch die Faktor-V-Mutation mit einem um $> 20\%$ verminderten 1-Jahres-Transplantatüberleben. Als Ursache erkannte *Irish* (2004) ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Nierentransplantatthrombose in Anwesenheit einer Faktor-V-, Prothrombin-Mutation oder Antiphospholipid-Antikörpern.

Träger der Faktor-V-Mutation zeigen zudem eine erhöhte Inzidenz vaskulärer Abstoßungen mit Veränderungen wie Endothelialitis oder fibrinoide vaskuläre Nekrose. Als Ursache wird eine Hochregulation des proinflammatorischen Thrombins durch die Hyperkoaguabilität und die dadurch hervorgerufene Stimulation der Lymphozytenaktivierung angesehen. Es kommt zur humoral oder zellulär induzierten Abstoßungsreaktion (*Ekberg et al., 2000*). Thrombin ist ein bekanntes Mitogen, d.h. eine die Zellteilung induzierende Substanz, dessen Ziel sowohl endotheliale und vaskuläre glatte Muskelzellen, als auch T-Lymphozyten und Thrombozyten darstellen (*Heidenreich et al., 2003*). Vermehrte Abstoßungen führen wiederum zu häufigerem Transplantatverlust, wobei vor allem die Langzeittransplantatfunktion beeinträchtigt zu sein scheint (*Fischereder et al., 1998*). Eine gesteigerte Anzahl von Abstoßungsreaktionen ist jedoch nicht nur bei der Faktor-V-Mutation zu finden, sondern kann wie bereits erwähnt nach *Viklicky et al.* (2001) auch bei einer Hyperfibrinogenämie eine bedeutende Rolle spielen.

Zusammenfassend lässt sich im Rahmen einer Thrombophilie-Erkrankung ein vermehrtes frühes Transplantatversagen durch Thromboembolien einem späten Transplantatverlust durch die Induktion von Abstoßungen gegenüber stellen. Eine Hyperfibrinogenämie könnte prinzipiell zu ähnlichen Ergebnissen führen. Allerdings lässt sich ein Einfluss der frühen Transplantatfunktion in der vorliegenden Analyse nicht bestätigen.

Dagegen verdeutlicht die vorliegende Untersuchung, dass erhöhtes Plasmafibrinogen eine vergleichbare Auswirkung auf das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten zeigt wie es Thrombophilien anderer Genese in bisherigen Studien bereits aufgewiesen haben. Inwieweit hierbei vergleichbare Mechanismen zugrunde liegen bleibt jedoch unklar.

5.1.2 Empfänger- und Spenderalter

Obwohl zwei frühere Studien (*Kasike und Snyder, 2002; Meier-Kriesche et al., 2002*) keinen Einfluss des Spender- und Empfängeralters auf das Transplantatüberleben zeigen konnten, deutet sich dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie an.

Mit Hilfe von uni- und multivariaten Analysen ergab sich, dass das Empfängeralter > 42 Jahre und Spenderalter > 45 Jahre signifikante Einflüsse auf das Transplantatversagen zeigen. *Radermacher et al. (2003)* identifizierten diese Determinanten ebenfalls als Risikofaktoren mittels einer Univarianzanalyse, allerdings als Empfänger- und Spenderalter > 65 Jahre. Das von *Radermacher et al. (2003)* ermittelte relative Risiko für allgemeines Transplantatversagen durch erhöhtes Empfängeralter entspricht in etwa dem Wert dieser Analyse (RR= 1,5 vs. 1,9). Auch das relative Risiko eines erhöhten Spenderalters der Studie von *Radermacher et al.* im Vergleich zu dieser Arbeit weist nur einen geringen Unterschied auf (RR= 1,8 vs. 1,6). Neben *Radermacher et al. (2003)* verdeutlicht auch eine andere, aktuellere Studie (*He und Johnston, 2005*) eine Assoziation des Empfängeralters > 45 Jahren mit dem Überleben des Transplantates ($p < 0,01$; RR= 1,77). In der vorliegenden Arbeit identifizierte die Multivarianzanalyse das Empfängeralter > 42 Jahre als signifikanten Risikofaktor für den Endpunkt Transplantatversagen ($p = 0,001$) mit einem um 70 % erhöhten Risiko. Das Patientenalter stellt beim nicht zensierten Kollektiv den stärksten das Transplantatüberleben beeinflussenden Faktor dar. Da dieses Patientenkollektiv den Tod als Ursache für einen Transplantatverlust mit einschließt, lässt sich der Zusammenhang zwischen Patientenalter und Transplantatüberleben dadurch erklären, dass ein erhöhtes Patientenalter vermehrt zum Tod und konsekutiv zum Transplantatversagen führt. Dass der Tod als Ursache für einen Transplantatverlust zunehmend eine Rolle spielt, ergab die Studie von *Howard et al.*

(2002). Als Haupttodesursache ergab sich dabei ein ansteigendes Auftreten von kardialen Erkrankungen während der neunziger Jahre. Die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen korreliert wiederum mit dem Alter. Als Grundlage eines vermehrten Transplantatversagens bei älteren Patienten wird zudem eine generell erhöhte Mortalität und Morbidität angegeben. Weiterhin ist zu bedenken, dass im Falle einer Infektion oder einer malignen Erkrankung eine Reduktion der immunsuppressiven Behandlung erforderlich ist, was irreversible späte Abstoßungsreaktionen begünstigen könnte (*Ponticelli et al., 2002; Montagnino et al., 1997*).

Betrachtet man dagegen das Empfängeralter für den Endpunkt zensiertes Transplantatversagen, zeigt sich in der multivariaten Analyse keine Signifikanz ($p=0,104$). Das Empfängeralter scheint daher keinen Einfluss auf ein dialysepflichtiges Transplantatversagen zu nehmen und damit im engeren Sinne keine Rolle als Risikofaktor für das Überleben der Transplantatniere zu spielen. Auch *Tesi et al. (1994)* berichteten von keinem vermehrten dialysepflichtigen Transplantatversagen bei älteren Empfängern im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im Gegenteil, jüngere Empfänger zeigten häufiger die Notwendigkeit einer erneuten Dialysepflichtigkeit oder einer Retransplantation (*Kasiske und Snyder, 2002*).

Das Spenderalter > 45 Jahre wurde anhand der multivariaten Analyse als signifikante Variable bezüglich der Endpunkte allgemeines Transplantatversagen und zensiertes Versagen identifiziert. Es sagt ein um etwa 50 bzw. 100 % erhöhtes Risiko für einen Transplantatfunktionsverlust voraus. Es ist nicht verwunderlich, dass das Alter der Transplantatniere und damit das Spenderalter Einfluss auf das Transplantatversagen hat. Der Grund für diese Beeinflussung liegt nach *Hariharan et al. (1997)* in der verminderten Nephronmasse der Niere, die bei älteren Nieren gefunden werden kann. Eine geringere Nephronmasse geht sowohl mit einer verminderten Nierenfunktion, als auch mit einer vermehrten Anfälligkeit für chronische Transplantatschäden durch Hyperfiltration („chronic hyperfiltration injury“) und für akute Abstoßungen, die ein chronisches Versagen des Transplantates begünstigen, einher (*Cecka et al., 1995; Terasaki et al., 1997*). Eine Hyperfiltration aufgrund einer verminderten Nierenmasse prädisponiert laut *Terasaki et al. (1994)* zu einem Nierenversagen vor allem durch eine Hypertrophie der verbleibenden Nephrone. Des Weiteren scheinen Nieren älterer Patienten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber ischämischen Organschäden und verzögerter Transplantatfunktion aufzuweisen. Das erhöht wiederum das Risiko für Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen (*Vivas et al., 1992; Moreso et al., 1999*). Zudem wiesen schon *Hollenberg et al. (1974)* einen verminderten renalen Blutflusses bei

älteren Nieren nach, der konsekutiv zu einer Verminderung der Filtrationsleistung und damit der Organfunktion führt.

Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in der Darstellung des mittleren Spenderalters. Der Mittelwert ergibt 36,4 Jahre für Transplantate, die durch den Patiententod versagten, und 40,9 Jahre für diejenigen mit einem dialysepflichtigen Versagen. Ein höheres Spenderalter findet sich vermehrt bei einem zensierten Transplantatversagen. Das bestätigt die Vermutung, dass ein erhöhtes Spenderalter vor allem Auswirkungen auf die Transplantatqualität hat und dadurch zu einem vermehrten Transplantatversagen führt.

Auch *Prommool et al.* (2000) untersuchten das Spenderalter ≥ 55 Jahre mittels uni- und multivariater Analysen bezüglich seiner Auswirkung auf das zensierte Transplantatversagen und berichten, dass das Spenderalter fünf Jahre nach Transplantation den prognostischen Hauptindikator für das Überleben darstellt ($p=0,002$). Die Studie verdeutlicht eine Korrelation des Spenderalters mit dem späten Transplantatversagen. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen schon *Rao et al.* (1990), die ein Spenderalter > 50 Jahre als signifikanten Risikofaktor für ein spätes und ein frühes Transplantatversagen identifizierten.

Neben dem Einfluss auf die Langzeitfunktion wurde in der vorliegenden Analyse auch der Kurzeffekt des Empfängeralters > 42 Jahre und des Spenderalters > 45 Jahre überprüft. Hierzu wurden diese Variablen in einer Uni- und Multivarianzanalyse mit dem kombinierten Endpunkt verminderte Transplantatfunktion und Versagen ohne Tod mit funktionierendem Transplantat in Beziehung gesetzt und deren Signifikanz bestimmt. Als verminderte Transplantatfunktion wurde ein Serumkreatininanstieg von > 4 mg/dl definiert. Die multivariate Analyse ermittelte bei erhöhtem Spenderalter ein zweifach erhöhtes Risiko für den gemeinsamen Endpunkt ($RR=2,144$), die Univarianzanalyse sogar ein dreifach erhöhtes Risiko ($RR=3,096$). Das zeigt, dass das Spenderalter > 45 Jahre nicht nur auf das Langzeittransplantatüberleben, sondern auch auf einen frühzeitigen Funktionsverlust einen deutlichen Einfluss ausübt. Dieser Zusammenhang kann durch eine Verringerung der Nephronmasse mit steigendem Alter einleuchtend erklärt werden. Zwischen Empfängeralter > 42 Jahre und frühem Transplantatversagen konnte keine Korrelation ermittelt werden.

5.1.3 HLA-Mismatches

Der Einfluss der HLA-Mismatches auf das Überleben eines Nierentransplantates wurde bereits in Kapitel 1.2.1 verdeutlicht. HLA-Mismatches stellen einen etablierten Risikofaktor für Transplan-

tatversagen dar. Allerdings gibt es auch kritische Studien bezüglich der Auswirkung auf die Transplantatfunktion. Daher wurde diese Determinante in dieser Arbeit erneut untersucht. Es ergaben sich in der Uni- und Multivarianzanalyse keine Signifikanzen der HLA-Mismatches > 4 für das allgemeine und zensierte Transplantatüberleben. Das relative Risiko lag in den univariaten Analysen bei etwa 1,0. *Radermacher et al.* (2003) wählten als Variable ≥ 4 HLA-Mismatches und erzielten einen ähnlichen Wert. Auch ein Kurzeiteffekt von HLA-Mismatches auf die Transplantatfunktion zeigte sich nicht. Der kombinierte Endpunkt mit Serumkreatininanstieg $> 4\text{mg/dl}$ und dialysepflichtiges Transplantatversagen blieb von den Mismatches unbeeinflusst. Frühere Studien (*Hata et al.*, 1996; *Takemoto et al.*, 2000) lassen vermuten, dass eine große Anzahl an HLA-Mismatches zwischen Spender und Empfänger, d.h. nur wenige HLA-Antigene stimmen überein, die Wahrscheinlichkeit einer Transplantatabstoßung erhöht und das Transplantatüberleben verschlechtert. Transplantate ohne HLA-Mismatches zeigten in der Studie von *Takemoto et al.* (2000) eine um 15 % höhere 10-Jahres-Überlebensrate (52 % vs. 37 %) und eine mittlere Funktionsdauer von 12,5 Jahren gegenüber 8,6 Jahren bei Transplantaten mit HLA-Mismatches. Obwohl in diesen Studien die Bedeutung der Übereinstimmung von HLA-Antigenen bei Empfänger und Spender bei Nierentransplantationen für das Überleben des Transplantates betont wird, scheint dies zunehmend in den Hintergrund zu treten. Dieses kann u.a. durch den ständigen Fortschritt der immunsuppressiven Medikamente erklärt werden. Auch *Asderakis et al.* (2001) und *Voiculescu et al.* (2002) berichten von weniger deutlichen Unterschieden im Überleben von Transplantaten mit oder ohne HLA-Mismatches, und *Ponticelli et al.* (2002) konnten mittels multivariater Analyse keinen Zusammenhang zwischen HLA-Mismatches und spätem Transplantatversagen feststellen. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die Wertigkeit der HLA-Antigene von Co-Faktoren beeinflusst werden kann.

5.1.4 Wartezeit

Die Wartezeit > 12 Monate bis zur Transplantation wurde sowohl durch eine Multivarianz- als auch durch eine Univarianzanalyse weder für den Endpunkt allgemeines Transplantatversagen noch für den zensierten Verlust als Risikofaktor identifiziert. Sie beschreibt den Zeitraum, in dem die Patienten in der Regel ein Dialyseverfahren durchführen. Auch *Radermacher et al.* (2003) sahen diese Phase als Risikofaktor für Transplantatversagen an. Sie definieren sie als Dialyse > 1 Jahr vor der Transplantation. Auch *Meier-Kriesche et al.* (2000, 2001) verknüpften in ihren

Studien die Dauer der Dialyse mit dem Ereignis Transplantatverlust und fanden bei zunehmender Dialysedauer ein ansteigendes Risiko für Transplantatversagen. Eine Wartezeit von 6 bis 12 Monaten ergab eine Risikoerhöhung von 37 % und zwischen 12 und 24 Monaten von 55 %.

Die Vermutung, die Wartezeit > 12 Monate beeinflusse das Transplantatüberleben liegt darin begründet, dass ein längerer Dialysezeitraum vor der Transplantation eine negative Auswirkung auf den Organismus haben könnte und somit ein vermehrtes Transplantatversagen nach Transplantation nach sich zieht. Allerdings konnte dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientenkollektiven könnten eine Rolle spielen.

5.1.5 Ischämiezeit

Aus der uni- und multivariaten Untersuchung der kalten Ischämiezeit > 15 Stunden ergab sich keine Signifikanz hinsichtlich der Endpunkte allgemeines und zensiertes Transplantatversagen. In dem vorliegenden Patientenkollektiv spielt die kalte Ischämiezeit als Risikofaktor für einen Transplantatverlust nach Nierentransplantation keine Rolle. Der Einfluss dieses Parameters wurde analysiert, da er von *Salahudeen et al.* (2004) als signifikante Determinante des Langzeittransplantatversagens ermittelt wurde. Eine verlängerte kalte Ischämiezeit ist stark assoziiert mit verzögerter Transplantatfunktion und dessen Verlust. So wirkt sich eine Verlängerung der kalten Ischämiezeit um 10 Stunden mit einer Steigerung von 12 % des relativen Risikos für ein Transplantatversagen aus (*Salahudeen et al., 2004*). *Radermacher et al.* (2003) prüften die kalte Ischämiezeit > 12 Stunden und erzielten als Ergebnis ein relatives Risiko von ca. 2,7 für eine Verminderung der Kreatininclearance, Transplantatversagen oder Tod. Die Werte für das relative Risiko der Ischämiezeit > 15 Stunden für allgemeines und zensiertes Versagen (1,177 bzw. 1,13), ermittelt durch univariate Verfahren, waren in dieser Analyse deutlich niedriger. Warum bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv die Ischämiezeit > 15 Stunden nicht als Risikofaktor dargestellt werden konnte, ist ungeklärt. Möglicherweise haben die hier untersuchten Patienten trotz einer längeren kalten Ischämiezeiten eine gute Transplantatfunktion. Weiterhin könnte die Hinzunahme der Kreatininclearancereduktion als Endpunkt die Ergebnisse verändern.

5.1.6 Spendergeschlecht

Auf das Transplantatversagen nimmt das Spendergeschlecht weder in der univariaten noch in der Multivarianzanalyse einen signifikanten Einfluss. Ebenfalls ist es nicht mit dem Transplantatver-

sagen ohne Tod mit funktionierendem Transplantat assoziiert. Das Geschlecht des Spenders war demnach für das Nierentransplantatüberleben in diesem Kollektiv unerheblich.

5.2 Methodische Probleme

Einschränkungen erfahren die Ergebnisse dieser Arbeit durch den rein retrospektiven Charakter der Erhebung und dadurch, dass nicht alle der zwischen 1983 und 2005 in der UKB nierentransplantierten Patienten vollständige Datensätze aufwiesen und daher nur 86 % aller Patienten die Grundlage für diese Arbeit bildeten.

Dies zeigt sich in einem Mangel an quantitativen Informationen über Komorbiditäten bzw. weitere Risikofaktoren der Patienten wie Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, Nierengrunderkrankung, verzögerte Transplantatfunktion (DGF), Bluthochdruck etc. Auch die Medikation, einschließlich Veränderungen in der Immunsuppression, wurde während des Beobachtungszeitraumes nicht erfasst. Darüberhinaus konnte bei stattgehabtem Transplantatverlust der jeweilige Grund (außer Tod) nicht vollständig den verfügbaren Patientenakten entnommen werden. Das Gleiche trifft für das Auftreten von Abstoßungsreaktionen zu.

Außerdem ist ein möglicher Bias dieser retrospektiven Arbeit zu berücksichtigen, welcher darin liegen könnte, dass lange funktionierende Nierentransplantate einen langen Beobachtungszeitraum aufweisen, in dem sie nachgesorgt und damit in Akten dokumentiert wurden. Rasch versagende Transplantate werden im Gegensatz dazu nicht lange ambulant betreut. Daher sind möglicherweise in den nicht vollständigen Datensätzen vermehrt Transplantatversager verborgen. Hierdurch kommt es zu Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich des Langzeitüberlebens. Zur Beurteilung, ob Fibrinogen als „Akut-Phase-Protein“ oder unabhängig von einer Entzündungsreaktion erhöht ist, fehlt leider auch die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP).

Da der Fibrinogenspiegel der nierentransplantierten Patienten lediglich einmalig vor der Transplantation bestimmt und eine weitere Verlaufskontrolle nicht durchgeführt wurde, bleibt unklar, ob ein Patient, der prätransplantationem einen erhöhten Fibrinogenspiegel im Blut aufwies, auch Jahre nach der Transplantation noch an einer Hyperfibrinogenämie leidet. Trotz ihrer Einschränkungen wird die Arbeit durch die relativ große Kohorte gestärkt.

5.3 Forschungsausblick

Bisher untersuchte noch keine Studie den Faktor Fibrinogen im Zusammenhang auf ein Transplantatversagen nach Nierentransplantation. Diese Arbeit bietet einen Ansatz für weitere Studien, die mit einem prospektiven Design die präoperativen Begleit- und Grunderkrankungen und weitere mögliche Einflussfaktoren berücksichtigen können.

Diese vorliegende Untersuchung identifiziert präoperative Fibrinogenwerte > 300 mg/dl als einen signifikanten Risikofaktor für ein Langzeittransplantatversagen nach Nierentransplantation. Es bleibt zu klären, durch welchen Mechanismus dieses im Detail geschieht. Spielt Fibrinogen als Gerinnungsfaktor mit seiner thrombogenen Wirkung, die Beteiligung an arteriosklerotischen Prozessen oder die vermutete Induktion von Abstoßungsreaktionen eine Rolle für den Verlust des Nierentransplantates?

6. Zusammenfassung

Die chronische Transplantatnephropathie stellt neben dem Tod des Patienten derzeit den limitierenden Faktor für das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten dar. Die Ermittlung von Risikofaktoren für Abstoßungsreaktionen und für Arteriosklerose, die eine solche chronische Transplantatnephropathie begünstigen, ist zur Verbesserung der Nierentransplantatfunktionsdauer von besonderer Bedeutung.

Erhöhte Fibrinogenspiegel werden bei chronischen Abstoßungsreaktionen sowie bei arteriosklerotischen Veränderungen beobachtet. Ziel dieser Arbeit war es, Fibrinogen als möglichen Risikofaktor für Nierentransplantatversagen zu untersuchen und dadurch eine Grundlage für eine bessere Risikoeinschätzung von Nierentransplantaten zu schaffen.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurden 437 Patienten, die zwischen 1984 und 2005 im Universitätsklinikum Bonn nierentransplantiert wurden, bezüglich ihrer präoperativen Plasmafibrinogenwerte getestet. Mittels uni- und multivariater Analysen wurde der Einfluss dieser Werte auf das Transplantatüberleben untersucht. Dabei wurden zum einen das gesamte Patientenkollektiv und zum anderen ein zensiertes Kollektiv untersucht, das um die mit funktionierendem Transplantat verstorbenen Patienten bereinigt worden ist. In die Analyse wurden bekannte Risikofaktoren des Transplantatüberlebens wie Spender- und Empfängeralter, HLA-Mismatches, Wartezeit, Ischämiezeit und Spendergeschlecht mit eingeschlossen.

Nach der Ermittlung des Grenzwertes von 300 mg/dl ergab die Multivarianzanalyse ein um 70 % erhöhtes signifikantes Risiko für ein spätes Transplantatversagen bei Fibrinogenwerten > 300 mg/dl und identifizierte Fibrinogen als unabhängigen Risikofaktor. Ein Einfluss auf die frühe Transplantatfunktion durch erhöhte Fibrinogenwerte ließ sich nicht zeigen.

Der in dieser Arbeit herausgearbeitete prognostische Wert von Fibrinogen bezüglich des Nierentransplantatüberlebens wirft die Frage auf, ob es sich um einen direkten kausalen Zusammenhang oder um die Aufdeckung einer bestimmten Disposition handelt. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie ließ sich dieses Problem jedoch nicht klären.

7. Anhang

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
1	28.02.1984	M	02.01.1950	34,2	31.03.1979	59,0	214,4	363
2	11.03.1984	M	26.11.1946	37,3	03.03.1978	72,3	71,4	381
3	03.04.1984	M	24.09.1953	30,5	23.02.1982	25,3	0,9	436
4	23.09.1984	M	14.12.1948	35,8	01.10.1974	119,8	105,7	306
5	15.11.1984	M	05.03.1953	31,7	21.01.1976	105,8	43,6	332
6	29.11.1984	M	26.02.1958	26,8	29.06.1982	29,0	1,1	397
7	28.01.1985	M	03.07.1937	47,6	01.09.1982	28,9	121,7	454
8	31.01.1985	M	14.03.1935	49,9	14.04.1983	21,6	248,4	226
9	08.02.1985	M	12.06.1938	46,7	06.09.1980	53,1	162,7	404
10	18.04.1985	M	24.02.1934	51,1	12.10.1982	30,2	54,9	333
11	04.05.1985	M	05.09.1943	41,7	26.08.1982	32,3	220,9	462
12	20.05.1985	M	17.08.1943	41,8	01.05.1980	60,6	32,9	320
13	07.06.1985	W	23.10.1963	21,6	02.01.1985	5,1	244,3	296
14	07.09.1985	M	06.08.1941	44,1	19.02.1976	114,6	183,9	247
15	07.09.1985	M	15.09.1946	39,0	18.01.1978	91,6	241,2	288
16	12.09.1985	M	04.10.1941	43,9	28.09.1984	11,5	36,9	345
17	03.11.1985	M	02.09.1950	35,2	08.07.1985	3,9	155,1	214
18	13.11.1985	W	26.01.1945	40,8	01.07.1977	100,4	239,0	320
19	26.12.1985	M	07.08.1963	22,4	01.03.1983	33,9	105,8	357
20	02.01.1986	M	09.07.1961	24,5	13.01.1982	47,6	237,4	183
21	06.02.1986	M	14.09.1945	40,4	11.04.1979	81,9	236,3	373
22	12.02.1986	M	02.06.1944	41,7	28.06.1984	19,5	175,6	441
23	03.03.1986	M	23.07.1963	22,6	04.03.1985	12,0	235,4	317
24	03.04.1986	M	13.08.1951	34,6	09.09.1978	90,8	51,3	348
25	22.04.1986	W	30.10.1961	24,5	25.01.1984	26,9	84,2	357
26	23.04.1986	W	30.10.1932	53,5	01.02.1980	74,7	154,3	560
27	30.04.1986	M	03.07.1942	43,8	16.10.1984	18,4	111,5	487
28	28.06.1986	M	22.04.1947	39,2	21.10.1981	56,2	231,6	357
29	28.06.1986	M	04.08.1943	42,9	11.07.1984	23,6	23,6	606
30	30.06.1986	M	15.01.1944	42,5	23.02.1976	124,2	113,4	404
31	05.07.1986	M	08.11.1945	40,7	12.04.1985	14,8	231,4	330
32	27.07.1986	M	28.02.1955	31,4	01.06.1976	121,8	230,6	296
33	27.08.1986	M	11.08.1926	60,0	20.06.1979	86,2	211,3	351
34	03.09.1986	M	08.07.1926	60,2	02.02.1985	19,0	102,5	409
35	04.09.1986	M	18.05.1935	51,3	21.01.1985	19,4	229,4	466
36	15.10.1986	W	22.02.1940	46,6	22.12.1982	45,8	211,0	227
37	20.01.1987	M	29.02.1936	50,9	13.11.1981	62,2	85,7	431
38	12.03.1987	W	09.03.1926	61,0	15.12.1985	14,9	220,7	405
39	18.03.1987	M	19.09.1940	46,5	10.10.1981	65,2	0,0	329
40	28.03.1987	M	12.07.1947	39,7	20.06.1983	45,2	21,7	461
41	31.03.1987	W	23.01.1939	48,2	02.08.1980	79,9	23,5	405
42	07.04.1987	M	26.05.1953	33,9	04.08.1984	32,1	178,4	422
43	07.04.1987	M	15.06.1936	50,8	29.01.1980	86,2	86,3	456
44	09.06.1987	M	15.10.1946	40,6	05.02.1981	76,1	220,2	393
45	19.07.1987	W	20.12.1964	22,6	05.08.1983	47,4	0,2	302
46	19.07.1987	W	27.11.1932	54,6	17.04.1986	15,0	49,6	495
47	31.07.1987	M	17.02.1942	45,4	14.04.1983	51,5	21,7	446
48	04.08.1987	M	08.12.1957	29,7	10.01.1980	90,8	98,9	405

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
1	1,62	1,86	09.01.2002	09.01.2002	Cadaver	35	F	7,25	3
2	1,39	1,03	20.02.1990	14.07.2002	Cadaver	17	M	15	5
3			01.05.1984		Cadaver	35	M	19,1	2
4	1,54	1,89	14.07.1993	17.09.1994	Cadaver	37	F		3
5	8,31	9,25	05.07.1988		Cadaver	21	M	18	4
6			02.01.1985		Cadaver	17	F	25,4	1
7	1,78	1,57	20.03.1995	20.03.1995	Cadaver	21	M	6,23	5
8	1,26	1,2	15.10.2005		Cadaver	30	M	11,6	4
9	2,7	2,97	01.09.1998		Cadaver	21	M	18,1	5
10	1,86	1,81	13.11.1989	13.11.1989	Cadaver	20	F	7,07	6
11	2,62	2,37	01.10.2003	01.10.2003	Cadaver	49	F	16,4	5
12	1,7	1,7	15.02.1988		Cadaver	27	M	14,5	5
13	1,33	1,47	15.10.2005		Cadaver	18	M	23,8	3
14	1,11	0,77	02.01.2001	02.01.2001	Cadaver	20	M	15	5
15	1	0,95	15.10.2005		Cadaver	20	M	13,5	5
16	2,2	1,24	09.10.1988	09.10.1988	Cadaver	17	M		5
17	1,28	1,23	06.10.1998		Cadaver	47	M		5
18	1,22	1,3	15.10.2005		Cadaver	47	M	24,2	5
19	1,2		20.10.1994		Cadaver	22	F	10	3
20	1,3		15.10.2005		Cadaver	37	F	22,3	5
21	1,81	1,7	15.10.2005		Cadaver	30	F	19,6	6
22	1,8	1,45	02.10.2000		Cadaver	32	F	12,1	2
23	1,19	1,09	15.10.2005		Cadaver	16	M	19,3	2
24	1,2	1,08	12.07.1990	18.03.1993	Cadaver	50	M	16,88	6
25	5,72	5,28	29.04.1993		Cadaver	47	F	10,06	5
26			04.03.1999	04.03.1999	Cadaver	19	M	12,5	6
27	2,75	2,59	14.08.1995		Cadaver	61	F		1
28	1,7	1,46	15.10.2005		Cadaver	26	M	10,45	4
29	1,29	1,21	15.06.1988	15.06.1988	Cadaver	26	M	26	3
30	0,74	1	12.12.1995	12.12.1995	Cadaver	24	F	22,88	5
31	1,56	1,36	15.10.2005		Cadaver	27	F	17,9	3
32	1,86	1,65	15.10.2005		Cadaver	19	F	19,42	5
33	1,03	0,82	06.04.2004	06.04.2004	Cadaver	17	M	25,5	0
34			21.03.1995	21.03.1995	Cadaver	49	F	12,75	6
35	1,62	1,53	15.10.2005		Cadaver	23	M	20,1	6
36	2	2,14	16.05.2004	03.11.2004	Cadaver	41	M	18,05	6
37	1,53	1,42	11.03.1994	11.03.1994	Cadaver	22	F	16,75	5
38	1,04	0,96	02.08.2005	02.08.2005	Cadaver	24	M	5,4	4
39			19.03.1987		Cadaver	22	F	12,66	3
40	4,5	4,4	15.01.1989		Cadaver	45	M	21	4
41	5,9	5,92	15.03.1989	17.07.1989	Cadaver	38	F		1
42	1,24	1,19	18.02.2002	18.02.2002	Cadaver	19	M	19,16	4
43	9,18	2,35	17.06.1994		Cadaver	19	M	14,33	5
44	2,15	1,63	15.10.2005		Cadaver	43	M	22,33	5
45			26.07.1987		Cadaver	30	M		3
46	1,25	1,23	06.09.1991		Cadaver	30	M	12,32	5
47	1,28	1,3	20.05.1989	20.05.1989	Cadaver	14	M	17	5
48	1,54	1,77	01.11.1995		Cadaver	16	M	24,45	1

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
49	10.09.1987	M	02.06.1947	40,3	25.01.1986	19,5	217,2	365
50	11.09.1987	W	24.09.1955	32,0	18.04.1984	40,8	173,8	446
51	23.09.1987	M	29.11.1949	37,8	01.11.1971	190,7	216,7	736
52	17.10.1987	M	20.02.1967	20,7	16.01.1985	33,0	210,3	300
53	28.10.1987	M	17.11.1923	63,9	01.09.1984	37,8	39,1	493
54	10.11.1987	W	12.08.1951	36,2	20.07.1984	39,7	215,2	328
55	08.12.1987	M	13.03.1943	44,7	06.04.1977	128,1	214,2	438
56	04.01.1988	M	02.12.1968	19,1	28.01.1983	59,2	204,0	455
57	22.02.1988	M	21.06.1939	48,7	01.01.1987	13,7	168,0	495
58	01.03.1988	W	07.12.1943	44,2	12.01.1987	13,6	211,5	274
59	27.03.1988	W	14.05.1929	58,9	22.06.1983	57,2	75,8	455
60	09.04.1988	M	22.02.1927	61,1	23.01.1987	14,5	112,8	388
61	13.04.1988	W	13.02.1926	62,2	01.02.1987	14,4	56,6	370
62	09.05.1988	M	18.06.1942	45,9	28.06.1985	34,4	209,2	520
63	13.05.1988	W	24.02.1937	51,2	21.10.1987	6,7	209,1	273
64	22.05.1988	M	24.12.1937	50,4	07.01.1986	28,5	98,0	400
65	21.06.1988	W	20.12.1964	23,5	26.07.1987	10,9	92,4	264
66	30.06.1988	M	02.03.1951	37,3	01.12.1980	90,9	207,5	284
67	05.07.1988	M	05.03.1953	35,3	05.07.1988	0,0	0,0	498
68	22.07.1988	W	20.08.1955	32,9	05.12.1986	19,5	206,8	217
69	22.07.1988	W	13.09.1941	46,9	13.12.1986	19,3	120,6	333
70	08.08.1988	W	02.03.1917	71,4	20.06.1985	37,6	192,8	350
71	23.09.1988	W	01.03.1946	42,6	03.08.1985	37,7	204,7	292
72	23.09.1988	M	05.11.1945	42,9	13.11.1987	10,3	133,5	384
73	12.10.1988	W	23.11.1929	58,9	22.03.1986	30,7	204,1	366
74	12.10.1988	M	14.08.1933	55,2	01.06.1986	28,4	204,1	486
75	17.10.1988	M	26.12.1961	26,8	12.12.1986	22,2	203,9	252
76	17.10.1988	M	30.08.1942	46,1	01.02.1985	44,5	2,1	271
77	02.12.1988	W	07.07.1965	23,4	12.03.1988	8,7	202,4	373
78	11.12.1988	W	28.01.1965	23,9	21.11.1983	60,7	40,1	510
79	23.12.1988	M	09.03.1945	43,8	19.05.1986	31,2	70,4	407
80	04.02.1989	M	23.12.1939	49,1	29.11.1985	38,2	200,3	320
81	05.02.1989	M	17.10.1955	33,3	25.05.1988	8,4	200,3	325
82	04.03.1989	M	06.10.1938	50,4	01.08.1987	19,1	119,4	297
83	07.03.1989	M	09.01.1926	63,2	03.06.1981	93,1	99,7	395
84	31.03.1989	M	03.10.1952	36,5	01.09.1982	78,9	198,5	297
85	23.04.1989	W	22.04.1928	61,0	15.04.1980	108,3	43,3	89
86	25.04.1989	W	10.06.1964	24,9	20.09.1986	31,1	197,7	411
87	17.06.1989	W	23.01.1939	50,4	15.03.1989	3,1	1,0	999
88	26.06.1989	M	02.11.1943	45,6	14.04.1988	14,4	167,6	194
89	13.07.1989	M	21.08.1970	18,9	01.08.1986	35,4	86,0	257
90	16.07.1989	M	24.11.1958	30,6	01.07.1983	72,5	128,5	251
91	21.07.1989	M	21.03.1957	32,3	14.08.1984	59,2	184,4	453
92	20.08.1989	M	12.11.1952	36,8	05.07.1988	13,5	193,8	486
93	23.08.1989	M	15.06.1964	25,2	31.07.1980	108,7	107,5	388
94	04.09.1989	M	11.11.1946	42,8	01.09.1988	12,1	11,5	249
95	04.09.1989	M	18.05.1936	53,3	28.04.1988	16,2	193,3	391
96	15.09.1989	W	18.09.1941	48,0	14.12.1987	21,1	3,7	310
97	20.09.1989	M	12.12.1954	34,8	01.01.1978	140,6	192,8	285
98	25.09.1989	W	17.07.1937	52,2	29.12.1987	20,9	2,5	385

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
49	3,16	2,61	15.10.2005		Cadaver	63	M	21,15	2
50	1,13	1,1	06.03.2002	28.04.2003	Cadaver	45	M	15,1	6
51	1,11	1,15	15.10.2005		Cadaver	21	M	15,5	4
52	2,94	1,7	27.04.2005	27.04.2005	Cadaver	8	M	15,3	1
53	1,65	1,17	29.01.1991	29.01.1991	Cadaver	32	F	17,88	6
54	1,84	1,42	15.10.2005		Cadaver	36	F	12,15	4
55	3,64	2,94	15.10.2005		Cadaver	26	M	24,1	4
56	1,37	1,44	03.01.2005		Cadaver	19	F	9,12	6
57			22.02.2002		Cadaver	29	F	15,5	5
58	1,54	1,51	15.10.2005		Cadaver	17	F	14,1	4
59	1,15	1,21	21.07.1994	21.07.1994	Cadaver	46	M	17,07	0
60	1,3	1,41	02.09.1997	02.09.1997	Cadaver	54	F	19,27	0
61	1,01	0,79	01.01.1993		Cadaver	30	M	14,5	5
62	1,9	2,2	15.10.2005		Cadaver	19	M	12,5	3
63	1,28	1,28	15.10.2005		Cadaver	45	F	18,83	0
64	4,71	2,85	22.07.1996	22.07.1996	Cadaver	20	M	14	6
65	2,7	1,84	02.03.1996		Cadaver	43	M	9,55	4
66	1,39		15.10.2005		Cadaver	25	M	8	4
67			05.07.1988		Cadaver	46	M	15,55	4
68	0,92	1,05	15.10.2005		Cadaver	41	M	8,88	4
69	0,69	0,89	11.08.1998	11.08.1998	Cadaver	39	M	17,15	3
70	0,7	0,87	01.09.2004	01.09.2004	Cadaver	18	M	7,5	4
71	0,92	1	15.10.2005		Cadaver	23	F	16,08	5
72	1,9	2,29	09.11.1999		Cadaver	23	F	20,4	4
73	1,12	1,1	15.10.2005		Cadaver	46	M	5,15	0
74			15.10.2005		Cadaver	46	M	14,87	5
75	1,93	1,66	15.10.2005		Cadaver	38	M	21	6
76	4,4	10,3	21.12.1988		Cadaver	38	M	16,48	5
77	0,94	1,09	15.10.2005		Cadaver	20	F	10,3	5
78	1,04	1,33	14.04.1992		Cadaver	39	F	6,33	4
79	1,59	1,67	05.11.1994	05.11.1994	Cadaver	24	M	24,17	3
80	1,35	1,26	15.10.2005		Cadaver	22	F	6,2	4
81	1,81	1,33	15.10.2005		Cadaver	22	F	21	4
82			15.02.1999	18.02.1999	Cadaver	40	F	16,57	3
83	1,38	1,22	27.06.1997		Cadaver	24	M	25,73	0
84			15.10.2005		Cadaver	52	F	20,34	0
85	1,9	2,03	30.11.1992	30.11.1992	Cadaver	54	M	21,25	4
86	1,96	1,58	15.10.2005		Cadaver	34	F	8,4	4
87			17.07.1989	17.07.1989	Cadaver	23	M	21,97	3
88	1,72	1,49	13.06.2003	13.06.2003	Cadaver	28	M	16	5
89	1,09	1,3	11.09.1996		Cadaver	34	F	16,03	3
90	1,92	2,1	01.04.2000		Cadaver	43	F	5,11	5
91	1,39	1,47	01.12.2004		Cadaver	21	M	12,35	3
92	1,22	1,29	15.10.2005		Cadaver	39	M	15,45	5
93	2,19	1,92	07.08.1998	07.08.1998	Cadaver	19	M	13,17	4
94	2,5	3,36	21.08.1990	21.08.1990	Cadaver	49	F	19,5	4
95	1,54	1,54	15.10.2005		Cadaver	49	F	15	4
96	3,3		06.01.1990		Cadaver	49	F	16,5	4
97	1,9	1,95	15.10.2005		Cadaver	42	F	12,2	6
98	2,4		11.12.1989	11.12.1989	Cadaver	19	M	8,45	4

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
99	19.11.1989	M	17.05.1935	54,5	24.11.1986	35,8	0,8	235
100	26.11.1989	M	01.05.1944	45,6	23.06.1987	29,1	190,6	385
101	19.12.1989	M	21.08.1943	46,3	16.02.1989	10,1	189,9	314
102	20.12.1989	M	22.12.1955	34,0	30.09.1986	38,7	87,5	303
103	01.01.1990	W	07.07.1962	27,5	17.11.1987	25,5	167,2	307
104	10.01.1990	M	24.08.1948	41,4	31.07.1986	41,4	115,0	333
105	10.01.1990	W	21.07.1927	62,5	20.02.1987	34,7	1,1	431
106	29.01.1990	M	09.05.1952	37,7	10.10.1974	183,7	140,5	273
107	29.01.1990	M	04.05.1938	51,7	04.07.1986	42,9	133,1	343
108	26.03.1990	W	05.02.1964	26,1	01.04.1981	107,8	186,7	269
109	30.03.1990	M	01.07.1934	55,7	04.04.1986	47,8	132,6	406
110	18.04.1990	W	08.04.1968	22,0	09.09.1989	7,3	79,5	238
111	30.04.1990	M	25.01.1928	62,3	30.03.1989	13,0	92,7	459
112	07.05.1990	M	07.04.1951	39,1	26.01.1988	27,3	185,3	283
113	20.06.1990	W	30.05.1970	20,1	24.04.1987	37,9	1,8	323
114	03.07.1990	W	12.01.1962	28,5	30.11.1989	7,1	183,4	291
115	03.07.1990	W	01.02.1951	39,4	23.03.1972	219,3	183,4	385
116	13.07.1990	W	25.04.1953	37,2	16.02.1989	16,8	183,1	474
117	13.07.1990	M	17.08.1928	61,9	25.04.1989	14,6	56,9	623
118	30.07.1990	M	19.02.1934	56,4	01.01.1971	234,9	182,5	343
119	30.07.1990	W	27.04.1936	54,3	02.08.1989	11,9	85,6	469
120	13.08.1990	W	22.02.1968	22,5	10.09.1986	47,1	71,8	425
121	18.08.1990	M	21.08.1959	31,0	04.12.1987	32,5	181,9	366
122	23.09.1990	W	16.10.1958	31,9	01.11.1988	22,7	169,2	305
123	25.09.1990	M	21.03.1959	31,5	15.06.1989	15,3	180,7	297
124	26.09.1990	M	08.12.1935	54,8	09.08.1988	25,6	180,6	433
125	08.01.1991	M	01.02.1948	42,9	26.09.1989	15,4	177,2	362
126	16.01.1991	M	13.04.1939	51,8	02.11.1977	158,5	121,9	455
127	19.01.1991	W	08.09.1956	34,4	23.06.1987	42,9	64,1	468
128	19.01.1991	M	23.02.1932	58,9	17.06.1969	259,1	63,7	606
129	20.01.1991	M	12.07.1925	65,5	01.11.1977	158,6	138,6	365
130	06.02.1991	W	30.11.1956	34,2	06.07.1982	103,1	176,3	409
131	19.02.1991	M	07.06.1946	44,7	15.06.1989	20,2	175,8	445
132	08.03.1991	M	02.02.1933	58,1	15.04.1979	142,8	120,3	357
133	25.03.1991	M	10.05.1954	36,9	27.02.1990	12,8	108,2	378
134	03.05.1991	M	03.02.1951	40,2	01.04.1990	13,0	173,4	353
135	04.06.1991	W	10.08.1965	25,8	09.06.1986	59,8	126,9	353
136	04.06.1991	W	11.11.1919	71,6	03.11.1989	19,0	92,9	409
137	07.06.1991	M	17.08.1943	47,8	16.02.1988	39,7	172,3	368
138	09.07.1991	M	07.02.1923	68,4	02.06.1989	25,2	7,3	509
139	02.08.1991	W	10.04.1952	39,3	01.06.1989	26,0	64,6	353
140	03.08.1991	M	06.11.1943	47,7	18.04.1989	27,5	61,3	272
141	10.08.1991	M	10.12.1955	35,7	15.05.1980	134,8	96,9	398
142	05.09.1991	W	06.01.1927	64,7	06.06.1990	15,0	138,3	471
143	21.09.1991	M	14.09.1963	28,0	01.10.1990	11,7	168,8	285
144	29.09.1991	M	26.03.1966	25,5	16.01.1990	20,4	82,9	315
145	01.12.1991	W	10.04.1960	31,6	22.08.1990	15,3	166,5	251
146	03.12.1991	W	18.11.1936	55,0	05.06.1990	17,9	88,4	353
147	03.12.1991	W	10.07.1957	34,4	30.03.1990	20,1	119,7	378
148	06.12.1991	M	03.09.1941	50,3	29.03.1991	8,3	73,5	216

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
99			13.12.1989	13.12.1989	Cadaver	22	M	19,4	3
100	1,32	1,19	15.10.2005		Cadaver	22	M	21,25	5
101	1,22	1,2	15.10.2005		Cadaver	18	M	11,6	4
102	2	1,98	04.04.1997		Cadaver	18	M	19	5
103	1,34	1,31	07.12.2003		Cadaver	24	M	14,2	2
104	1,7	1,2	10.08.1999		Cadaver	62	F	17	5
105			12.02.1990		Cadaver	62	F	21,58	6
106	3,34	3,33	15.10.2001		Cadaver	49	M	20,58	3
107	2,4	2,5	02.03.2001		Cadaver	49	M		4
108	1,68	1,24	15.10.2005		Cadaver	14	M	16,58	2
109	1,79	1,53	16.04.2001	16.04.2001	Cadaver	40	F	9,4	5
110	2,1	2,4	03.12.1996		Cadaver	49	F	18	3
111	1,32	1,44	21.01.1998		Cadaver	30	F	13,45	4
112	1,34	1,5	15.10.2005		Cadaver	38	F	19,15	5
113			13.08.1990		Cadaver	49	M	19	5
114	0,82	0,69	15.10.2005		Cadaver	18	M	21	0
115	1,04	0,98	15.10.2005		Cadaver	20	F	20,25	4
116	1,05	0,87	15.10.2005		Cadaver	22	M	14,1	2
117	1,31	1,43	11.04.1995	11.04.1995	Cadaver	22	M	16,15	4
118	1,36	1,2	15.10.2005		Cadaver	44	F	20	5
119	1,25	1,34	15.09.1997	15.09.1997	Cadaver	44	F	18	5
120	1,3	1	05.08.1996	05.08.1996	Cadaver	18	M	11,1	4
121	1,18	1,1	15.10.2005		Cadaver	23	M	33,4	3
122	0,7	0,98	28.10.2004		Cadaver	36	M	18,08	5
123	1,5	1,34	15.10.2005		Cadaver	38	F	10,57	0
124	1,5	1,65	15.10.2005		Cadaver	38	F	19,8	3
125	1,45	1,9	15.10.2005		Cadaver	22	M	17,15	4
126	1,9	1,9	15.03.2001	15.03.2001	Cadaver	46	M	13	4
127	2,52	1,71	23.05.1996		Cadaver	44	M	14	3
128	1,41	1,35	11.05.1996	11.05.1996	Cadaver	44	M	23	4
129	4,63	2,54	08.08.2002	08.08.2002	Cadaver	47	F	18,24	5
130			15.10.2005		Cadaver	26	F	28	2
131	1,7	1,69	15.10.2005		Cadaver	36	F	15	5
132	2,04	1,54	16.03.2001		Cadaver	54	M	21,55	4
133	1,5	1,64	29.03.2000	17.08.2001	Cadaver	48	F	17	5
134	1,38	1,31	15.10.2005		Cadaver	20	F	10,45	6
135	1,4		01.01.2002		Cadaver	19	M	15,33	5
136	1,14	0,92	02.03.1999	12.11.2001	Cadaver	19	M	18,6	5
137	1,29	1,19	15.10.2005		Cadaver	40	M	25,35	1
138			16.02.1992	16.02.1992	Cadaver	25	M	18	0
139	2,34		19.12.1996		Cadaver	57	M	19	4
140	2,33	2,03	12.09.1996	12.09.1996	Cadaver	43	M	19	5
141	1,16	1,05	05.09.1999	05.09.1999	Cadaver	15	M	12	5
142	1,21	1,4	16.03.2003	16.03.2003	Cadaver	21	F	7,45	4
143	3,5	3,7	15.10.2005		Cadaver	57	M	24,37	5
144	3,35	2,59	27.08.1998		Cadaver	67	F	24,6	3
145	1,04	1,02	15.10.2005		Cadaver	35	M	14,25	3
146	1,13	1,4	16.04.1999	08.01.2004	Cadaver	48	M	19,53	5
147	1,18	1,1	23.11.2001	23.11.2001	Cadaver	48	M	13,38	5
148	2,1	2,03	19.01.1998		Cadaver	52	F	19	5

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
149	15.12.1991	M	08.10.1940	51,2	02.11.1990	13,4	49,8	492
150	06.02.1992	W	11.02.1942	50,0	02.04.1990	22,2	164,3	289
151	26.02.1992	W	25.02.1972	20,0	07.02.1992	0,6	21,4	256
152	09.04.1992	M	23.02.1931	61,1	19.03.1991	12,7	133,0	452
153	19.04.1992	W	13.08.1933	58,7	01.01.1987	63,6	161,9	452
154	02.05.1992	M	06.07.1949	42,8	28.02.1990	26,1	82,8	362
155	13.05.1992	W	08.05.1945	47,0	14.05.1983	108,0	161,1	315
156	16.05.1992	M	15.06.1940	51,9	14.09.1990	20,0	2,2	326
157	20.05.1992	W	07.03.1934	58,2	17.10.1989	31,1	0,4	339
158	25.05.1992	W	22.03.1954	38,2	09.10.1990	19,5	160,7	434
159	27.05.1992	M	25.07.1928	63,8	17.02.1984	99,3	104,6	476
160	24.06.1992	W	18.04.1950	42,2	13.06.1991	12,4	159,7	322
161	24.06.1992	M	20.10.1970	21,7	13.09.1991	9,4	159,7	329
162	19.07.1992	M	08.04.1954	38,3	20.09.1990	21,9	20,3	381
163	22.08.1992	M	07.11.1916	75,8	17.10.1990	22,2	1,1	434
164	23.08.1992	M	27.08.1955	37,0	01.10.1991	10,7	157,7	258
165	01.10.1992	M	09.06.1954	38,3	26.08.1987	61,2	156,5	379
166	01.10.1992	M	22.05.1950	42,4	22.01.1982	128,3	71,0	404
167	31.12.1992	M	11.02.1939	53,9	21.10.1982	122,3	59,6	324
168	02.03.1993	M	14.12.1947	45,2	03.06.1992	8,9	151,5	574
169	04.03.1993	W	11.02.1927	66,1	19.02.1990	36,4	77,5	465
170	07.03.1993	W	04.07.1956	36,7	28.08.1990	30,3	88,0	459
171	07.03.1993	M	03.02.1934	59,1	24.04.1991	22,4	151,3	497
172	21.04.1993	M	18.12.1950	42,3	19.12.1991	16,1	56,4	401
173	26.04.1993	M	28.10.1959	33,5	28.02.1991	25,9	149,7	348
174	14.05.1993	W	30.12.1936	56,4	29.10.1990	30,5	122,6	477
175	19.05.1993	W	21.12.1940	52,4	29.05.1989	47,7	85,1	446
176	31.05.1993	M	18.02.1939	54,3	18.04.1973	241,4	148,5	318
177	31.05.1993	M	18.01.1938	55,4	01.11.1990	30,9	148,5	364
178	26.06.1993	M	07.02.1969	24,4	08.02.1991	28,6	147,6	231
179	14.07.1993	M	04.01.1941	52,5	01.05.1991	26,4	99,0	329
180	17.07.1993	M	26.09.1937	55,8	19.07.1991	24,0	147,0	368
181	18.07.1993	M	07.01.1941	52,5	27.10.1992	8,7	146,9	548
182	23.08.1993	M	29.04.1934	59,3	16.04.1992	16,2	145,7	442
183	01.10.1993	W	28.08.1956	37,1	01.12.1990	34,0	144,5	383
184	01.10.1993	W	22.03.1942	51,5	01.06.1989	52,0	144,5	510
185	18.10.1993	W	24.04.1930	63,5	30.04.1991	29,6	75,2	452
186	06.11.1993	W	18.04.1950	43,6	06.11.1991	24,0	143,3	358
187	06.11.1993	W	08.09.1945	48,2	16.10.1991	24,7	143,3	380
188	30.12.1993	M	05.07.1952	41,5	25.06.1984	114,2	141,5	437
189	31.12.1993	M	22.05.1943	50,6	19.01.1991	35,4	141,5	368
190	03.01.1994	W	29.01.1950	43,9	15.03.1976	213,7	0,5	296
191	04.01.1994	W	09.07.1963	30,5	29.07.1988	65,2	141,3	245
192	13.03.1994	M	15.02.1933	61,1	15.11.1992	15,9	139,1	308
193	13.03.1994	M	14.08.1954	39,6	18.02.1993	12,7	139,1	402
194	08.04.1994	M	16.10.1963	30,5	08.04.1993	12,0	138,3	150
195	08.04.1994	M	23.03.1932	62,0	27.01.1992	26,3	21,0	320
196	21.05.1994	M	28.07.1930	63,8	11.01.1990	52,3	100,6	204
197	29.05.1994	W	15.07.1939	54,9	23.04.1992	25,2	136,6	183
198	02.07.1994	M	24.09.1955	38,8	11.10.1991	32,7	135,5	243

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
149	1	0,89	08.02.1996	08.02.1996	Cadaver	30	M	25	0
150	1,42	1,13	15.10.2005		Cadaver	27	F	20,28	6
151	1,1	1,13	07.12.1993		Cadaver	21	M	17	4
152	1,57	1,5	11.05.2003	11.05.2003	Cadaver	31	M	22	4
153	0,9	0,74	15.10.2005		Cadaver	23	M	16,15	2
154	1,8	1,6	27.03.1999	27.03.1999	Cadaver	41	M	20	5
155	0,99	1,08	15.10.2005		Cadaver	52	M	19,52	3
156	5,88		22.07.1992		Cadaver	16	M	15	5
157	7,8		01.06.1992	02.07.1996	Cadaver	40	F	9,5	5
158	1,47	1,4	15.10.2005		Cadaver	48	F	14	3
159			14.02.2001	14.02.2001	Cadaver	35	M	18	3
160	1,18	1	15.10.2005		Cadaver	17	M	16,2	3
161	1,36	1,66	15.10.2005		Cadaver	17	M	12	4
162	1,6		28.03.1994	28.03.1994	Cadaver	39	M	19	2
163			24.09.1992	24.09.1992	Cadaver	45	M	17	5
164	1,56	1,82	15.10.2005		Cadaver	30	F	21,02	3
165	1,3	1,16	15.10.2005		Cadaver	34	M	12	5
166	1,37	1,63	02.09.1998	02.09.1998	Cadaver	34	M	17	5
167	1,64	2	19.12.1997	15.04.2003	Cadaver	31	F	18,07	5
168	2,3	2,5	15.10.2005		Cadaver	57	F	22,3	0
169	2,3	1,1	18.08.1999	20.04.2001	Cadaver	56	F	17,34	2
170	1,6	1,7	07.07.2000	07.07.2000	Cadaver	39	M	21	5
171	1,3	1,2	15.10.2005		Cadaver	39	M	17	4
172	1,4	1,4	02.01.1998		Cadaver	58	M	19,3	0
173	2	1,5	15.10.2005		Cadaver	42	F	17,5	5
174	1,5	1,5	01.08.2003	01.08.2003	Cadaver	43	M	18,04	4
175			21.06.2000	21.06.2000	Cadaver	41	F	16,4	5
176			15.10.2005		Cadaver	21	M	16,5	3
177	0,9	0,9	15.10.2005		Cadaver	21	M	21	3
178	1,2	1,3	15.10.2005		Cadaver	38	M	19	2
179	1,3	1,3	14.10.2001	15.01.2004	Cadaver	31	M	15,01	5
180	1,6	1,1	15.10.2005		Cadaver	25	F	11	3
181	1,2	1	15.10.2005		Cadaver	25	F	19,05	4
182	1	1	15.10.2005		Cadaver	14	M	34	6
183	0,9	0,8	15.10.2005		Cadaver	27	M	14,45	6
184	0,8	0,9	15.10.2005		Cadaver	27	M	9,42	5
185	1,5	2,2	24.01.2000	24.01.2000	Cadaver	50	F	14,4	6
186	1,6	1,5	15.10.2005		Cadaver	23	M	18,05	4
187	0,9	0,8	15.10.2005		Cadaver	23	M	13	3
188	1,2	2,1	15.10.2005		Cadaver	20	F	7,33	4
189	1,6	1,1	15.10.2005		Cadaver	20	F	18	5
190			18.01.1994		Cadaver	52	M	19	2
191	1,2	1,4	15.10.2005		Cadaver	30	F	11,25	2
192	1,4	1,7	15.10.2005		Cadaver	40	M	21,08	6
193	1,5	1,7	15.10.2005		Cadaver	40	M	15,03	5
194	2	1,9	15.10.2005		Cadaver	15	M	9,31	3
195		2,2	06.01.1996	05.08.1996	Cadaver	15	M	18,5	3
196	1,2	1,2	07.10.2002		Cadaver	35	F	15,25	4
197	1,6	1,4	15.10.2005		Cadaver	35	F	15	5
198			15.10.2005		Cadaver	37	M	21	4

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
199	03.08.1994	M	11.07.1964	30,1	14.08.1992	23,6	112,5	421
200	05.08.1994	M	14.06.1930	64,1	27.02.1991	41,2	111,4	436
201	26.08.1994	M	31.12.1931	62,7	05.10.1992	22,7	133,7	310
202	26.08.1994	W	26.05.1960	34,3	31.01.1992	30,8	133,7	377
203	12.10.1994	M	10.11.1965	28,9	11.12.1993	10,0	132,1	273
204	12.10.1994	M	28.06.1935	59,3	29.07.1993	14,5	132,1	422
205	14.10.1994	W	27.10.1942	52,0	03.05.1993	17,4	132,0	278
206	14.10.1994	W	27.11.1932	61,9	02.09.1991	37,4	132,0	421
207	26.10.1994	M	19.02.1968	26,7	01.02.1992	32,8	4,6	210
208	09.11.1994	M	20.03.1955	39,6	01.12.1993	11,3	54,2	316
209	09.11.1994	M	05.01.1953	41,8	01.09.1992	26,3	131,2	389
210	04.12.1994	W	18.10.1932	62,1	01.10.1989	62,1	111,4	276
211	31.12.1994	W	03.09.1948	46,3	28.02.1993	22,0	112,1	322
212	02.01.1995	M	11.09.1951	43,3	01.03.1993	22,1	27,4	312
213	02.01.1995	W	08.07.1956	38,5	15.03.1993	21,6	79,0	408
214	06.01.1995	M	05.04.1968	26,8	14.01.1994	11,7	129,3	235
215	06.01.1995	W	06.06.1925	69,6	24.08.1993	16,4	129,3	351
216	16.01.1995	M	18.10.1943	51,2	01.10.1993	15,5	129,0	431
217	17.01.1995	M	28.01.1929	66,0	01.05.1994	8,6	98,7	420
218	02.02.1995	M	15.09.1937	57,4	06.07.1994	6,9	128,4	295
219	02.02.1995	W	24.08.1940	54,4	10.06.1994	7,8	128,4	410
220	22.02.1995	M	17.01.1933	62,1	01.07.1994	7,8	127,7	481
221	02.05.1995	W	24.02.1943	52,2	24.05.1994	11,3	71,1	405
222	14.05.1995	W	06.03.1942	53,2	19.12.1992	28,8	35,3	433
223	07.07.1995	M	17.12.1946	48,6	01.09.1993	22,1	123,3	215
224	07.07.1995	M	10.07.1922	73,0	19.04.1991	50,6	123,3	304
225	17.08.1995	M	31.12.1948	46,6	25.08.1989	71,7	122,0	380
226	23.08.1995	W	06.10.1934	60,9	13.03.1979	197,4	19,6	229
227	25.08.1995	M	10.01.1971	24,6	18.03.1991	53,3	121,7	204
228	30.08.1995	M	13.11.1941	53,8	01.07.1989	74,0	0,0	354
229	30.08.1995	M	24.12.1950	44,7	03.02.1992	42,8	121,5	407
230	27.09.1995	M	13.09.1950	45,0	01.06.1994	15,9	42,9	373
231	12.10.1995	W	25.09.1938	57,0	09.01.1995	9,1	120,1	480
232	17.10.1995	M	01.01.1936	59,8	26.05.1989	76,7	47,9	377
233	24.10.1995	W	27.09.1937	58,1	18.03.1994	19,2	119,7	269
234	24.12.1995	W	13.06.1965	30,5	15.08.1994	16,3	117,7	283
235	24.12.1995	M	01.03.1960	35,8	16.09.1994	15,2	117,7	322
236	06.01.1996	M	08.10.1932	63,2	14.03.1986	117,8	117,3	241
237	06.01.1996	W	15.12.1938	57,1	01.08.1993	29,2	117,3	328
238	08.02.1996	W	17.10.1966	29,3	01.09.1994	17,2	116,2	233
239	08.02.1996	M	01.04.1929	66,9	09.12.1993	26,0	23,4	436
240	19.02.1996	W	03.04.1935	60,9	06.05.1992	45,5	67,4	423
241	03.03.1996	W	30.10.1961	34,3	29.04.1993	34,1	115,4	306
242	03.03.1996	M	26.09.1960	35,4	26.12.1979	194,2	115,4	465
243	08.03.1996	M	23.09.1944	51,5	01.05.1989	82,2	115,3	499
244	27.03.1996	M	31.07.1978	17,7	16.06.1995	9,4	114,6	291
245	27.03.1996	W	09.07.1961	34,7	31.01.1989	85,8	114,6	382
246	04.04.1996	M	05.12.1941	54,3	01.07.1984	141,1	114,4	265
247	30.04.1996	M	03.05.1953	43,0	02.09.1992	43,9	2,9	372
248	14.07.1996	M	23.01.1970	26,5	20.06.1992	48,8	111,0	338

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
199	2,6	1,6	17.12.2003	17.12.2003	Cadaver	32	M	30,2	4
200	1,7	1,5	17.11.2003	17.11.2003	Cadaver	61	F	10,22	4
201	1,2	1,1	15.10.2005		Cadaver	31	M	11,3	4
202	1,4	1,2	15.10.2005		Cadaver	31	M	15,1	4
203	2,6	2,3	15.10.2005		Cadaver	62	M	10,18	1
204	1,8	2	15.10.2005		Cadaver	62	M	17,08	5
205	1,6	1,4	15.10.2005		Cadaver	46	F	20,55	5
206	1,3	1,1	15.10.2005		Cadaver	46	F	13,4	5
207	1,9	7,6	14.03.1995		Cadaver	14	M	27,2	2
208	2	3	17.05.1999		Cadaver	49	M	9,4	6
209	1,9	2	15.10.2005		Cadaver	49	M	22,3	3
210	1,6	1,6	18.03.2004		Cadaver	44	F	14,55	5
211	1,2	1,1	04.05.2004	04.05.2004	Cadaver	53	F	13,5	6
212			15.04.1997	15.04.1997	Cadaver	32	M	19	5
213	1,1	1,2	03.08.2001		Cadaver	32	M	13,5	6
214	1,6	1,7	15.10.2005		Cadaver	20	M	13,4	4
215	2,2	1,7	15.10.2005		Cadaver	20	M	5,48	5
216	1,8	1,6	15.10.2005		Cadaver	45	F	7,55	5
217	1,6	1,9	10.04.2003	10.04.2003	Cadaver	45	F		5
218	1,4	1,4	15.10.2005		Cadaver	33	M	13,31	3
219	0,9	1	15.10.2005		Cadaver	33	M	13,34	2
220	1,2	1,3	15.10.2005		Cadaver	25	M	12,45	4
221	0,9	1	03.04.2001		Cadaver	35	M	20,45	4
222	1,7	1,6	22.04.1998		Cadaver	55	M	17,3	5
223	1,7	1,5	15.10.2005		Cadaver	66	F	16,34	5
224	1,5	1,3	15.10.2005		Cadaver	66	F	13,5	4
225	3,4	3,5	15.10.2005		Cadaver	67	M	21	0
226	2,3	2,5	10.04.1997		Cadaver	60	M	24,1	2
227	1,9	2,1	15.10.2005		Cadaver	38	M	13,1	6
228			31.08.1995		Cadaver	47	M	17	4
229	2,2	1,8	15.10.2005		Cadaver	47	M	21	4
230	1,8	1,8	26.04.1999	26.04.1999	Cadaver	29	M	18,1	6
231	1,1	1	15.10.2005		Cadaver	33	F	15,45	1
232	1,8	1,3	13.10.1999	13.10.1999	Cadaver	44	F	25,3	3
233	1,7	1,8	15.10.2005		Cadaver	47	M	15,75	3
234	1,3	1,2	15.10.2005		Cadaver	36	F	14,25	5
235	2,9	2,5	15.10.2005		Cadaver	36	F	19,17	6
236	1,4	1,6	15.10.2005		Cadaver	25	F	17,1	1
237	1,3	1	15.10.2005		Cadaver	25	F	23,5	1
238	2,2	2,3	15.10.2005		Cadaver	64	F	17,35	3
239	4,6	2,8	19.01.1998	07.07.1999	Cadaver	64	F	22,3	3
240	3,1	3,5	03.10.2001	03.10.2001	Cadaver	38	M	14,3	2
241	1,6	1,1	15.10.2005		Cadaver	23	M	18,58	3
242	1,87	1,3	15.10.2005		Cadaver	16	M	8,1	4
243	1,9	1,5	15.10.2005		Cadaver	44	F	15	3
244	1,5	1,4	15.10.2005		Cadaver	19	F	16	4
245	1,3	1,1	15.10.2005		Cadaver	19	F	21,22	3
246	1,6	1,5	15.10.2005		Cadaver	57	F	18,4	3
247	5,2	9,9	27.07.1996	28.05.1997	Cadaver	21	M	28	2
248	1,5	1,5	15.10.2005		Cadaver	20	M	23,4	2

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
249	16.08.1996	M	16.09.1961	34,9	20.03.1989	88,9	110,0	365
250	25.09.1996	M	17.07.1931	65,2	09.02.1996	7,5	11,5	356
251	06.01.1997	W	02.10.1945	51,3	13.12.1993	36,8	14,6	284
252	22.01.1997	W	01.03.1934	62,9	11.06.1994	31,4	104,7	375
253	09.02.1997	M	28.11.1948	48,2	27.04.1995	21,5	104,1	299
254	11.05.1997	M	26.10.1938	58,5	14.11.1986	125,9	82,3	379
255	28.06.1997	M	24.05.1957	40,1	01.03.1996	15,9	99,6	218
256	10.09.1997	M	30.03.1946	51,4	25.04.1989	100,5	97,1	308
257	04.11.1997	W	01.04.1952	45,6	01.09.1994	38,1	95,3	285
258	21.12.1997	M	04.06.1941	56,5	03.08.1995	28,6	58,1	401
259	03.01.1998	W	29.01.1950	47,9	01.09.1988	112,1	93,4	323
260	22.02.1998	M	11.05.1939	58,8	10.12.1995	26,4	91,7	300
261	01.05.1998	M	17.01.1966	32,3	01.10.1997	7,0	89,5	309
262	09.05.1998	M	12.10.1946	51,6	21.11.1997	5,6	71,9	273
263	03.06.1998	M	02.11.1937	60,6	07.04.1994	49,9	88,4	469
264	23.06.1998	M	05.09.1941	56,8	02.06.1994	48,7	87,8	340
265	23.06.1998	W	19.12.1960	37,5	10.04.1997	14,4	87,8	414
266	17.07.1998	M	22.03.1964	34,3	27.02.1998	4,6	87,0	377
267	23.07.1998	M	22.12.1955	42,6	04.04.1997	15,6	61,3	242
268	08.08.1998	W	10.10.1960	37,8	10.06.1994	49,9	86,2	372
269	26.08.1998	M	17.05.1958	40,3	09.02.1998	6,5	85,7	292
270	27.08.1998	W	11.11.1937	60,8	13.09.1995	35,4	85,6	378
271	19.09.1998	M	26.09.1960	38,0	04.10.1995	35,5	70,4	310
272	10.10.1998	W	30.10.1966	31,9	01.04.1997	18,3	84,2	387
273	15.10.1998	M	07.08.1938	60,2	05.08.1997	14,3	54,3	550
274	03.11.1998	M	26.06.1967	31,4	15.03.1991	91,7	0,0	416
275	06.11.1998	W	20.06.1960	38,4	24.08.1998	2,4	83,3	353
276	06.11.1998	M	12.08.1962	36,2	17.04.1997	18,7	83,3	554
277	07.12.1998	W	15.12.1945	53,0	05.12.1992	72,0	0,4	423
278	11.12.1998	M	26.10.1946	52,1	10.06.1996	30,0	82,1	287
279	15.12.1998	M	23.12.1944	54,0	01.02.1998	10,4	82,0	281
280	24.12.1998	W	20.12.1966	32,0	19.05.1995	43,2	81,7	282
281	24.12.1998	M	31.12.1950	48,0	28.04.1994	55,9	81,7	370
282	24.12.1998	W	16.01.1964	34,9	07.01.1995	47,5	1,5	595
283	03.02.1999	W	13.10.1963	35,3	01.03.1998	11,1	26,3	367
284	28.02.1999	W	09.08.1939	59,6	10.01.1997	25,6	61,8	361
285	11.03.1999	W	14.11.1941	57,3	02.07.1998	8,3	51,7	402
286	06.04.1999	M	10.04.1938	61,0	05.12.1997	16,0	78,3	358
287	10.04.1999	W	20.05.1964	34,9	09.12.1994	52,0	78,2	245
288	17.04.1999	W	23.05.1932	66,9	23.05.1997	22,8	78,0	344
289	17.04.1999	W	13.02.1932	67,2	23.05.1997	22,8	3,8	421
290	18.04.1999	W	12.03.1957	42,1	24.06.1998	9,8	77,9	267
291	20.04.1999	M	02.09.1956	42,6	12.03.1999	1,3	77,9	276
292	30.04.1999	M	24.08.1961	37,7	14.04.1999	0,5	0,1	364
293	02.05.1999	W	15.07.1966	32,8	16.10.1998	6,5	77,5	262
294	05.05.1999	W	26.06.1947	51,9	15.07.1994	57,7	0,8	414
295	25.07.1999	M	09.06.1960	39,1	11.06.1999	1,4	54,3	400
296	04.08.1999	M	12.11.1939	59,7	19.03.1988	136,5	0,6	344
297	08.08.1999	M	19.10.1937	61,8	22.02.1994	65,5	74,3	205
298	08.08.1999	M	08.07.1962	37,1	26.04.1999	3,4	74,3	269

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
249	3,2	2,3	15.10.2005		Cadaver	51	M	18,5	3
250	0,9	0,9	10.09.1997	10.09.1997	Cadaver	26	M	15	2
251	1,4	1,4	25.03.1998	25.03.1998	Cadaver	66	F	15,24	3
252	0,9	1	15.10.2005		Cadaver	27	F	15	2
253	2,6	2,3	15.10.2005		Cadaver	57	F	19	3
254	1,1	1	19.03.2004		Cadaver	31	M	15,44	3
255	2,2	2	15.10.2005		Cadaver	46	F	12,75	2
256	2,1	2	15.10.2005		Cadaver	44	M	13,18	3
257	1,2	1,3	15.10.2005		Cadaver	42	F	21,5	3
258	1,4		24.10.2002		Cadaver	57	M	1	0
259	1,1	1	15.10.2005		Cadaver	51	F	25,38	4
260	2,1	2,3	15.10.2005		Cadaver	59	F	18,15	0
261	1,8	2,1	15.10.2005		Cadaver	49	F	20	1
262		1,6	04.05.2004		Cadaver	45	M	14,15	3
263	1	1,4	15.10.2005		Cadaver	16	M	13	0
264	1,4	1,5	15.10.2005		Cadaver	22	M	16,3	1
265	1,2	1,2	15.10.2005		Cadaver	22	M	12,58	4
266	1,6	1,5	15.10.2005		Cadaver	44	F	14,2	4
267	2,4	3,1	02.09.2003		Cadaver	64	F	15,55	0
268	1	1,2	15.10.2005		Cadaver	17	F	17,5	0
269	1	1	15.10.2005		Cadaver	27	M	12	5
270	1,6	1,6	15.10.2005		Cadaver	57	F	20,5	0
271	1,3	1,4	01.08.2004		Cadaver	31	F	14,66	5
272	1,1	1,2	15.10.2005		Cadaver	38	F	22,5	4
273	3,2		25.04.2003		Cadaver	60	M	18	0
274			04.11.1998		Cadaver	52	M		3
275	1,8	1,4	15.10.2005		Cadaver	47	F	19,5	6
276	1,6	1,7	15.10.2005		Cadaver	31	M	14	3
277			18.12.1998		Cadaver	56	M	15,43	4
278	1,1	1,1	15.10.2005		Cadaver	19	M	15	1
279	1,2		15.10.2005		Living	40	M	1,55	5
280	1,4	2,8	15.10.2005		Cadaver	36	F	15	2
281	3,1	2,7	15.10.2005		Cadaver	18	F	14,2	3
282			07.02.1999	07.02.1999	Cadaver	36	F	12	1
283	1,3		12.04.2001		Living	59	F	1	3
284			24.04.2004	24.04.2004	Cadaver	44	M	14	2
285	2	2,7	03.07.2003		Cadaver	53	M	28,3	0
286	1	1,2	15.10.2005		Cadaver	18	F	15,8	0
287	1,8	1,6	15.10.2005		Cadaver	55	F	15	4
288	1,9	1,8	15.10.2005		Cadaver	66	M	10,25	4
289	6,3		10.08.1999	10.08.1999	Cadaver	66	M	6,5	6
290	1,3	0,9	15.10.2005		Cadaver	23	F	10,75	3
291	1,3	1,1	15.10.2005		Cadaver	29	M	10,42	3
292	7,5	1,7	03.05.1999		Cadaver	24	M	15,83	1
293	1,4	1,4	15.10.2005		Cadaver	29	M	9,75	4
294			28.05.1999		Cadaver	45	M		3
295	1,7	1,6	03.02.2004	03.02.2004	Cadaver	36	M	12	2
296			23.08.1999	23.08.1999	Living	58	F	1	
297	1,2	1,2	15.10.2005		Cadaver	28	M	16,2	3
298	1	1	15.10.2005		Cadaver	28	M	8,25	5

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
299	20.08.1999	M	10.04.1929	70,4	23.06.1995	49,9	27,0	317
300	24.08.1999	M	24.07.1951	48,1	28.05.1999	2,9	33,2	314
301	11.10.1999	M	24.08.1961	38,1	03.05.1999	5,3	72,1	367
302	25.10.1999	M	03.08.1949	50,2	06.10.1999	0,6	71,7	322
303	06.12.1999	M	25.08.1947	52,3	07.04.1995	56,0	70,3	422
304	19.12.1999	W	08.04.1968	31,7	04.12.1996	36,5	57,4	258
305	29.12.1999	M	25.02.1959	40,8	22.01.1999	11,2	69,6	303
306	10.02.2000	W	15.07.1952	47,6	27.04.1995	57,5	68,1	448
307	25.02.2000	M	12.07.1966	33,6	23.04.1993	82,1	67,6	269
308	26.02.2000	W	29.04.1940	59,8	06.11.1996	39,7	67,6	428
309	07.03.2000	M	20.07.1934	65,6	04.10.1994	65,1	67,3	395
310	07.03.2000	M	20.02.1928	72,0	16.01.1998	25,7	67,3	546
311	25.03.2000	W	07.09.1937	62,5	28.07.1995	55,9	0,3	488
312	26.03.2000	M	13.11.1941	58,4	01.09.1995	54,8	66,7	354
313	29.03.2000	M	19.05.1946	53,9	02.08.1996	43,9	0,4	431
314	14.05.2000	W	30.05.1970	30,0	13.08.1990	117,0	65,1	239
315	14.05.2000	W	07.11.1964	35,5	25.06.1997	34,6	65,1	443
316	22.05.2000	W	24.06.1965	34,9	08.05.1989	132,5	64,8	240
317	01.06.2000	M	02.09.1950	49,7	06.10.1998	19,8	64,5	372
318	14.06.2000	W	17.08.1967	32,8	11.07.1997	35,1	64,0	227
319	17.06.2000	M	18.12.1950	49,5	01.12.1997	30,5	63,9	401
320	24.08.2000	M	11.07.1948	52,1	06.04.2000	4,6	61,7	522
321	26.08.2000	M	09.03.1951	49,5	05.08.1999	12,7	37,2	446
322	27.08.2000	M	14.08.1969	31,0	01.01.1989	139,8	61,6	248
323	27.08.2000	M	02.03.1967	33,5	27.08.1990	120,0	61,6	288
324	06.09.2000	W	30.10.1952	47,9	30.11.1994	69,2	8,0	468
325	15.09.2000	M	24.03.1942	58,5	01.03.1992	102,5	15,0	554
326	16.10.2000	W	17.12.1938	61,8	28.05.1992	100,6	60,0	419
327	08.12.2000	M	13.08.1939	61,3	14.02.1993	93,8	58,2	486
328	16.12.2000	M	10.05.1954	46,6	29.03.2000	8,6	3,9	309
329	19.12.2000	W	28.07.1949	51,4	01.06.1994	78,6	57,9	432
330	29.01.2001	W	02.05.1953	47,7	02.11.1995	62,9	56,5	470
331	31.01.2001	W	04.12.1941	59,2	28.07.2000	6,1	5,1	148
332	25.02.2001	M	15.12.1935	65,2	29.02.2000	11,9	55,6	404
333	04.04.2001	W	03.03.1936	65,1	01.07.1999	21,1	3,2	344
334	03.05.2001	M	06.07.1933	67,8	02.01.1998	40,0	2,8	382
335	04.05.2001	M	20.10.1973	27,5	16.12.1993	88,6	53,4	219
336	04.05.2001	W	04.11.1970	30,5	24.01.2000	15,3	53,4	273
337	16.05.2001	W	05.10.1945	55,6	01.08.1996	57,5	0,1	317
338	17.05.2001	W	08.01.1956	45,4	31.07.1991	117,6	53,0	330
339	29.05.2001	M	23.02.1952	49,3	03.08.2000	9,8	52,6	494
340	03.06.2001	M	03.07.1942	58,9	18.04.1996	61,5	52,4	471
341	13.06.2001	M	21.12.1949	51,5	29.05.1998	36,5	52,1	399
342	18.06.2001	M	27.11.1952	48,6	25.08.1994	81,8	51,9	338
343	24.06.2001	M	27.08.1937	63,8	12.06.1998	36,4	51,7	453
344	07.07.2001	W	21.08.1946	54,9	30.06.1995	72,2	51,3	329
345	12.07.2001	M	26.11.1953	47,6	02.04.1997	51,3	51,1	351
346	20.07.2001	M	22.03.1972	29,3	04.08.1999	23,5	50,9	337
347	11.08.2001	M	13.06.1963	38,2	11.08.2001	0,0	50,1	400
348	13.09.2001	W	25.07.1949	52,1	31.08.1994	84,4	49,1	504

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
299	2,4	1,8	19.11.2001	19.11.2001	Cadaver	44	M	9,75	3
300	1,7	3,9	31.05.2002		Cadaver	21	M	10	4
301	2	1,7	15.10.2005		Cadaver	58	M	16	2
302	1,2	1,5	15.10.2005		Cadaver	40	F	12,3	6
303	1,7	1,7	15.10.2005		Cadaver	15	M	7,3	3
304	2,2	2,4	01.10.2004		Cadaver	62	M	18	4
305	1,4		15.10.2005		Cadaver	47	F	17,5	0
306	1,8	1,7	15.10.2005		Cadaver	30	F	11,75	2
307	1,8	1,8	15.10.2005		Cadaver	37	F	14	4
308	1,8	1,6	15.10.2005		Cadaver	37	F	16,75	3
309	1,6	1,4	15.10.2005		Cadaver	65	F	8,5	6
310	1,9	2	15.10.2005		Cadaver	65	F	13	6
311	1,4	1,1	04.04.2000		Cadaver	31	M	4	2
312	2,5	2,5	15.10.2005		Cadaver	31	M	8,3	4
313			10.04.2000	10.04.2000	Cadaver	45	F	22,4	4
314	1,4	1,3	15.10.2005		Cadaver	24	M	28	4
315	1,3	2	15.10.2005		Cadaver	58	M	16,5	0
316	1,5	1,6	15.10.2005		Cadaver	31	M	16,3	3
317	2	2	15.10.2005		Cadaver	52	M	19	0
318	0,9	1,5	15.10.2005		Living	39	F	1	3
319	1,4	1,4	15.10.2005		Cadaver	10	M	14	0
320	1,2	1,4	15.10.2005		Cadaver	20	M	17,5	2
321			01.10.2003	01.10.2003	Cadaver	47	M	15,5	2
322	2,2	1,2	15.10.2005		Cadaver	48	F	21	4
323	3,8	2,9	15.10.2005		Cadaver	52	F	29	3
324	4,4	6,2	07.05.2001		Cadaver	49	F	11,3	4
325	2	1,2	15.12.2001	15.12.2001	Cadaver	33	F	17,75	0
326	2,1	2,1	15.10.2005		Cadaver	47	F	12,75	3
327	1,3	1,6	15.10.2005		Cadaver	60	F	10,8	3
328	1,7		13.04.2001	17.08.2001	Cadaver	54	F	13	3
329	1	0,9	15.10.2005		Cadaver	25	M	8,75	2
330	2,7	2,3	15.10.2005		Cadaver	40	F	12,2	2
331			04.07.2001	04.07.2001	Cadaver	55	F	12,75	6
332	1,5	0,8	15.10.2005		Cadaver	17	M	20,5	3
333			09.07.2001	09.07.2001	Cadaver	52	M	14	0
334	3,7		26.07.2001		Cadaver	74	F	9,75	3
335	1,5	2	15.10.2005		Cadaver	62	M	16	3
336	1,4	1,4	15.10.2005		Cadaver	38	M	9,5	0
337			20.05.2001		Cadaver	51	F	19,67	0
338	1,7	1,3	15.10.2005		Cadaver	21	M	10,5	3
339	2,5	2,2	15.10.2005		Cadaver	45	M	14	6
340	3,4	3,3	15.10.2005		Cadaver	50	F	14	3
341	2,3	2,1	15.10.2005		Cadaver	57	M	14	0
342	2,5	3,4	15.10.2005		Cadaver	64	F	12	2
343	1,5	1,8	15.10.2005		Cadaver	18	F	25,2	0
344	1,3	1,3	15.10.2005		Cadaver	57	F	23	2
345	1,3	1	15.10.2005		Cadaver	31	F	13,5	2
346	2,7	2,1	15.10.2005		Cadaver	48	F	12	6
347	1,1	1,3	15.10.2005		Cadaver	42	F	9,8	5
348	2	1,29	15.10.2005		Cadaver	46	F	22	2

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
349	15.09.2001	W	27.09.1959	42,0	01.01.2001	8,4	49,0	400
350	21.09.2001	M	10.11.1956	44,9	02.01.2001	8,6	48,8	253
351	06.10.2001	W	21.09.1935	66,0	18.05.1998	40,6	6,6	225
352	16.10.2001	W	05.04.1954	47,5	01.05.1998	41,5	48,0	475
353	20.10.2001	M	29.05.1955	46,4	01.04.1997	54,6	2,5	387
354	21.10.2001	M	18.04.1983	18,5	12.09.2000	13,3	47,8	282
355	14.11.2001	W	25.02.1937	64,7	02.11.2000	12,4	47,0	673
356	28.11.2001	M	18.04.1969	32,6	07.08.2001	3,7	46,6	398
357	05.12.2001	M	22.08.1955	46,3	02.01.2000	23,1	15,1	580
358	31.12.2001	M	29.01.1965	36,9	29.05.1993	103,1	45,5	295
359	05.01.2002	M	27.10.1973	28,2	13.06.1995	78,8	45,3	291
360	17.01.2002	W	17.05.1936	65,7	15.04.1998	45,1	44,9	530
361	20.01.2002	W	20.02.1952	49,9	08.09.2000	16,4	2,6	363
362	30.01.2002	M	15.12.1950	51,1	01.01.1998	49,0	44,5	408
363	01.02.2002	M	24.08.1946	55,4	03.05.1996	69,0	44,4	221
364	08.03.2002	W	13.03.1940	62,0	25.12.1995	74,4	43,3	427
365	04.04.2002	M	05.06.1963	38,8	24.12.1994	87,3	42,4	334
366	10.04.2002	M	01.10.1970	31,5	26.06.1998	45,5	42,2	320
367	17.04.2002	M	28.07.1935	66,7	07.09.2000	19,3	42,0	414
368	04.05.2002	M	25.02.1965	37,2	18.06.2001	10,5	41,4	200
369	07.05.2002	M	02.06.1944	57,9	02.10.2000	19,1	41,3	453
370	13.05.2002	W	04.11.1951	50,5	30.06.1996	70,4	34,2	569
371	19.06.2002	M	03.08.1943	58,9	01.07.1997	59,6	39,9	402
372	25.06.2002	M	31.12.1935	66,5	04.12.2000	18,7	0,0	287
373	28.06.2002	M	14.06.1947	55,0	17.01.1994	101,3	39,6	248
374	02.07.2002	M	14.07.1936	66,0	01.05.1996	74,0	39,5	287
375	21.08.2002	W	12.07.1941	61,1	28.04.1999	39,8	37,8	377
376	09.09.2002	W	13.01.1941	61,7	14.11.1994	93,8	37,2	436
377	12.09.2002	M	06.11.1936	65,8	19.03.1998	53,8	2,0	360
378	12.09.2002	W	16.08.1936	66,1	18.03.1999	41,9	0,0	412
379	24.09.2002	M	17.07.1953	49,2	12.03.2001	18,4	36,7	308
380	02.10.2002	M	28.04.1942	60,4	17.04.2002	5,5	36,4	414
381	27.10.2002	W	20.09.1972	30,1	01.12.1985	202,8	35,6	208
382	01.11.2002	W	22.04.1947	55,5	01.09.1994	98,0	35,4	354
383	16.11.2002	M	02.10.1964	38,1	11.08.2000	27,2	35,0	346
384	28.11.2002	W	23.04.1952	50,6	01.08.1996	75,9	34,6	620
385	11.12.2002	M	23.06.1949	53,5	03.05.2002	7,3	34,1	243
386	03.01.2003	M	08.12.1957	45,1	01.11.1995	86,1	8,0	377
387	04.01.2003	M	10.01.1976	27,0	31.01.1997	71,1	33,3	381
388	01.02.2003	M	16.09.1972	30,4	29.11.1996	74,1	32,4	357
389	12.02.2003	W	29.06.1943	59,6	26.07.1999	42,6	32,1	420
390	19.02.2003	W	30.06.1941	61,6	08.01.2001	25,4	0,3	363
391	18.03.2003	M	19.09.1940	62,5	15.01.2001	26,0	30,9	404
392	23.03.2003	M	10.03.1948	55,0	19.03.1999	48,1	30,8	331
393	25.03.2003	W	24.12.1955	47,2	04.03.1994	108,7	30,7	543
394	04.04.2003	M	15.02.1951	52,1	15.05.1996	82,6	30,4	280
395	04.04.2003	W	10.04.1952	51,0	19.12.1996	75,5	30,4	427
396	08.04.2003	M	27.12.1963	39,3	26.02.2002	13,3	30,3	266
397	23.04.2003	M	12.06.1938	64,9	01.09.1998	55,7	29,8	324
398	04.05.2003	M	14.01.1938	65,3	03.09.1996	80,0	0,0	287

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
349	1,3	1,7	15.10.2005		Cadaver	48	M	9,88	0
350	1,4	1,3	15.10.2005		Cadaver	35	F	13	5
351	5		26.04.2002		Cadaver	48	F	12,08	3
352	4,3	2,5	15.10.2005		Cadaver	26	M	20,8	0
353	4		03.01.2002		Cadaver	45	F	14,2	0
354	1,7	1,7	15.10.2005		Cadaver	54	F	14,75	0
355	1,5	1,6	15.10.2005		Living	62	M	0,58	4
356	1,1	1	15.10.2005		Cadaver	17	M	11	4
357	1,6	1,5	10.03.2003	10.03.2003	Cadaver	52	F	9	4
358	2,36	2,3	15.10.2005		Cadaver	62	M	22,5	1
359	1,3		15.10.2005		Cadaver	44	F	8,75	2
360	1,76	1,57	15.10.2005		Cadaver	49	M	5,5	0
361			09.04.2002	09.04.2002	Cadaver	38	F	11	4
362	1,2	1,1	15.10.2005		Cadaver	33	M	6,6	0
363	3,94		15.10.2005		Cadaver	51	M	15,3	0
364	1,4	1,5	15.10.2005		Cadaver	63	M	20,2	0
365	1,3	1,56	15.10.2005		Cadaver	21	M	15	3
366	1,4	0,9	15.10.2005		Cadaver	51	M	10	3
367	1	1,1	15.10.2005		Living	61	M	1,2	4
368	1,6	2	15.10.2005		Cadaver	38	F	10,6	6
369	1,1	1,22	15.10.2005		Cadaver	41	M	7	3
370	1,3	1,3	18.03.2005	18.03.2005	Cadaver	44	F	16	3
371	1,8	1,6	15.10.2005		Living	55	F	0,75	4
372			25.06.2002		Living	56	F		
373	1,48	1,73	15.10.2005		Cadaver	51	F	13,3	1
374	1,72	1,7	15.10.2005		Cadaver	68	F	10,8	5
375	2	2,1	15.10.2005		Cadaver	55	M	15,6	0
376	1,27	1	15.10.2005		Cadaver	52	M	18,3	3
377	3,5		13.11.2002	17.10.2003	Cadaver	66	F	5,75	5
378			13.09.2002		Cadaver	66	F	13,75	5
379	1,7	2,67	15.10.2005		Living	47	F	1,52	5
380	1,65	1,8	15.10.2005		Living	53	F	0,5	4
381	1	0,95	15.10.2005		Cadaver	23	M	18	5
382	1,69	1,77	15.10.2005		Cadaver	39	M	15,3	3
383	1,74	1,9	15.10.2005		Cadaver	35	F	10,75	6
384	1,2	1	15.10.2005		Cadaver	19	M	6	3
385	2,2	1,84	15.10.2005		Living	58	F	0,78	4
386	3,1	4	02.09.2003		Cadaver	38	M	23	2
387	1,21	1,28	15.10.2005		Cadaver	37	M	14,8	0
388	3,2	2,8	15.10.2005		Cadaver	46	F	12,5	2
389	2	1,88	15.10.2005		Cadaver	43	F	14	2
390			28.02.2003		Cadaver	50	F	18	0
391	1,4	1,2	15.10.2005		Living	63	F	1	6
392	1,32	1,5	15.10.2005		Cadaver	47	F	18	4
393	1,2	1	15.10.2005		Cadaver	49	M	14	2
394	1,2	1,1	15.10.2005		Cadaver	38	M	17,5	2
395	1,4	1,44	15.10.2005		Cadaver	38	M	14,75	2
396	2	2,5	15.10.2005		Cadaver	46	F	11,3	5
397	1,3	1,49	15.10.2005		Cadaver	40	M	14,3	0
398			04.05.2003	04.05.2003	Cadaver	66	M	6,3	4

Nr.	Datum der Transplantation	Geschlecht	Geburtsdatum	Empfängeralter (Jahre)	Zeitpunkt der 1. Dialyse	Wartezeit (Monate)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Fibrinogen (mg/dl)
399	04.05.2003	M	08.02.1936	67,2	16.05.1997	71,6	29,4	399
400	15.05.2003	M	23.02.1967	36,2	26.07.1994	105,6	29,0	400
401	09.07.2003	M	20.08.1940	62,9	04.11.1994	104,1	16,2	401
402	12.07.2003	M	04.07.1941	62,0	16.12.1993	114,8	7,0	402
403	16.07.2003	W	12.05.1952	51,2	16.04.1999	51,0	27,0	403
404	27.07.2003	W	04.11.1947	55,7	12.06.1996	85,5	26,6	404
405	01.08.2003	M	24.08.1943	59,9	04.10.2002	9,9	26,5	405
406	19.08.2003	M	14.02.1936	67,5	01.07.1997	73,6	25,9	406
407	18.09.2003	M	05.11.1937	65,9	01.07.1996	86,6	24,9	407
408	19.09.2003	M	23.10.1944	58,9	01.03.2001	30,6	24,9	408
409	22.10.2003	W	24.07.1957	46,2	29.01.2003	8,7	23,8	409
410	05.11.2003	M	05.01.1977	26,8	27.12.1996	82,3	0,0	410
411	06.11.2003	W	05.07.1976	27,3	21.11.1997	71,5	23,3	411
412	08.11.2003	M	10.09.1971	32,2	19.12.1995	94,7	23,2	412
413	20.11.2003	W	20.11.1946	57,0	01.08.2002	15,6	22,8	413
414	07.12.2003	W	07.07.1962	41,4	07.12.2003	0,0	22,3	414
415	15.12.2003	W	05.01.1964	39,9	06.02.1997	82,2	22,0	415
416	30.12.2003	M	12.03.1976	27,8	28.06.2002	18,1	21,5	416
417	17.01.2004	W	11.02.1954	49,9	22.07.2003	5,9	20,9	417
418	21.01.2004	W	18.04.1970	33,8	01.05.2002	20,7	20,8	418
419	27.01.2004	W	24.02.1943	60,9	03.04.2001	33,8	20,6	419
420	31.01.2004	W	08.02.1940	64,0	14.08.1997	77,6	0,2	420
421	28.02.2004	W	01.03.1951	53,0	15.01.1998	73,4	0,1	421
422	01.03.2004	W	16.01.1944	60,1	13.04.1999	58,6	19,5	422
423	01.05.2004	W	15.07.1960	43,8	07.11.1996	89,8	17,5	423
424	03.07.2004	W	07.01.1939	65,5	15.03.2001	39,6	6,4	424
425	03.07.2004	W	13.10.1941	62,7	01.12.2000	43,0	15,4	425
426	02.08.2004	W	18.11.1954	49,7	04.07.1997	85,0	14,4	426
427	14.08.2004	M	28.07.1941	63,0	03.05.2000	51,4	14,0	427
428	08.09.2004	W	23.09.1966	38,0	08.09.2004	0,0	13,2	428
429	12.09.2004	M	25.01.1941	63,6	01.07.1996	98,4	13,1	429
430	06.10.2004	W	23.03.1977	27,5	01.08.1998	74,2	12,3	430
431	15.10.2004	M	07.05.1948	56,4	12.03.1996	103,1	12,0	431
432	03.11.2004	W	23.07.1979	25,3	14.02.2001	44,6	11,4	432
433	17.11.2004	M	17.05.1970	34,5	02.04.1997	91,5	10,9	433
434	10.12.2004	W	09.09.1949	55,3	11.07.2001	41,0	0,1	434
435	29.12.2004	M	18.10.1948	56,2	19.05.1995	115,4	9,5	435
436	29.01.2005	W	01.07.1944	60,58	10.02.1998	83,6	8,5	436
437	09.02.2005	M	15.03.1958	46,9	20.12.2002	25,7	8,1	437

Nr.	Kreatinin 3 Monate (mg/dl)	Kreatinin 6 Monate (mg/dl)	Datum des Transplantat- versagens	Todesdatum des Empfän- gers	Spende- art	Spender- alter (Jahre)	Spender- geschlecht	Ischämiezeit (Stunden)	Mismatches gesamt
399	2,5	2,2	15.10.2005		Cadaver	66	M	13,5	4
400	3,5	2,74	15.10.2005		Cadaver	45	M	17,5	3
401	1,78	1,8	12.11.2004	12.11.2004	Cadaver	50	M	17,5	2
402	5,5		10.02.2004		Cadaver	55	M	10,3	3
403	1,24	1,39	15.10.2005		Living	42	M	0,47	4
404	1,3	1,34	15.10.2005		Cadaver	19	M	8	2
405	1,8		15.10.2005		Living	23	M	0,75	
406			15.10.2005		Cadaver	67	M	12,45	6
407	2,69		15.10.2005		Cadaver	66	F	9,3	6
408	1,24		15.10.2005		Cadaver	43	F	14	0
409	1,47	1,1	15.10.2005		Living	66	F	1,2	3
410			06.11.2003		Cadaver	52	M	10	4
411	2,19	2,49	15.10.2005		Cadaver	29	M	13,75	0
412	3,26	2,7	15.10.2005		Cadaver	51	M	17,5	2
413	0,98	2,7	15.10.2005		Cadaver	49	M	9	0
414	1,54	1,26	15.10.2005		Cadaver	44	F	9,5	4
415	1,46	1,1	15.10.2005		Cadaver	28	M	17	2
416	2,2	2,15	15.10.2005		Cadaver	21	M	12,5	0
417	0,94	0,91	15.10.2005		Cadaver	35	M	10,5	4
418	2	1,9	15.10.2005		Living	54	F	0,75	3
419	0,71	0,61	15.10.2005		Cadaver	51	M	16	2
420			05.02.2004		Cadaver	56	F	7	1
421			01.03.2004		Cadaver	43	F	7,25	4
422	1,32	1,2	15.10.2005		Cadaver	20	M	10	0
423	1,13	1,51	15.10.2005		Cadaver	35	F	19,6	2
424	2,04		15.01.2005	15.01.2005	Cadaver	51	F	14,25	0
425	2,3	1,8	15.10.2005		Cadaver	37	F	17,75	0
426	1,74	1,83	15.10.2005		Cadaver	60	M	5,5	3
427	2	2,3	15.10.2005		Cadaver	62	F	14,5	0
428	1	0,86	15.10.2005		Living	46	M	0,75	3
429	1,2	1,1	15.10.2005		Cadaver	16	M	19	3
430	2,41	1,76	15.10.2005		Cadaver	28	M	14,5	5
431	0,53	1,2	15.10.2005		Cadaver	23	M	28	2
432	1,15	1	15.10.2005		Living	32	M	1	5
433	1,64	1,6	15.10.2005		Cadaver	44	F	8,25	3
434			14.12.2004		Cadaver	47	F	17,33	5
435	2,36	2,4	15.10.2005		Cadaver	51	F	22	4
436	2,55	2	15.10.2005		Cadaver	56	M	7,5	2
437	1,76	1,7	15.10.2005		Cadaver	54	F	11,33	2

8. Literaturverzeichnis

- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Mechanismen der Transplantatabstoßung. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, Hrgs. Immunologie. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber, 1996
- Alkhunaizi AM, Alyaei AJ, Barry JM, deMattos AM, Conlin MJ, Lemmers MJ, Bennett WM, Norman DJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in renal transplantation. *Transplantation*. 1998; 66: 533-534
- Amend WJC, Vincenti F, Tomlanovich SJ. The first two posttransplantation months. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 163-181
- Aserakis A, Dyer P, Augustine T, Worthington J, Campbell B, Johnson RW. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from “young” and “old” donors: Do not leave for tomorrow what you can do tonight. *Transplantation*. 2001; 72: 674-678
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. Regressionanalyse. In: Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R, Hrgs. *Multivariate Analysemethoden*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1994: 1-35
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. Kreuztabellierung und Kontingenzanalyse. In: Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R, Hrgs. *Multivariate Analysemethoden*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1994: 164-186
- Bates WD, Davies DR, Welsh K, Gray DW, Fuggle SV, Morris PJ. An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 2364-2369
- Begemann H, Heene DL, Heinrich D, Kaboth W, Matthias FR, Mueller-Eckhardt C, Rastetter J, Heinrich D, Thöml H, Tilz GP. Angeborene Blutbildungsstörungen. In: Begemann H, Rastetter J, Hrsg. *Klinische Hämatologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1986: 798-823
- Berent H, Kuczynska K, Wocial B, Dutkiewicz-Raczkowska M, Symonides B. Non-traditional atherosclerosis risk factors in patients with renal artery stenosis and hypertension. *Pol Merk Lekarski*. 2003; 15: 380-381
- Bohle A, Gärtner HV, Laberke HG, Krück F. The transplanted kidney. In: Bohle A, Gärtner HV, Laberke HG, Krück F, Hrsg. *The kidney structure and function*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag, 1989: 549-577
- Bundesverband Niere e.V., 2008. Erkrankungen der Niere, URL: www.bundesverband-niere.de/362/erkrankungen-der-niere (Zugriff am 21.09.2008)
- Bundesverband Niere e.V., 2008. Prävention, URL: www.bundesverband-niere.de/363/praevention (Zugriff am 21.09.2008)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2008. Organspende-Info, URL: www.organspende-info.de/static/common/files/19/Forsa2001Bericht.pdf (Zugriff am 29.10.2008)

- Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: Older recipients. *Transplant Proc.* 1995; 27: 801-805
- Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta haemat.* 1957; 17: 237-246
- Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2288-2290
- Coull BM, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, Seaman GV. Chronic hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke.* 1991; 22: 162-168
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. Organspende und Transplantation in Deutschland, Jahresbericht 2009, URL: www.dso.de/pdf/DSO_JB2009_d.pdf (Zugriff am 17.05.2010)
- DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Rainone A, Postiglione A, Mancini M. Increased fibrinogen binding to platelets from patients with familiar hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis.* 1986; 6: 203-211
- Di Paolo S, Stallone G, Schena A, Infante B, Gesualdo L, Paolo Schena F. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation.* 2002; 73: 623-627
- Dörner K, Witt I. Hämostaseologie. In: Dörner K, Hrsg. *Klinische Chemie und Hämatologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003: 280-314
- Ekberg H, Svensson PJ, Simanaitis M, Dahlback B. Factor V R506Q mutation (activated protein C resistance) is an additional risk factor for early renal graft loss associated with acute vascular rejection. *Transplantation.* 2000; 69: 1577-1581
- Ernst E, Matrai A, Marshall M. Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke.* 1988; 19: 634-636
- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine.* 1993; 118: 956-963
- Eurotransplant international foundation, 2009. Jahresbericht 2008, URL: www.eurotransplant.org/files/annual_report/ar_2008.pdf (Zugriff am 17.05.10)
- Fay WP. Hyperfibrinogenemia and vascular disease: does it matter?. *Blood.* 2004; 103: 1569-1579
- Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Ostovan MA, Raiss-Jalali GA. Incidence of cardiovascular risk factors and complications before and after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2006; 38: 506-508
- Fink JC, Onuigbo MA, Blahut SA, Christenson RH, Mann D, Bartlett ST, Weir MR. Pretransplant serum C-reactive protein and the risk of chronic allograft nephropathy in renal transplant recipients: A pilot case-control study. 2002; 39: 1096-1101
- Fischereder M, Gohring P, Schneeberger H, Lohse P, Von Appen K, Samtleben W, Schlöndorff D, Land W. Early loss of renal transplants in patients with thrombophilia. *Transplantation.* 1998; 65: 936-939

- Fischereder M, Schneeberger H, Lohse P, Krämer BK, Schlöndorff D, Land W. Increased rate of renal transplant failure in patients with the G20210A Mutation of the Prothrombin gene. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 1061-1064
- Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007, Berlin, 2008
- Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000; 58: 491-499
- Gritsch HA, Rosenthal JT. The transplant operation and its surgical complications. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 146-161
- Gruber SA, Chavers B, Payne WD, Jamil F, Warrick C. Allograft renal vascular thrombosis. *Transplantation.* 1989; 47: 475-478
- Gulledge AA, McShea C, Schwartz T, Koch G, Lord ST. Effects of hyperfibrinogenemia on vasculature of C57BL/6 mice with and without atherogenic diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 130-135
- Hamsten A, Iselius L, de Faire U, Blombach M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet.* 1987; 2: 988-991
- Hardy S, Lee SH, Terasaki PI. Sensitization 2001. *Clin Transpl.* 2001; 271-278
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000; 342: 605-612
- Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001; 38: 44-50
- Hariharan S, Mc Bride MA, Bennett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation.* 1997; 64: 1748-1754
- Hata Y, Ozawa M, Takemoto SK, Cecka JM. HLA matching. *Clin Transpl.* 1996; 381-396
- He X, Johnston A. Risk factors for allograft failure in United Kingdom renal transplant recipients treated with Cyclosporine A. *Transplantation.* 2005; 79: 953-957
- Heidenreich S, Dercken C, August C, Koch HG, Nowak-Göttl U. High rate of acute Rejections in renal allograft recipients with thrombophilic risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 1309-1313
- Heidenreich S, Junker R, Wolters H, Lang D, Hessing S, Nitsche G, Nowak-Göttl U. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: Data of prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 234-239
- Heidenreich S, Nowak-Göttl U, August C. Hypercoagulable state and graft rejection – is there a link?. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2293-2296
- Herold G. Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: Herold G, Hrsg. *Innere Medizin.* Köln, 2005: 541-548
- Herold G. Pathophysiologie der Blutstillung. In: Herold G, Hrsg. *Innere Medizin.* Köln, 2005: 110-118

- Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res.* 1974; 34: 309-316
- Horvath JS, Tiller DJ; Duggin GG, McGrath BP, Montenegro R, Johnson JR. Low dose heparin and early kidney transplant function. *Aust N Z J Med.* 1975; 5: 537-539
- Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, Srinivas TR, Scornik JC. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation.* 2002; 73: 1923-1928
- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955; 34: 327-82
- Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade TW. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet.* 1987; 1: 1452-1455
- Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004; 4: 139-149
- Ishikawa N, Yagisawa T, Sakuma Y, Fujiwara T, Nukui A, Yashi M, Miyamoto N. Preemptive kidney transplantation of living or unrelated donor-recipient combinations. *Transplant Proc.* 2008; 40: 2294-2296
- Kaever V, Resch K. Antiphlogistika und Immuntherapeutika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K, Hrsg. *Pharmakologie und Toxikologie.* München, Jena: Urban & Fischer, 2001: 393-427
- Kakafika AI, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP. Fibrinogen: a predictor of vascular disease. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 1647-1659
- Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data.* New York: Wiley, 1980: 12
- Kaplan EI, Meier P. Nonparametric evaluation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53: 457-481
- Kasiske BL. Long-term posttransplantation management and complications. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation, 3rd edition.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 182-218
- Kasiske BL, Snyder J. Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1067-1072
- Katznelson S, Takemoto SK, Cecka JM. Histocompatibility testing, crossmatching, and allocation of cadaveric kidney transplants. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation, 3rd edition.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 39-60
- Kayler LK, Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Randhawa PS. Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival. *Transplant Int.* 2008; 21: 892-898
- Ketteler M. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 2004; 10: 591-598 (Sonderdruck)

- Kim SJ, Lee HH, Lee DS, Joh FW, Woo DH, Kwon GY, Oh HY, Kim YG, Huh WS, Kim DJ, Kim GS, Lee SK, Lee BB. Prognostic factors affecting graft and patient survival in cadaveric and living kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36: 2038-2039
- Lee AJ, Smith WC, Lowe GD, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43: 913-919
- Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 496-506
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420: 868-874
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-1143
- Lowe GD, Drummond MN, Third JL, Bremner WF, Forbes CD, Prentice CR, Lawrie TD. Increased plasma fibrinogen and platelet-aggregates in type II hyperlipoproteinaemia. *Thromb Haemostas.* 1979; 42: 1503-1507
- Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G, Virmani R, Holmes DR, Schwartz RS, Pistolesse R, Ippoliti A, Spagnoli LG. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation.* 2000; 101: 744-750
- Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, Leichtman AB, Kaplan B. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 14-17
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000; 58: 1311-1317
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Leichtman AB, Rudich SM, Amolorfer JA, Punch JD, Kaplan B. Deleterious effect of waiting time on renal transplant outcome. *Transplant Proc.* 2001; 33: 1204-1206
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004; 4: 378-383
- Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 344-350
- Montagnino G, Tarantino A, Cesana B, Rossini G, Da Milano I, Arodi A, Elli A, Ponticelli C. Prognostic factors of long-term allograft survival in 632 CyA-treated recipients of a primary renal transplant. *Transplant Int.* 1997; 10: 268-275
- Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyo JM. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 930-935
- Morozumi K, Takeda A. Pathological diagnosis of renal allograft rejection. *Nippon Rinsho.* 2005; 63: 2030-2036

- Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chenk J, Whelton PK, He J. The prevalence of non-traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 9-17
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell P, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2326-2333
- National Kidney Foundation, 2008. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. URL: www.kidney.org/Professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p1_exec.htm (Zugriff am 05.09.2008)
- Neuhaus P, Pfitzmann R. Organtransplantation. In: Siewert J R, Hrsg. *Chirurgie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000: 780-797
- Nishioka T, Akiyama T, Nose K, Koike H. Organic and functional evaluation of atherosclerosis in renal transplant recipients. *Hinyokika Kyo.* 2007; 53: 681-686
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schumouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation.* 1997; 65: 757-758
- Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004; 109: III20-26
- Paul LC, Häyry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellström B. Diagnostic criteria für chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: joint proposal from the fourth alexis carrel conference on chronic rejection and accelerated arteriosclerosis in transplanted organs. *Transplant Proc.* 1993; 25: 2022-2023
- Paul LC. Chronic allograft nephropathy: An update. *Kidney Int.* 1999; 56: 783-793
- Paul LC, Tilney NL. Alloantigen-dependent events in chronic rejection. In: Tilney NL, Strom TB, Paul LC, eds. *Transplantation Biology: Cellular and Molecular Aspects.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 567
- Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney International.* 2002; 62: 1848-1854
- Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 565-573
- Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med.* 2003; 349: 115-124
- Randhawa P, Minervini M, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V, Demetris A. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation.* 2000; 69: 1352-1357
- Rao KV, Kasiske BL, Odlund MD, Ney AL, Andersen RC. Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation.* 1990; 49: 91-95
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of c-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 285: 2481-2485

- Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, Clark TG, Murphy MFG, Warlow P. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35: 2300-2305
- Santoro D, Bellinghieri G, Mallamace A, Savica V. Evolution of the classification of acute and chronic transplant rejection. *G Ital Nefrol*. 2005; 22: 65-70
- Schmidt P. Chronische Niereninsuffizienz. In: Schmidt P, Hrsg. *Nephrologie*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 1987: 180-327
- Shoskes DA, Cecka JM. Effect of delayed graft function on short- and long-term kidney graft survival. *Clin Tranpl*. 1997; 297-303
- Shoskes DA, Cecka JM. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Tranplantation*. 1998; 66: 1697-1701
- Sprenger-Klasen I. Nierentransplantation-Probleme bei Begutachtungen im Schwerbehinderten- und sozialen Entschädigungsrecht?. *MED SACH* 100. 2004; 6: 200-205
- Stec JJ, Silbershatz H, Tofler H, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, Massaro JM, Wilson PFW, Muller JE, D'Agostino RB. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring population. *Circulation*. 2000; 102: 1634-1638
- Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen – a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract*. 1985; 35: 565-569
- Storm B. Graft and patient survival after primary cadaver kidney transplantation. *Acta chir scan*. 1973; 437: 22-53
- Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 1996; 17: 1814-1820
- Szwarc I, Garrique V, Delmas S, Deleuze S, Chong G, Mourad G. Delayed graft function: a frequent but still unsolved problem in renal transplantation. *Nephrol Ther*. 2005; 1: 325-334
- Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1078-1084
- Takemoto S, Terasaki PI, Cecka JM, Cho YW, Gjertson DW. Survival of nationally shared, HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. *N Engl J Med*. 1992; 327: 834-839
- Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*. 1995; 333: 333-336
- Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S. Fit and match hypothesis for kidney transplantation. *Transplantation*. 1997; 62: 441-445
- Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, Takemoto S, Cho YW. Significance of the donor age effect on kidney transplants. *Clin Transplant*. 1997; 11: 366-372
- Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation*. 1994; 57: 1450-1454

- Tesi RJ, Elkhammas EA, Davies EA, Henry ML, Ferguson RM. Renal transplantation in older people. *Lancet*. 1994; 343: 461-464
- Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, Raftery MJ, Yaqoob MM. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 502-507
- Vayá A, Mira Y, Martínez M, Villa P, Ferrando F, Estellés A, Corella D, Aznar J. Biological risk factors for deep vein thrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2002; 26: 41-53
- Viklicky O, Kvasnicka J, Teplan V, Vitko S. Atherogenesis markers in patients with chronic rejection of renal allografts. *Ann Transplant*. 2001; 6: 16-18
- Vivas CA, O'Donovan RM, Jordan ML, Hickey DP, Hrebinko R, Shapiro R, Starzl TE, Hakala TR. Cadaveric renal transplantation using kidneys from donors greater than 60 years old. *Clin Transplant*. 1992; 6: 77-80
- Voiculescu A, Schlieper G, Hetzel GR, Hollenbeck M, Ivens K, Willers R, Sandmann W, Grabensee B: Kidney transplantation in the elderly: Age-matching as compared to HLA-matching: a single center experience. *Transplantation*. 2002; 73: 1356-1359
- Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984; 311: 501-505
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1725-1730
- Wuthrich RP. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10: 409-414
- Wuthrich RP, Cicvara-Muzar S, Booy C, Maly FE. Heterozygosity for the factor V Leiden (G1691A) mutation predisposes renal transplant recipients to thrombotic complications and graft loss. *Transplantation*. 2001; 72: 549-550

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Rainer Woitas danke ich für die Möglichkeit zur Bearbeitung der Thematik, für die Überlassung der Daten der transplantierten Patienten sowie für die umsichtige Betreuung während des gesamten Zeitraumes.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Uwe Pöge für die Hilfestellung bei der Erfassung der Patientendaten und für die Mithilfe bei der Interpretation und Analyse der Daten. Die kritische Durchsicht meiner Arbeit, die äußerst kompetenten Hinweise und seine unermüdliche Geduld trugen maßgeblich zum Gelingen der Arbeit bei.

Ein weiterer Dank gilt dem Team der Transplantations-Nachsorgeambulanz, Frau Doris Ehlert und Frau Lilly Rempel, für die freundliche Unterstützung bei der Erhebung der Patientendaten und die Mitbenutzung der Büroräumlichkeiten. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Hans-Jörg Hertfelder sowie den Mitarbeitern des Gerinnungslabors für die Bestimmung und Bereitstellung der Fibrinogenwerte bedanken.

Zuletzt geht ein herzlicher Dank an meinen Ehemann Mark für seine motivierenden und bestärkenden Worte sowie an meine Eltern und meine Großmutter, die mit ihrer fortwährenden Unterstützung mein Medizinstudium und die Promotion ermöglicht haben.