

Aus der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie und dem *Institut für Medizinische Computerwissenschaften, Wien

Nierentransplantation bei geriatrischen Patienten – Vorläufige Ergebnisse

M. Bodingbauer, Susanne Rasoul-Rockenschaub, W. Gall*, F. Langer, R. Asari, H. Pokorny, E. Sporn, Gabriela Berlakovich, R. Steininger und F. Mühlbacher

Schlüsselwörter: Nierentransplantation – geriatrischer Patient – Risiko-Evaluierung – Spenderalter.

Keywords: Renal transplantation – geriatric patient – risk factors – donor age.

Zusammenfassung: Grundlagen: Das Alter urämischer Patienten auf einer Nierentransplantationswarteliste verschiebt sich zusehends in höhere Altersgruppen. Der Anteil der über 65jährigen Empfänger auf der Wiener Warteliste erreichte 1995–1999 12,2%. Der Anteil der über 65jährigen Nierentransplantierten betrug im gleichen Zeitraum 15,6%. Mit Anfang 1999 startete Eurotransplant das „Eurotransplant Senior Program“ (ESP): Kadavernieren von Spendern ≥ 65 Jahre werden an Empfänger ≥ 65 Jahre in lokaler Allokation mit kurzer kalter Ischämiezeit (KIZ) vergeben.

Methodik: Im Zeitraum von 1. 1. 1999 bis 31. 12. 2000 wurden im Wiener Transplantationszentrum insgesamt 51 Organe bei Patienten ≥ 65 Jahre (Durchschnittsalter 68,6 Jahre) transplantiert. Verglichen wird die Gruppe der ≥ 65 jährigen, die im Rahmen des ESP eine Kadaverniere von einem Spender ≥ 65 Jahre erhalten haben ($n = 28$), mit der Gruppe von Nierenempfängern ≥ 65 Jahre, deren Organe aus dem „normalen“ Spenderpool über das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) vergeben wurden ($n = 23$).

Ergebnisse: Während eines durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraums von 18 Monaten sind im ESP 6 Patienten (21,4%) verstorben: 3 durch Sepsis und 3 an kardiorespiratorischen Komplikationen. In der ETKAS allozierten Gruppe ist ein Patient (4,3%) an einer CMV-Sepsis verstorben. Insgesamt wurden 4 Transplantat-Nephrektomien (7,4%) durchgeführt: drei wegen Gefäßthrombosen (davon $n = 1$ im ESP) und eine wegen einer Biopsieblutung. Die Inzidenz der primären Nichtfunktion (PNF) und verzögerten Transplantatfunktion (DGF) war in beiden Gruppen gleich.

Schlußfolgerungen: Die funktionellen Resultate bei älteren Nierentransplantierten sind in ESP und ETKAS über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten gleich. Die Immunsuppression mit Anti-Thymocyten-globulin-Induktionstherapie im ESP wurde aufgrund der infektionsbedingten Todesfälle kritisch überdacht und adaptiert. Der präoperativen Evaluierung kommt in der geriatrischen Medizin angesichts schwerwiegender kardiorespiratorischer Komplikationen eine wesentliche Bedeutung zu. Das ESP steigerte bislang die Anzahl der über 65jährigen Spender nicht.

(Acta Chir. Austriaca 2001; 33:294–296)

Kidney Transplantation in the Elderly – Preliminary Results

Summary: **Background:** The elderly are the fastest growing group within the end-stage renal disease (ERSD) population. Between 1995 and 1999 the percentage of kidney transplant recipi-

ents ≥ 65 years of age on the Vienna Kidney Waiting list was 12.2%. At the beginning of 1999 Eurotransplant started the „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) allocating kidneys from cadaveric donors ≥ 65 a to local transplant recipients ≥ 65 a aiming at a short cold ischemia time.

Methods: From 1. 1. 1999 to 31. 12. 2000 51 organs have been transplanted to recipients ≥ 65 years of age. 28 kidney recipients were allocated by ESP compared to 23 recipients ≥ 65 a allocated via the Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) during the same time period.

Results: Within 2 years 7 patients died: 6 in the ESP group (21,4%) and 1 in the ETKAS group (4,3%). The cause of death was septicemia ($n = 3$ in the ESP group and $n = 1$ in the ETKAS group from CMV disease) and cardiorespiratory failure ($n = 3$ in the ESP group). Transplant nephrectomy was necessary in 4 cases (7,4%): 3 for vascular thromboses (one in the ESP group) and one for a biopsy bleeding. The incidence of primary non function (PNF) and delayed graft function (DGF) was similar in both groups.

Conclusions: This comparative study shows that graft function in ESP-allocation is equivalent to ETKAS for senior recipients on the short term (2 years). The ATG-(Anti-Human Thymocyte Immunoglobulin) induction therapy for the ESP ought to be reconsidered. The preoperative risk profile and perioperative care are of major concern in geriatric kidney transplantation in order to avoid cardiorespiratory and vascular complications. The ESP did not increase the use of senior donor kidneys.

Einleitung

Das Alter urämischer Patienten auf einer Nierentransplantationswarteliste verschiebt sich zusehends in höhere Altersgruppen. Dialysepatienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation haben eine durchschnittlich 5 Jahre niedrigere Lebenserwartung als gleichaltrige Transplantierte.

Die höhere Sterblichkeitsrate bei geriatrischen Patienten bedingt indirekt eine höhere Rate an Transplantatverlusten. Der Anteil an Organverlusten aus immunologischen Gründen ist in dieser Gruppe allerdings signifikant niedriger. Dieser Punkt wird allerdings in der Literatur immer wieder kontroversiell diskutiert und durch Lufft et al. erneut in Frage gestellt (2). In einem Punkt sind sich jedoch alle Autoren einig: ein Ausschluß dieser Personengruppe ist schon allein aus ethischen Gründen unmöglich.

Um der verkürzten Lebenserwartung von älteren Dialysepatienten Rechnung zu tragen, wurde von Eurotransplant (ET) das „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) 1999 ins Leben gerufen (8). Das ESP und erste vorläufige Ergebnisse sollen vorgestellt und diskutiert werden.

Das Eurotransplant Senior Program (ESP) sieht vor, daß Kadavernieren von Spendern ≥ 65 Jahren an Empfänger ≥ 65 Jahre vergeben werden. Vorrangiges Ziel ist, die Wartezeit zu verkürzen. Neben dem Alter müssen noch weitere Bedingungen erfüllt sein:

- erste Nierentransplantation,
- fehlende Präsensibilisierung durch lymphozytotoxische Antikörper (Panel Reactive Antibodies – PRA unter 5%),
- lokale Organallokation (zumeist dem Einzugsgebiet des Transplantationszentrums entsprechend) mit kurzer kalter Ischämiezeit (KIZ), um den Nachteil des höheren Spenderalters für das Transplantatüberleben zu kompensieren (1, 7). Aufgrund des kleineren Empfängerpools bedeutet das eine schlechtere Ge-

Korrespondenzanschrift: Dr. M. Bodingbauer, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien.

Fax: ++43/1/4 04 00-68 98

E-mail: martin.bodingbauer@akh-wien.ac.at

Tab. 1. Patientencharakteristika.

	ESP n = 28	ETKAS n = 23
Dialysezeit (Monate)	35,7 (8–72)	31,3 (4–73)
Empfänger Alter (Jahre)	68,6 ± 3,2	68,6 ± 3,4 n = 1 > 75 Jahre
Spender Alter (Jahre)	70,1 n = 6 mit 75 Jahren	43,9
präoperatives Risiko		
• gut	n = 4	n = 9
• mittel	n = 17	n = 12
• schlecht	n = 7	n = 2
MisMatch (A, B, DR)	3,8	2,7
KIZ (Stunden)	11,3 ± 6,2	17,6 ± 6,3

ESP = Eurotransplant Senior Program
 ETKAS = Eurotransplant Kidney Allocation System
 KIZ = Kalte Ischämiezeit

Tab. 2. Präoperatives Risikoscore.

	Punkte		Punkte
kardiovaskulär	2	rezidivierende Infektionen	2
kardial (Myokard)	2	Pulmonal	1
• maximaler kardialer Score	3		
		Diabetes mellitus	1
		Adipositas	1
peripher vaskulär	1		
zerebrovaskulär	1	gastrointestinal/hepatal	1

webskompatibilität (ausgedrückt durch das MisMatch-Ergebnis) zwischen Spender und Empfänger.

Patienten und Methoden

Von 1. 1. 1999 bis 31. 12. 2000 wurden 51 Patienten ≥ 65 Jahre nierentransplantiert.

Verglichen wird die Gruppe der ≥ 65jährigen Nierenempfänger, die im Rahmen des ESP transplantiert worden sind (n = 28),

mit jenen ≥ 65jährigen Nierenempfängern, denen das Organ über das „normale“ ETKAS vermittelt wurde (n = 23).

Einige der **Patientencharakteristika** wie präoperative Dauer der Nierenersatztherapie, Alter von Nierenempfängern und Organspendern, präoperativer Risikoscore, Gewebsverträglichkeit, kalte Ischämiezeit sind in Tab. 1 aufgelistet.

Das **präoperative Risiko** wurde nach einem Summenscore mit 0–2 als gut, 3–4 als mittel und mit ≥ 5 Punkten als schlecht eingestuft. Die Definition der Punktevergabe ist aus Tab. 2 ersichtlich.

Die **Nierentransplantationen** wurden alle im Rahmen des Wiener „Many Surgeons Model“ durchgeführt (5).

Die Patienten der ETKAS-Gruppe erhielten eine **Standard-Immunsuppression** mit Kortikosteroiden, Cyclosporin A (CyA) und Cellcept (Mycophenolat Mofetil-MMF). Die Patienten der ESP-Gruppe erhielten Kortikosteroide und MMF und im Anschluß an die Transplantation ein primär kalzineurininhibitorfreies immunsuppressives Protokoll mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG). Nach 5 bis maximal 8 Tagen wurde das ATG, in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Blutbild, durch Cyclosporin A (CyA) Medikation per os ersetzt. Der CyA-Talspiegel wurde in der ESP-Gruppe mit ATG-Induktionstherapie niedriger (100–150 ng/ml) gehalten als in der Vergleichsgruppe (200–250 ng/ml) (3).

Ergebnisse

Die Berechnung des 1-Jahres-**Transplantatüberleben** nach *Kaplan-Meier* ergab ein kumulatives Überleben von 76,5 % in der ESP-Gruppe bzw. 78 % in der ETKAS-Gruppe (n.s.) (Abb. 1). Für das Patientenüberleben betrug die Schätzung 76,5 % in der ESP und 92 % in der ETKAS-Gruppe (0,05 < p < 0,1). In der ESP-Gruppe, die einen deutlich höheren präoperativen Risikoscore als die ETKAS-Gruppe aufwies, sind bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 18 Monaten 6/28 Patienten (21,4 %) verstorben, 3 Patienten an einer Sepsis (10,7 %). Die anderen 3 Patienten verstarben an kardiorespiratorischen Komplikationen (kardiogener Schock und Pulmonalembolie). In der ETKAS-Gruppe ist 1/23 Patienten (4,3 %) an einer CMV-Sepsis verstorben.

Bei insgesamt 4/51 Patienten (7,8 %) wurde eine **Transplantat-Nephrektomie** durchgeführt: in drei Fällen wegen Gefäßthrombosen (davon n = 1 im ESP) und in einem Fall wegen einer nicht therapierbaren Biopsieblutung. Bis Ende des Jahres 2000 wurden 3 Patienten der ETKAS-Gruppe retransplantiert.

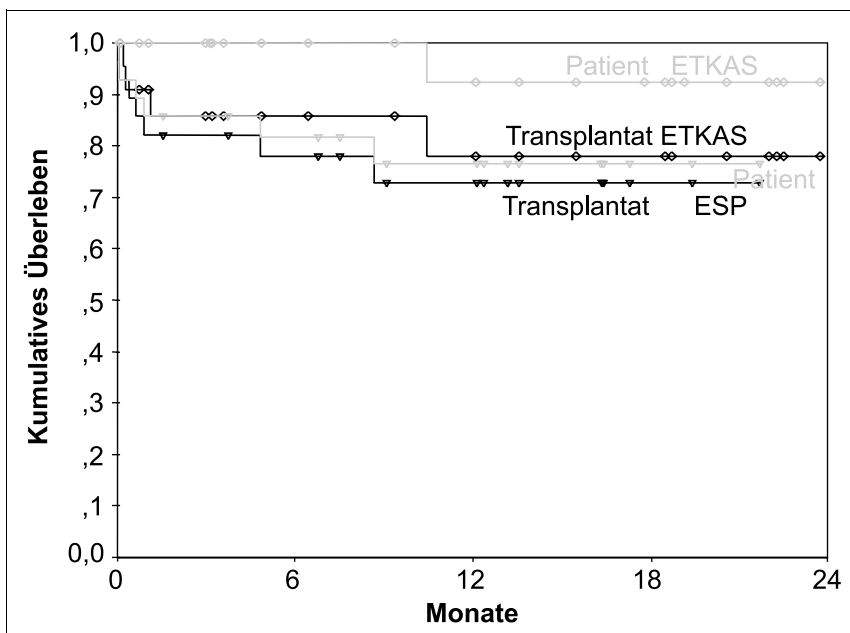


Abb. 1. Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier: Patientenüberleben nach Transplantatüberleben (nicht zensuriert nach Tod).
 ETKAS = Eurotransplant Kidney Allocation System
 ESP = Eurotransplant Senior Program

Tab. 3. Serumkreatininwerte während der Nachbeobachtungszeit.

Serumkreatinin	(mg/100 ml)	(mg/100 ml)
1. Monat	2,0 ± 0,8	1,5 ± 0,4
3. Monat	2,2 ± 1,6	1,7 ± 1,2
6. Monat	1,9 ± 0,9	1,3 ± 0,3
date last seen (31. 12. 00)	1,8 ± 0,4	1,7 ± 1,3

Trotz der schlechteren Gewebsverträglichkeit, die sich in der Summe der MisMatches in den HLA Loci A, B, DR widerspiegelt, war die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen in der ESP-Gruppe niedriger (15,3%) als in der ETKAS-Gruppe 31,8%. 5 der 7 Abstoßungsreaktionen in der ETKAS-Gruppe waren steroidresistent, keine in der ESP-Gruppe.

Die Inzidenz von **primärer Nichtfunktion (PNF) und verzögerter Transplantatfunktion** (Delayed Graft Function – gekennzeichnet durch eine zeitlich begrenzte postoperative Dialysepflicht) war mit 14,8% bzw. 13% und 55,5% bzw. 41% in beiden Gruppen gleich. In Tab. 3 sind die Serumkreatininwerte während des Nachbeobachtungszeitraums aufgeführt.

Zu Beginn des Jahres 1999 betrug die **Wartezeit** für Patienten ≥ 65 Jahre auf der Wiener Warteliste über 19 Monate. Die Patienten, welche in das ESP aufgenommen wurden, hatten eine durchschnittliche Wartezeit von 27,6 Monaten, die Wartezeit der ETKAS-Patienten betrug 19,3 Monate. 2 Jahre später betrug die Wartezeit der Patienten im ESP nur mehr 14,1 Monate, während sich die Wartezeit bei den ETKAS-Patienten nicht verändert hat. Der Anteil der ≥ 65jährigen Dialysepatienten auf der österreichischen Nierenwarteliste ist von Anfang 1999 bis Ende 2000 von 12,2% auf 9,4% gesunken. Wie aus Abb. 2 hervorgeht, konnte durch das ESP bislang die Anzahl der über 65jährigen Spender nicht gesteigert werden.

Diskussion

Daß Nierenempfänger auch durch die Transplantation eines älteren Organs einen signifikanten Vorteil haben, zeigen Ojo et al. (6). In dieser Studie werden drei Gruppen verglichen (das Alter spielte in dieser Betrachtung nur eine untergeordnete Rolle): chronische Dialysepatienten auf der Warteliste, Nierenempfänger von „marginalen“ (u. a. auch alten) Spendern und Nierenempfänger von „optimalen“ Spendern. Vor allem der Vergleich zwischen den Patienten der ersten und zweiten Gruppe zeigte eine durchschnittliche Lebenserwartungssteigerung von 5 Jahren (3 bis 10 Jahre abhängig von den Empfängercharakteristika). Der Autor spricht von einem signifikanten „survival benefit“ für die

Transplantierten. Im Vergleich zum Tod auf der Warteliste nimmt das relative Risiko (RR) für Dialysepatienten nach einer Nierentransplantation zu versterben im Lauf der Zeit ab. Das gilt sowohl für „optimale“ als auch für „marginale“ Spender. Verglichen mit dem Risiko auf der Warteliste ist das RR für einen Nierenempfänger, 30 Tage nach einer Transplantation zu versterben, 1,8 bei optimalen und 3,1 bei marginalen Spendern. Nach 122 bzw. 185 Tagen ist das RR bei idealen bzw. marginalen Spendern gleich 1. Nach einem Jahr fällt das RR bei idealen Spendern auf etwa 0,3 und bei marginalen Spendern auf etwa 0,75 ab.

Durch das ESP hat sich die durchschnittliche Wartezeit der älteren Nierenempfänger von 27,6 Monaten zu Beginn des Jahres 1999 auf 14,1 Monate Ende 2000 verkürzt.

Die funktionellen Ergebnisse bei älteren Empfängern sind in der ESP/ETKAS-Allokation über einen Beobachtungszeitraum von knapp 2 Jahren gleich.

Infektiöse Komplikationen bei geriatrischen Patienten nach Nierentransplantation sind auch in der Literatur immer wieder beschrieben worden (4). Die als primär kalzineurininhibitorfreies Protokoll gewählte ATG-Induktionstherapie (zur Vorbeugung der akuten CyA-assoziierten Nephrotoxizität und gleichzeitigen Verhinderung von akuten Frühabstoßungen) wurde aufgrund der infektionsbedingten Todesfälle aufgegeben und durch eine Anti-IL2-Rezeptor-Therapie mit Simulect einmalig präoperativ und am 4. postoperativen Tag ersetzt.

Zur Vermeidung infektiöser und insbesondere kardiorespiratorischer Komplikationen kommt der präoperativen Risikoevaluierung eine wesentliche Bedeutung zu: Keiner der Patienten mit letalen Komplikationen hatte ein Risikoscore < 4 und 71% der Verstorbenen hatten ein Risikoscore ≥ 6.

Auch vor Einführung des ESP wurden im Eurotransplantbereich selbstverständlich Nieren von Spendern ≥ 65 Jahre transplantiert. Bis dato konnte durch das ESP keine Steigerung der Spenderanzahl in höheren Altersgruppen erzielt werden. Nierenempfänger, die auf der ESP-Liste stehen, verbleiben gleichzeitig auf der „normalen“ ET-Warteliste und werden bei einem passenden Organangebot über das ETKAS vermittelt. Ob dies in Zukunft so beibehalten wird, müssen die Ergebnisse der kommenden Jahre zeigen, denn derzeit kommt dieser Umstand einer Bevorzugung der geriatrischen Altersgruppe gleich.

Dem ESP kommt in der Behandlung von Dialysepatienten in höheren Altersgruppen eine große Bedeutung zu. Es ermöglicht eine zeitgerechtere Therapie der terminalen Niereninsuffizienz durch Organtransplantation und trägt zur Verminderung des Risikos durch andere Formen der Nierenersatztherapie bei. Durch ein risikoadaptiertes perioperatives Management, unter besonderer Berücksichtigung infektiöser, kardiorespiratorischer und vaskulärer Komplikationen, sollte eine weitere Verbesserung der bisherigen Ergebnisse möglich werden.

Literatur

- (1) Degawa H, Nemoto T, Uchiyama M, Kozaki K, Sakurai E, Kubota K, Kozaki M, Nagao T: Effect of donor age on renal allograft survival. *Transplant Proc* 1998;30:3660–3661.
- (2) Lufft V, Kliem V, Tusch G, Dannenberg B, Brunkhorst R: Renal transplantation in older adults: is graft survival affected by age? A case control study. *Transplantation* 2000;69:790–794.
- (3) Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, Leichtman A, Kaplan B: Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:885–889.
- (4) Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M, Mulgaonkar S, Vaghela M, Kaplan B: Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation* 1999;68:1496–1502.
- (5) Mühlbacher F, Bodingbauer M, Asari R, Rasoul-Rockenschaub Susanne, Wamser P, Berlakovich Gabriele, Steininger R: Renal Transplantation in a Many-Surgeons Model. *Acta Chir Austriaca* 2001;33:5–7.
- (6) Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589–597.
- (7) Roodnat JJ, Zietse R, Mulder PG, Rischen-Vos J, Van Gelder T, Ijzermans JN, Weimar W: The impact of donor age on renal graft survival. *Transplant Proc* 2000;32:136–138.
- (8) 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.

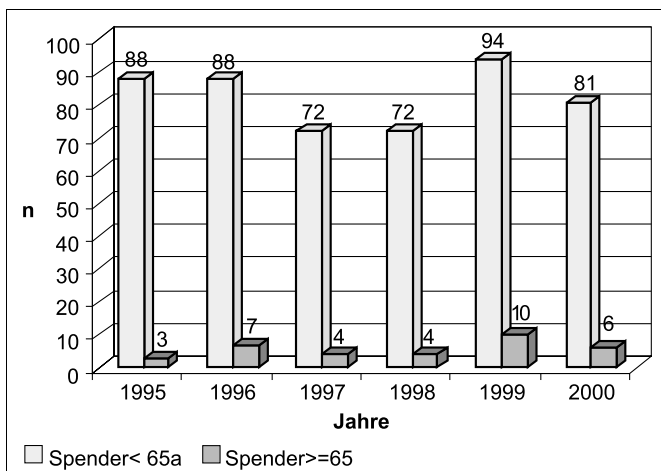


Abb. 2. Spenderaufkommen in Wien: Anteil der ≥ 65jährigen Spender zur Gesamtzahl der Spender.