

Urologische Nachsorge und Entwicklung von Malignomen nach Nierentransplantation

Mehr als 60 Jahre nach der ersten erfolgreichen Nierentransplantation (NTX), die unter der Beteiligung von J. Murray (Chirurg), P. Merrill (Nephrologe) und H. Harrison (Urologe) in Boston im Jahre 1954 durchgeführt wurde, sind in Deutschland seit dem Beginn der NTX im Jahre 1963 über 78.000 Nieren transplantiert worden. Von den ca. 65.000 Dialysepatienten stehen über 8000 auf der Warteliste für eine NTX. Jährlich erfolgen über 2000 Nierentransplantationen von verstorbenen (ca. 70%) oder lebenden Nierenspendern (ca. 30%, [18]). Aktuell befinden sich ca. 20.000 Nierentransplantatempfänger in der Nachsorge nach NTX [13]. Dabei beinhaltet die urologische Nachsorge nach NTX mehrere Aspekte. Einerseits muss die Harntransport- und Blasenentleerungsfunktion kontrolliert und ggf. medikamentös oder operativ optimiert werden. Ein großer Bereich umfasst die Diagnostik und Therapie rezidivierender Harnwegsinfekte (rHWI). Andererseits müssen urologische Malignome ausgeschlossen werden. Mit zunehmend höherem Alter der Empfänger bei NTX aber auch mit ansteigender Funktionsdauer der Transplantate und damit einem vermehrten Altern der Transplantate mit dem Empfänger wird die urologische Nachsorge weiter an Bedeutung gewinnen, um eine gute Langzeitfunktion und ein Langzeitüberleben nach NTX zu ermöglichen.

Die Nachsorge nach Nierentransplantation soll die Gesundheit des Transplantatempfängers verbessern, die Funktion des

Transplantats sichern und eine optimale Rehabilitation ermöglichen. Meist erfolgt die Leitung der Nachsorge in den NTX-Zentren oder bei den niedergelassenen Nephrologen.

» Leitlinien für die urologische Nachsorge nach NTX fehlen

Leitlinien für die urologische Nachsorge fehlen, obwohl die urologischen Erkrankungen bzw. funktionellen Störungen nach NTX einen Großteil der Posttransplantationsmorbidity ausmachen. Leitlinien für die Nachsorge nach NTX legen den Schwerpunkt auf die Immunsuppression, das Erkennen und Behandeln von Nebenwirkungen der Medikation und insbesondere internistischer Komorbiditäten [22, 23, 45]. Ein weiterer Schwerpunkt ist der Ausschluss einer Tumorerkrankung nach NTX. Funktionelle urologische Aspekte bleiben in den Leitlinien gänzlich unberücksichtigt. Bezüglich HWI nach NTX gibt es lediglich in den KDIGO-Leitlinien („kidney disease/improving global outcomes“) Prophylaxe- und Therapiehinweise [45].

Funktionelle Aspekte des Harntransports und der Blasenentleerung nach NTX

Die meisten Nierentransplantatempfänger sind vor der NTX oligoanurisch. Eine Aussage über die Blasenfunktion nach NTX ist somit eingeschränkt bzw. unmöglich. Die Diagnose einer Blasenfunktionsstörung bei Patienten vor NTX durch eine Uroflowmetrie oder eine z. T. invasive Diagnostik (z. B. Urodynamik) ist nicht

durchführbar, aus diesem Grund ist laut Leitlinien nur dann eine Prä-NTX-Diagnostik indiziert, wenn ein abnormaler Harntrakt oder eine Blasenentleerungsstörung bekannt ist (z. B. BPH, Ileumconduit, Neoblase, neurogene Blasenentleerungsstörung [22]).

Eine Uroflowmetrie ist nur dann sinnvoll, wenn eine ausreichende Diurese vorliegt. Ist die Blase jedoch defunktionalisiert (<300 ml Urinausscheidung/24 h), ist eine Blasenfunktionsdiagnostik vor der NTX nicht sinnvoll [69]. Um Risikopatienten für die Entwicklung von Blasenentleerungsstörungen nach NTX zu identifizieren, reicht eine vorherige Evaluation mittels Fragebögen [“International Prostate Symptom Scores“ (IPSS) + „overactive bladder questionnaire“, [20, 59]]. Nach einer Nierentransplantation restituiert bzw. adaptiert sich mit zunehmender Diuresemenge die Blasenkapazität und -funktion auch bei vormals oligoanurischen Patienten meist innerhalb der ersten 6–12 Monate nach Transplantation zügig und ausreichend. Die Harnblasenkapazität zu Beginn der Transplantation hat dabei keinen Einfluss auf postoperative Komplikationen, HWI und das Transplantatüberleben [14, 59]. Eine besondere Situation liegt dagegen bei seltenen sog. „echten“ Schrumpfblassen vor, bei denen durch bindegewebige und narbige Veränderungen der Blasenwand infolge von chronischen Entzündungen keine Rehabilitation der Blase möglich ist.

Eine nicht durch Infektion bedingte Dysurie nach Nierentransplantation ist häufig kombiniert mit einer Pollakisurie und Nykturie, die keine Korrelation zur Flüssigkeitszufuhr zum Geschlecht oder zum Alter der Empfänger zeigt. Meist tritt

eine Besserung mit zunehmender Zeit nach NTX ein, eine intermittierende Unterstützung in der Initialphase nach NTX kann mit Muskarinrezeptorantagonisten erfolgen [62, 70].

» Eine häufige Ursache postoperativer Miktionsstörungen nach NTX bei Männern ist das BPS

Eine häufige Ursache postoperativer Miktionsstörungen bei Männern ist das benigne Prostatasyndrom (BPS). Gerade bei diesen Patienten, die nach der NTX eine Obstruktion entwickeln, ist wegen der Oligoanurie vor der Transplantation kaum eine Diagnose möglich [61]. Diese wird – in Abhängigkeit vom Alter – bei ca. 10% der transplantierten Männer nach der NTX klinisch relevant, 10% entwickeln im weiteren Verlauf einen Harnverhalt [39]. Die medikamentösen und operativen Therapieoptionen entsprechen denen der nicht transplantierten Männer. Desobstruktive Eingriffe vor der Transplantation sind insbesondere bei oligoanurischen Patienten mit hohen Komplikationsraten verbunden. Gegebenenfalls kann zur Sicherung des Harnabflusses aus der Blase bereits bei der Transplantation eine suprapubische Fistel (SPF) eingelegt werden. Eine Operation der Prostata sollte frühestens ca. 4 Wochen nach Transplantation bei stabilisierter Nierenfunktion erfolgen.

Aufgabe der urologischen Nachsorge nach NTX ist es weiterhin, Harnabflussstörungen (z. B. Transplantatharnleiterstrikturen) zu erkennen, was meist sonographisch bzw. mit retrogradem Uretrogramm (ggf. mittels MR-Urographie) erfolgen kann. Multiple Therapieoptionen stehen zur Verfügung, diese reichen von der Insertion eines Stents in der akuten Situation bzw. bei nicht operablen Patienten über eine Harnleiterbougieung/Schlitzung oder Harnleiterneuimplantation bis hin zur Dünndarminterposition oder Anlage einer alloplastischen „Ersatzharnleiters“ (Detour®-Prothese, [31]). Im Notfall kann zur Entlastung der Transplantatnieren auch eine perkutane Pyelostomie angelegt werden (meist liegt das Nierenbecken des Transplantats gut punktabel ventral).

Harnwegsinfekte nach Nierentransplantation

HWI treten nach Nierentransplantationen mit einer kumulativen Inzidenz nach 3 Jahren bei >50% der Patienten auf [1]. Inwieweit HWI das Risiko für einen Transplantatverlust erhöhen, wird kontrovers diskutiert [1, 32]. Prinzipiell besteht jedoch das Risiko der Entwicklung einer Urosepsis als Folge einer HWI nach NTX mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko unter der Immunsuppression [32, 45]. Prophylaxe- und Therapiehinweise in den Leitlinien finden sich lediglich in einer Publikation [45]. Dabei wird eine unmittelbar an die NTX anschließende Langzeitprophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (bzw. bei Unverträglichkeit mit Nitrofurantoin) empfohlen. Eine Langzeitprophylaxe mit Ciprofloxacin birgt das erhöhte Risiko einer Pneumozystis-carinii-Pneumonie (PCP). Enterokokken und *Escherichia coli* sind die häufigsten Keime bei einer HWI nach NTX. Häufig betroffen ist das weibliche Geschlecht, Risikofaktoren sind Komorbiditäten, rHWI vor der Transplantation sowie akute Rejektionen und Harntransportstörungen [32]. Die Diagnostik der HWI nach NTX erfolgt wie in der Nicht-Transplantatpopulation. Eine Urinkultur sollte jedoch immer angelegt werden, um eine antibiotische Therapie ggf. erregergerecht zu adaptieren. Eine Untersuchung des Urins auf BK-Virus (humanes Polyomavirus 1) sollte ebenfalls Bestandteil der Diagnostik rHWI sein. Die Therapie richtet sich nach dem gefundenen Keim und sollte ca. 10–14 Tage lang erfolgen. Bei einer Transplantatpyelonephritis sollte eine mindestens 14-tägige i.v.-Antibiose durchgeführt werden [45]. Bei Pilzinfektion ist immer eine langfristige antimykotische Therapie indiziert.

Postrenale Ursachen wie Obstruktion, Steine und Restharnbildung sollten ausgeschlossen werden, ebenso ein vesikoureteraler Reflux [22]. Liegt ein vesikoureteraler Reflux mit rHWI vor, so konnten Dinckan et al. [19] zeigen, dass eine Reoperation (Anastomose mit nativem Ureter oder TX-Ureterneuimplantation) die Anzahl der HWI signifikant um bis zu 75% reduzieren kann. Andere operative Maßnahmen wie die Entfernung der Eigen-

nieren oder Entfernung von Zystennieren bei ADPKD („autosomal dominant polycystic kidney disease“) stellen lediglich eine „letzte Option“ dar und sind – abgesehen bei nachgewiesener Ursache als Infektionsquelle – nicht routinemäßiger Bestandteil der urologischen Therapie rHWI nach NTX [22].

Im Gegensatz zu einer asymptomatischen Candidurie, bei der eine antimykotische Medikation immer indiziert ist, ist eine asymptomatische Bakteriurie nicht zwingend therapiebedürftig. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine antibiotische Therapie asymptomatischer HWI nach NTX keine verbesserte Ausheilungsrate aufweist und eher zur Resistenzentwicklung führt, auf deren Boden es dann zur Entwicklung symptomatischer HWI kommen kann [25, 34].

Neben der auch nach NTX üblichen Prophylaxe bei rHWI (Urin-pH-Einstellung, Genitalhygiene nach Miktion, vaginale Östrogenisierung, Steigerung der Urinausscheidung, Impfung) ist eine Langzeitprophylaxe über 6–9 Monate ebenfalls Bestandteil des Therapiekonzepts [33]. Von Pagonas et al. [54] wurde über eine erfolgreiche Langzeitprophylaxe mit Preiselbeersaft/Methionin nach NTX berichtet. Ob, wie bei rHWI in der Nicht-Transplantatpopulation beschrieben, eine Mannose- einer Nitrofurantoin-Langzeitprophylaxe auch bei Nierentransplantierten gleich kommt [47], ist bisher nicht beschrieben; positive Einzelfallberichte liegen vor (persönliche Mitteilungen).

Malignome nach Nierentransplantation

Mit einer Inzidenz von bis zu 30% sind maligne Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulär bedingtem Tod von Nierenempfängern [3, 4, 9, 16, 41, 55]. In einigen Publikationen mit einem hohen Anteil infektbedingter Mortalität rangieren Malignome nach NTX an 3. Stelle. Nimmt man die Gesamtheit aller urologischen Malignome nach NTX, sind diese die häufigsten bzw. zweithäufigsten Tumoren nach NTX.

Tumoren nach NTX entstehen entweder de novo, als Rezidiv oder werden in seltenen Fällen durch das Transplantat übertragen. Die Inzidenz einer Tu-

Hier steht eine Anzeige.



morentstehung nach NTX liegt zwischen 6 und 18%, das Risiko ist je nach Tumorart bis zu 100-mal höher für NTX-Empfänger im Vergleich zur Normalpopulation und kumuliert mit der Zeit ([41, 63], **Abb. 1**, **Tab. 1**).

Die Ursachen und begünstigenden Faktoren sind multipel. Einflüsse der Immunsuppression auf das körpereigene Abwehrsystem gegenüber Tumorzellen aber auch direkte DNA-Schäden bzw. eine verminderte DNA-Reparaturkapazität unter Immunsuppression werden ebenso wie z. B. virale Infektionen für die erhöhte Tumorzinzidenz verantwortlich gemacht [35, 41]. Ob die Art und Intensität der Immunsuppression eine Rolle spielt wird diskutiert [5]. In Bezug auf die Entstehung von Epstein-Barr-Virus-assoziierten Posttransplantationslymphomen (PTLD) wird eine Anti-T-Zell-Therapie (Muronomab/Antilymphozytenserum) als Risikofaktor gesehen, zudem steht Thymoglobulin in Verdacht, die Entstehung von PTLD zu begünstigen [57]. Andere Faktoren sind höheres Empfängeralter und männliches Geschlecht [41]. Als Ursache wird zudem diskutiert, dass die Urämie bei Dialysepatienten durch immunsuppressive Effekte eine Tumorentstehung begünstigt. Ma et al. [48] fanden zudem ein erhöhtes Risiko einer malignombedingten Mortalität bei Empfängern von Nieren mit erweiterten Spenderkriterien. Hier ist jedoch ein erhöhtes Empfängeralter und eine längere Zeit an der Dialyse am ehesten die Ursache. Interessanterweise scheint eine Karzinomvorgeschichte weder das Risiko an einem Karzinomrezidiv noch an einem Zweitumor nach NTX zu versterben zu erhöhen [64].

Neben vielen unizentrischen Studien [3, 5, 44, 50], mitunter auch mit großer Fallzahl, belegen Registerstudien verschiedener Länder eine erhöhte Malignominzidenz nach NTX (**Tab. 1**, [2, 8, 41, 63]). Registerdaten aus Australien sowie die CTS-Daten („collaborative transplant study“) zeigen eine 3- bis 5fach erhöhte Inzidenz von De-novo-Malignomen nach NTX (<http://www.ctstransplant.org>, [4, 8, 16]). Die urologische Untersuchung zum Ausschluss von urologischen Malignomen nach NTX wird jedoch in den Leitlinien nur z. T. angesprochen. Je nach Leitlinie wird explizit der Ausschluss von

Urologe 2015 · 54:1393–1401 DOI 10.1007/s00120-015-3910-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Giessing

Urologische Nachsorge und Entwicklung von Malignomen nach Nierentransplantation

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Anzahl an Patienten mit einem funktionierenden Nierentransplantat steigt, ebenso steigt die Transplantat- und Empfängerüberlebensdauer. Die Sicherstellung der Urinableitung nach Nierentransplantation (NTX) sowie das Erkennen und die Behandlung urologischer benigner und maligner Erkrankungen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass urologische Neoplasien zu den häufigsten malignen Erkrankungen nach NTX zählen, ist eine intensive urologische Nachsorge Bestandteil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nach NTX.

Empfehlungen. Die Nachsorge nach NTX muss die Sicherstellung des Harnabflusses zum Ziel haben und Harnleiterstrikturen, relevanten Reflux sowie eine Blasenentleerungsstörung [z. B. neurogene Ursache, benigne Prostatahyperplasie (BPH) etc.] ausschließen oder einer Therapie zuzuführen. Harnwegsinfekte (HWI) können bei Transplantatempfängern lebensbedrohlich sein und müssen erregergerecht konsequent langfristig behan-

delt werden. Eine Prophylaxe ist bei symptomatischen rezidivierenden HWI ebenso sinnvoll wie eine sich unmittelbar an die Transplantation anschließende Langzeit-HWI-Prophylaxe über mindestens 6 Monate. Asymptomatische Bakteriurien sind nicht zwingend behandlungsbedürftig. Urologische Malignome wie das Nierenzellkarzinom der Eigennieren, das Urothel- und Peniskarzinom treten vermehrt nach NTX auf, Hodentumoren und Prostatakarcinome haben keine erhöhte Inzidenz. Die operativen bzw. medikamentösen Behandlungsoptionen urologischer Karzinome unterscheiden sich nicht von der Normalpopulation. Ob und wie die Immunsuppression umgestellt oder adaptiert werden muss entscheidet sich auf Grundlage der individuellen Empfängersituation.

Schlüsselwörter

Malignom · Harnwegsinfekt · Harnleiterstriktur · Blasenentleerungsstörung · Immunsuppression

Urological follow-up and development of cancer after renal transplantation

Abstract

Background. The number of renal transplant recipients is rising, as well as graft and recipient survival. The mainstay of urological follow-up is to ensure urine transport and voiding function; also, the diagnosis and treatment of urological malignancies following renal transplant is growing in importance. As urological malignancies are one of the three most common tumors following renal transplantation (RT), meticulous and regular urological evaluation is a central part of follow-up care after RT.

Recommendations. Urological evaluation following RT must ensure correct urine transport and voiding function. Transplant ureter strictures, relevant ureteral reflux and voiding dysfunction (e.g., neurologic dysfunction, benign prostate hyperplasia) must be excluded or treated. Urinary tract infection (UTI), which can be life threatening in the immunosuppressed transplant recipient, must be diagnosed and treated consequently and for an

adequate period of time. Prophylaxis of UTIs is indicated in patients with recurrent symptomatic UTI as well as in the initial 6 months following renal transplantation. Asymptomatic bacteriuria must not necessarily be treated. The incidence of urological malignancies like renal cell carcinoma, urothelial cancer of the bladder, and penile carcinoma is increased following RT, while the incidence of prostate and testis cancer is the same as in the nontransplant population. Surgical and nonsurgical treatment options do not differ from the normal population. Adaptation, cessation, or switching of the immunosuppressive regimen in case of urologic malignancy must be decided on the individual recipient basis.

Keywords

Neoplasms · Urinary tract infection · Urethral stricture · Urinary bladder dysfunction · Immunosuppression

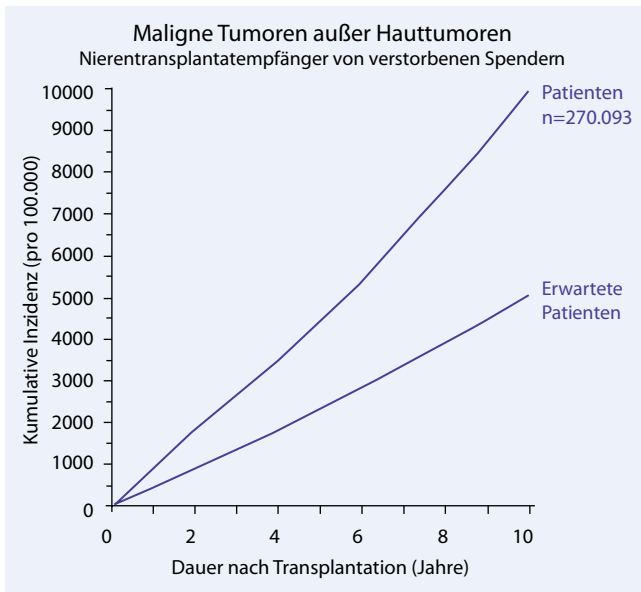


Abb. 1 ◀ Entstehung von malignen Tumoren (außer Hauttumoren) bei Nierentransplantatempfängern von verstorbenen Spendern. Die Inzidenz ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht und kumuliert mit der Zeit. (Quelle: Süsal C., Opelz G., Collaborative Transplant Study, CTS)

Prostata- und Nierenzellkarzinomen genannt [45] oder aber lediglich eine generelle urologische Untersuchung [22].

Übertragung von Tumoren durch NTX

Das Risiko einer Tumortransmission wird insgesamt mit 0,2–0,3% angegeben [38]. Erste Studien zur Übertragung von Tumoren mit dem Transplantat beruhen auf Untersuchungen aus dem Israel-Penn-Tumorregister. Dabei fanden sich Tumorübertragungsraten insbesondere für das Chorionkarzinom, Melanom und Nierenzellkarzinom von weit >60% [10]. Das Risiko für die Übertragung von ZNS-Tumoren insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren („High-grade-Tumor“, ventrikuloperitonealer Shunt, Zustand nach Kraniotomie) lag in den frühen Studien bei bis zu 50% [12].

» Das Übertragungsrisiko von Tumoren der Spender durch eine NTX ist gering

Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass das Übertragungsrisiko von Tumoren der Spender durch eine NTX äußerst gering ist. Warrens et al. [65] fanden bei 139 Nierentransplantatempfängern von Donoren mit primär intrazerebralen Tumoren keine Tumortransmission und kein erhöhtes Übertragungsri-

siko bei Zustand nach Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts. Das „National Register of Neoplastic Donors“ aus Italien, eine Datenbank über alle Donoren mit einer Tumorgeschichte oder Tumoren bei Nierenspende und deren Empfänger, konnte ebenfalls kein erhöhtes Übertragungsrisiko nach NTX von tumortragenden Donoren feststellen [29]. Kauffman et al. [43] fanden bei Transplantation von mehr als 2500 Organen von Donoren mit einer Tumorgeschichte lediglich einmal die Übertragung eines Glioblastoma multiforme an einen Nierentransplantatempfänger. Insgesamt scheint das Risiko einer Tumorübertragung des Spenders durch eine NTX geringer zu sein als die zu Beginn erwähnte Größenordnung. Die Akzeptanz von Nieren dieser vermeintlichen Risikodonoren sollte den Wartelistenpatienten nicht vorenthalten werden, da nachweislich der Zugewinn an Lebensjahren nach NTX dieser Spendernieren das Transmissionsrisiko bei Weitem überwiegt [17]. Melanome und Mammakarzinome in der Vorgeschichte von Donoren sollten jedoch aufgrund der nicht zu kalkulierenden hohen Rezidivrate ein Ausschlusskriterium bleiben. Dies findet auch Niederschlag in den internationalen Leitlinien [22].

Letztlich muss das Risiko einer Tumorübertragung auch immer gegenüber einer längeren Lebenserwartung und besseren Lebensqualität im Vergleich zum Verbleib an der Dialyse abgewogen werden. Mög-

Tab. 1 Relatives Risiko einer Tumorentstehung nach Nierentransplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung [2, 4, 5, 7, 8, 36, 41, 45, 63]

Tumor nach NTX	RR (%)
Hauttumoren	25–80
Lymphome	10–50
Gastrointestinal	10–45
Lunge	2–4
Brust	3–10
Urologische Tumoren	
Eigenniere	10–15
Blase	3–7
Penis	1–18
Prostata	1–2
Hoden	1–2
RR relatives Risiko.	

licherweise ist die Etablierung einer speziellen Warteliste sinnvoll, bei der Patienten über ein ggf. erhöhtes Tumortransmissionsrisiko informiert werden, wenn sie eine NTX von tumortragenden Donoren bzw. Donoren mit Tumoren in der Vorgeschichte akzeptieren. Dies wird z. B. so in Italien mit gutem Erfolg praktiziert.

Übertragungsrisiko urologischer Tumoren

Das Risiko des Vorliegens eines (inzidentellen) *Prostatakarzinoms* bei Donoren liegt bei 3,0–18,5% [21]. Bei zunehmenden Donoralter ist in Zukunft sogar von einer höheren Rate auszugehen. Trotzdem ist in der Literatur nur ein einziger Fall einer Prostatakarzinomtransmission bei einem Herztransplantatempfänger beschrieben, wobei der Donor ein lymphknotenpositives Prostatakarzinom mit einem prostataspezifischen Antigen (PSA) >150 ng/ml aufwies. In der aktuellen Literatur liegen mittlerweile Berichte von >40 Nierentransplantationen von Donoren mit bekanntem Prostatakarzinom vor, ohne dass in der Nachsorge eine Transmission des Tumors beobachtet wurde [21]. Somit ist von einem äußerst geringen Übertragungsrisiko von <0,01% auszugehen. Dies könnte noch dadurch reduziert werden, wenn Nieren von prostatakarzinomtragenden Spendern an weibliche Empfänger höheren Alters transplantiert werden, da hier der Testosteronspiegel unter dem

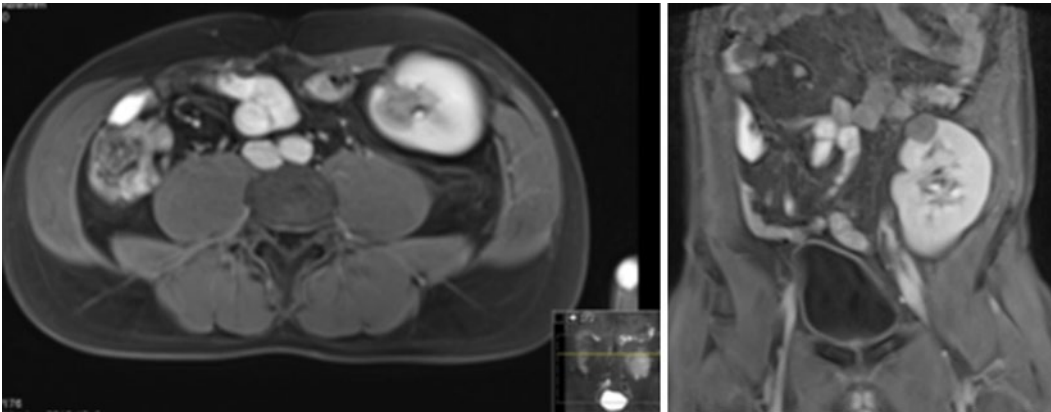


Abb. 2 ◀ CT eines Nierenzellkarzinoms in der Transplantatniere



Abb. 3 ◀ Operativer Situs einer Tumorresektion aus der Transplantatniere

bei Männern als Kastrationsniveau angesehenen Niveau liegt.

Das Risiko einer Übertragung eines *Nierenzellkarzinoms* ist ebenfalls gering. Initiale Erfahrungen mit der Transplantation von nierentumortragenden Organen nach kompletter „Back-table-Resektion“ dieser Tumoren haben gezeigt, dass eine Tumortransmission annähernd ausgeschlossen ist [11, 58]. Dies hat dazu geführt, dass Nierenzellkarzinomtragende Spendernieren nach R0-Resektion des Tumors vermehrt erfolgreich transplantiert wurden [52] und hat auch Einzug in die Leitlinien gefunden, bei der die Akzeptanz tumortragender Spendernieren optioniert ist, sofern diese Tumoren vollständig entfernt werden können [22]. Zudem existieren Publikationen über die erfolgreiche NTX von Donornieren, bei denen bei Vorliegen eines kleinen, eigentlich nierenerhaltend zu operierenden Nierenzellkarzinoms auf Wunsch des Patienten eine radikale Nephrektomie erfolgte und im Einverständnis mit diesem Patienten und dem Empfänger diese Nie-

ren nach Exzision des Tumors in Form einer „ungerichteten Lebendnierenspende“ transplantiert wurden [36, 53]. Zieht man in Betracht, dass aktuell noch >50% der Nieren auch bei kleinen Tumoren nephrektomiert werden, so wäre dies durchaus eine Option zur Erweiterung des Spenderpools, wobei die ethische Situation einer nicht beeinflussenden Aufklärung dieser Nierentumorpatienten sicher eine äußerst schwierige Situation darstellt.

Publikationen zur Übertragung eines *Urothelkarzinoms* mit der Spenderniere sind äußerst selten [28]. Während schon die oben erwähnte „ungerichtete Lebendnierenspende“ bei lokal resektablen Nierenzellkarzinomen ethisch problematisch erscheint, wurde bei leitliniengerechter Nephroureterektomie bei einem Urothelkarzinom des Harnleiters eine Akzeptanz dieser Nieren zur Transplantation nach R0-Resektion eines distalen Uretertumors ebenfalls beschrieben [51]. 5 Jahre nach NTX nach distaler Ureterresektion des tumortragenden Teils fand sich lediglich bei einem von 8 Patienten ein lo-

kal zu therapierendes Tumorrezidiv. Bei Verwendung von Spendernieren nach Tumorresektion der Niere bzw. des (distalen) Harnleiters ist eine exzellente urologische Fachkompetenz und vorherige Aufklärung des potenziellen Transplantatempfängers über alle Risiken von größter Bedeutung.

Urologische Rezidivtumoren

Die Datenlage zum Risiko einer Rezidivtumorentwicklung nach kurativer Therapie eines urologischen Tumors vor NTX ist nicht eindeutig. Die einzelnen Studien zählen die spezifischen urologischen Tumoren nicht auf bzw. fehlt ein Vergleich mit der Inzidenz bei der Normalpopulation. In Bezug auf die Gesamtheit der Rezidivmalignome nach NTX bestehen bei den aktuellen Studien der letzten 2 Jahre unterschiedliche Aussagen. Während Viecelli et al. [64] eine Gesamtrezidivrate primärer Tumoren von <5% bei Nierentransplantatempfängern fanden und somit im Vergleich zur Nicht-Transplantatpopulation kein erhöhtes Risiko, beschreiben Farruiga et al. [27] eine Inzidenz von 17,6%.

Das in den meisten Studien, Registerdaten und Metaanalysen gefundene geringe Risiko einer Rezidiventwicklung nach NTX hat dazu geführt, dass im Gegensatz zu den EAU-Leitlinien („European Association of Urology“) einige andere nationale und internationale Leitlinien nach kurativer Behandlung bestimmter Tumoren keine Wartezeit fordern. Aus dem Bereich der urologischen Tumoren sind dies das Prostatakarzinom, das (kleine) solitäre Nierenzellkarzinom bzw. das oberflächliche Urothelkarzinom [6].

Urologische De-novo-Malignome nach NTX

Innerhalb der Gruppe urologischer Malignome ist das Risiko für die Entstehung von Blasen Tumoren ca. 3fach erhöht, hingegen für Nierentumoren mehr als 15fach [4, 7, 16]. Das Risiko der Entwicklung eines *Prostatakarzinoms* ist weder an der Dialyse noch nach NTX erhöht. Die in einigen Studien (insbesondere Registerstudien) beschriebene erhöhte Inzidenz ist am ehesten auf ein intensiveres Tumorscreening im Vergleich zur Normalpopulation zurückzuführen. Für die Einordnung der Aussagekraft des PSA-Wertes (prostataspezifisches Antigen) bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist erwähnenswert, dass zwar das Gesamt-PSA gleich ist wie bei Nicht-Dialysepatienten (unabhängig davon, ob eine Hämo- oder Peritonealdialyse erfolgt [67]), das freie PSA an Dialyse jedoch um 20–40% erhöht sein kann [40].

Nach NTX ist der PSA-Wert in seiner Bedeutung dem der Nicht-Transplantatempfängerpopulation gleichwertig, eine Beeinflussung durch die Immunsuppression besteht nicht [7]. Ebenso unterscheidet sich die Behandlung eines Prostatakarzinoms nach NTX nicht von der Normalpopulation. Die radikale Prostatektomie (offen suprapubisch, evtl. perineal oder minimal-invasiv) wird ebenso erfolgreich durchgeführt wie eine Radiatio. Im Unterschied zur Normalpopulation wird man im Fall eines lokalisierten Niedrig-Gleason-Karzinoms aufgrund der nach NTX bestehenden Immunsuppression jedoch eher zu einer kurativen Therapie raten als eine Active Surveillance zu empfehlen [37]. Im Falle einer Metastasierung des Prostatakarzinoms gelten die gleichen Behandlungsoptionen wie in der Normalbevölkerung.

Nierenzellkarzinome entstehen überwiegend in den Eigennieren und nur selten (<1%) in der Transplantatniere [30]. Für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinom der Eigennieren existiert nach NTX ein bis zu 15fach erhöhtes Risiko. Risikofaktoren sind erworbene Zysten („acquired cystic kidney disease“), welche sich bei ca. einem Drittel der Dialysepatienten nach 3–7 Jahren an der Dialyse entwickeln und von denen wiederum 2–7% einen malignen Nierentumor entwickeln. Zystennieren aufgrund einer ADPKD (autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung) haben kein erhöhtes Entartungsrisiko. Weitere Risikofaktoren sind ein Empfängeralter >65 Jahre (RR=2), männliches Geschlecht und eine lange Zeit an der Dialyse [39]. Die Therapie besteht in einer (nach Möglichkeit minimal-invasiven) Nephrektomie der tumortragenden Eigenniere. Nur wenige Berichte existieren zur medikamentösen Therapie im Fall einer Metastasierung eines Nierenzellkarzinoms. Soweit bisher bekannt, interagieren diese Therapien (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Bevacizumab, Everolimus, Temsirolimus) nicht mit den Medikamenten der immunsuppressiven Therapie [30].

Karzinome in der Transplantatniere stellen <1% der Nierenzellkarzinome nach NTX. Sie werden – wenn technisch möglich – mittels Tumorenukleation behandelt, damit die Transplantatfunktion erhalten bleibt (■ **Abb. 2**). Operativ ist dies meist ohne Ischämie sicher durchführbar (■ **Abb. 3** Operationsbild). Die größte Serie mit 43 Patienten, eine nationale Multicenterstudie aus Frankreich, beschreibt bei >90% der Transplantatempfänger ein gutes funktionelles und onkologisches Ergebnis nach Tumorenukleation aus der Transplantatniere, auch wenn das Risiko einer perioperativen Komplikation und einer ggf. notwendigen erneuten operati-

ven Intervention erhöht ist [60]. Erfolgreiche minimal-invasive Therapieformen (Radiofrequenzablation/Kryotherapie) von Tumoren der Transplantatniere sind ebenfalls beschrieben [15].

Blasenkarzinome nach NTX entstehen 2- bis 5-mal häufiger als in der Normalbevölkerung, zudem sind die gefundenen Tumoren meist aggressiver als in der Normalbevölkerung [41, 68]. Bei der Therapie gelten die gleichen Prinzipien wie in der Nicht-Transplantatpopulation. Eine transurethrale Resektion oberflächlicher Tumoren ist möglich. Daten zur postoperativen Instillationstherapie sind sehr limitiert, nur 10 Fallberichte zur BCG-Instillationstherapie (Bacillus Calmette-Guérin) nach NTX liegen aktuell vor, mit einem Follow-up unter 3 Jahren, so dass eine Empfehlung zur BCG-Instillation nicht ausgesprochen werden kann [7]. Bezüglich der Harnableitung nach Zystektomie überwiegen Berichte über die Anlage eines Ileumconduits zur Harnableitung bei NTX-Patienten [56, 71]. Weltweit sind jedoch über 20 erfolgreiche Neoblaseanlagen beschrieben [49]. Studien zur Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom liegen ebenfalls vor. Prinzipiell ist diese mit nur minimaler Beeinflussung der Transplantatfunktion gut durchführbar [72].

In Singlecenterstudien werden *Hodentumoren* nach NTX durchaus beschrieben [50], eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Inzidenz von Hodentumoren findet sich in der überwiegenden Zahl der Registerstudien jedoch nicht [7, 41]. Die Entstehung von *Peniskarzinomen* nach NTX wurde in einigen Studien vermehrt beobachtet [8, 63]. Dies hängt möglicherweise mit dem Risikofaktor einer viralen Genese zusammen (humanes Papillomavirus), der gegenüber immunsupprimierte Patienten vermehrt empfänglich sind. Diagnose und Therapie unterschei-

den sich bei den beiden letztgenannten urologischen Tumorarten nicht von der bei der Normalbevölkerung.

Einfluss der Immunsuppression

Die Immunsuppression wird als ein möglicher Risikofaktor einer Tumorentstehung nach NTX betrachtet. Wirkstoff, Intensität und Dauer der Immunsuppression haben Einfluss auf das Tumorrisiko [35]. Die in der Anfangsphase bei Normal- bis Hochrisikoeempfängern durchgeführte Induktionstherapie mit Interleukin-2-Rezeptor-Antikörpern (Basiliximab) bzw. eine T-Zell-depletierende Induktionstherapie [polyklonales Anti-T-Lymphozyten Globulin (ATG), Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (Campath 1-H)] bergen das Risiko, eine Tumorentstehung zu begünstigen. Auch die Calcineurininhibitoren (CNI, Cyclosporin/Tacrolimus) stehen hier im Verdacht. Heute ist es deshalb das Ziel, nach initialer, höher dosierter Medikation die Immunsuppression mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der NTX individuell in Abhängigkeit von Abstoßungsrisiko, Komorbiditäten und Verträglichkeit zu reduzieren. In Abhängigkeit von Tumorart, Stadium und geplanter Therapie sollte bei Vorliegen eines Karzinoms nach NTX eine Reduktion oder Umstellung der Immunsuppression erwogen werden [45].

» Die Immunsuppression wird als ein möglicher Risikofaktor einer Tumorentstehung nach NTX betrachtet

Sirolimus, ein mTOR-Inhibitor („mammalian target of rapamycin“), greift in das Zellwachstum ein und damit möglicherweise auch in das Wachstum von Malignomen. Deshalb bestand großes Interesse am Einsatz dieses Immunsuppressivums an Stelle der CNI. Eine erste Beobachtungsstudie zeigte eine Reduktion nicht nur von Haut- sondern auch von soliden Tumoren um bis 60% [42]. Jedoch konnte dieser Effekt in großen Studien anfänglich nicht nachgewiesen werden [24, 66]. In der größten aktuellen Metaanalyse von Knoll et al. [46] fand sich eine 40%ige Reduktion einer Tumor-

entstehung, sofern die Immunsuppression nach einer CNI-Medikation auf Sirolimus umgestellt wurde, nicht jedoch bei einem Beginn der Immunsuppression mit Sirolimus (was aber auch nicht dem Standard entspricht).

Wichtigste Erkenntnis dieser Metaanalyse war, dass trotz der niedrigeren Karzinomentstehungsrate nach Konversion der Immunsuppression von CNI auf Sirolimus die karzinombedingte Mortalität nicht geringer war – jedoch das allgemeine Mortalitätsrisiko in der Sirolimus-Gruppe signifikant stieg. Die aktuelle Schlussfolgerung ist deshalb, dass zwar einige Patienten von einer Sirolimus-Therapie profitieren können, wenn sie einen soliden Tumor nach NTX entwickeln oder ein hohes Risiko hierfür haben. Wissenschaftliche Hinweise, welche NTX-Empfänger dies genau sein können, fehlen jedoch. Somit scheint aktuell die Sirolimus-Therapie nach NTX denjenigen Patienten vorbehalten, die ein Kaposi-Sarkom entwickeln, da hierunter die Heilungschancen exzellent sind [45, 57].

Fazit für die Praxis

- Die urologische Vor- und Nachsorge im Kontext der Nierentransplantation ist neben der nephrologischen Betreuung zentral in der Sicherung eines guten Transplantationsergebnisses und wird deshalb auch in Rahmen der §116b-Leistungen abgebildet.
- Die Sicherstellung der Harntransport- und Ausscheidungsfunktion sowie der Ausschluss und ggf. die Behandlung urologischer Malignome ist für den Nierentransplantatempfänger lebenslang durch fachärztliche urologische Betreuung sicher zu stellen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. M. Giessing FEBU
Universitätsklinik für
Urologie, Heinrich Heine-
Universitätsklinikum
Düsseldorf
Moorenstraße 5,
40225 Düsseldorf
Markus.Giessing@
med.uni-duesseldorf.de

Danksagung. Mein Dank gilt Prof. Dr. Kurt Dreikorn, Bremen, für die Hilfe beim Erstellen des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Giessing gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER et al (2004) Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 44:353–362
2. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B et al (2003) Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 89:1221–1227
3. Aguiar B, Santos Amorim T, Romãozinho C et al (2015) Malignancy in kidney transplantation: a 25-year single-center experience in Portugal. *Transplant Proc* 47:976–980
4. ANZDATA (2013) Report 2013. ANZDATA, Melbourne. <http://www.anzdata.org.au/>
5. Apel H, Walschburger-Zorn K, Häberle L et al (2013) De novo malignancies in renal transplant recipients: experience at a single center with 1882 transplant patients over 39 yr. *Clin Transplant* 27:30–36
6. Batabyal P, Chapman JR, Wong G et al (2012) Clinical practice guidelines on wait-listing for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation* 94:703–713
7. Rodríguez Faba O, Breda A et al (2015) De novo urologic tumors in kidney transplant patients. *Actas Urol Esp* 39:122–127
8. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH (2000) Cancer risk in patients on dialysis and after renal Transplantation 27:1886–1887
9. Briggs JD (2001) Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16:1545–1549
10. Buell JF, Beebe TM, Trofe J et al (2004) Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant* 9:53–56
11. Buell JF, Hanaway MJ, Thomas M et al (2005) Donor kidneys with small renal cell cancers: can they be transplanted? *Transplant Proc* 37:581–582
12. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G et al (2003) Donors with central nervous system malignancies: are they truly safe? *Transplantation* 76:340–343
13. Bundesverband Niere (2015) Niere Bericht 2006 – 2007. Bundesverband Niere, Mainz. <http://www.bundesverband-niere.de>
14. Chun JM, Jung GO, Park JB et al (2008) Renal transplantation in patients with a small bladder. *Transplant Proc* 40:2333–2335

15. Cornelis F, Buy X, André M et al (2011). De novo renal tumors arising in kidney transplants: midterm outcome after percutaneous thermal ablation. *Radiology* 260:900–907
16. Dantal J, Pohanka E (2007) Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrol Dial Transplant* 22(Suppl 1):4–10
17. Desai R, Collett D, Watson CJ et al (2014) Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. *Br J Surg* 101:768–774
18. Deutsche Stiftung Organtransplantation (2014) Organtransplantation. DSO, Frankfurt. <http://www.dso.de>
19. Dinckan A, Aliosmanoglu I, Kocak H et al (2013) Surgical correction of vesico-ureteric reflux for recurrent febrile urinary tract infections after kidney transplantation. *BJU Int* 112:366–371
20. Dion M, Cristea O, Langford S et al (2013) Debilitating lower urinary tract symptoms in the post-renal transplant population can be predicted pre-transplantation. *Transplantation* 95:589–594
21. Doerfler A, Tillou X, Le Gal S et al (2014) Prostate cancer in deceased organ donors: a review. *Transplant Rev* 28:1–5
22. EAU (2014) Guidelines on renal transplantation. EAU, Arnheim. <http://uroweb.org>
23. EBPG Expert Group on Renal Transplantation (2002) European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 4):3–4
24. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al (2007) ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 357:2562–2575
25. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L et al (2011) Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 26:4109–4114
26. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr et al (2011) Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 306:1891–1901
27. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J et al (2014) Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 85:1395–1403
28. Ferreira GF, Oliveira RA de, Jorge LB et al (2010) Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 25:641–643
29. Fiaschetti P, Pretagostini R, Stabile D et al (2012) The use of neoplastic donors to increase the donor pool. *Transplant Proc* 44:1848–1850
30. Frascà GM, Sandrini S, Cosmai L et al (2015) Renal cancer in kidney transplanted patients. *J Nephrol* (Epub ahead of print)
31. Giessing M (2011) Transplant ureter stricture following renal transplantation: surgical options. *Transplant Proc* 43:383–386
32. Gołębiewska JE, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B (2014) Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clin Transplant* 28:1263–1270
33. Green H, Rahamimov R, Gafter U et al (2011) Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 13:441–447
34. Green H, Rahamimov R, Goldberg E (2013) Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32:127–131
35. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM (2007) Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 67:1167–1198
36. He B, Mitchell A, Lim W et al (2013) Restored kidney graft from urologist referrals for renal transplantation. *Transplant Proc* 45:1343–1346
37. Hevia V, Gómez V, Díez Nicolás V et al (2014) Development of urologic de novo malignancies after renal transplantation. *Transplant Proc* 46:170–175
38. Heynemann H, Hamza A, Wagner S et al (2009) Maligne Neoplasien und Nierentransplantation. *Urologe A* 48:1443–1451
39. Hurst FP, Jindal RM, Graham LJ et al (2010) Incidence, predictors, costs, and outcome of renal cell carcinoma after kidney transplantation: USRDS experience. *Transplantation* 90:898–904
40. Joseph DA, Thompson T, Saraiya M et al (2010) Association between glomerular filtration rate, free, total, and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 76:1042–1046
41. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT et al (2004) Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4:905–913
42. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y et al (2005) Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 80:883–889
43. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA et al (2007) Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation* 84:272–274
44. Keles Y, Tekin S, Duzenli M et al (2015) Post-transplantation malignancy after kidney transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 47:1418–1420
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9(Suppl 3):1–155
46. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R et al (2014) Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 349:6679
47. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 32:79–84
48. Ma MK, Lim WH, Turner RM et al (2014) The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation* 98:1286–1293
49. Manassero F, Di Paola G, Mogorovich A et al (2011) Orthotopic bladder substitute in renal transplant recipients: experience with Studer technique and literature review. *Transpl Int* 24:943–948
50. Melchior S, Franzaring L, Shardan A et al (2011) Urological de novo malignancy after kidney transplantation: a case for the urologist. *J Urol* 185:428–432
51. Mitsuhashi N, Mannami M, Mannami R et al (2012) Restored renal transplants from donors with distal ureteral carcinomas. *Am J Transplant* 12:261
52. Musquera M, Pérez M, Peri L et al (2013) Kidneys from donors with incidental renal tumors: should they be considered acceptable option for transplantation? *Transplantation* 95:1129–1133
53. Nicol DL, Preston JM, Wall DR et al (2008) Kidneys from patients with small renal tumours: a novel source of kidneys for transplantation. *BJU Int* 102:188–192
54. Pagonas N, Hörstrup J, Schmidt D et al (2012) Prophylaxis of recurrent urinary tract infection after renal transplantation by cranberry juice and L-methionine. *Transplant Proc* 44:3017–3021
55. Penn I (2000) Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 7:147–156
56. Prabharasuth D, Moses KA, Bernstein M et al (2013) Management of bladder cancer after renal transplantation. *Urology* 81:813–819
57. Rama I, Grinyó JM (2010) Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 6:511–519
58. Sener A, Uberoi V, Bartlett ST et al (2009) Living-donor renal transplantation of grafts with incidental renal masses after ex-vivo partial nephrectomy. *BJU Int* 104:1655–1660
59. Silva DM, Prudente AC, Mazzali M et al (2014) Bladder function evaluation before renal transplantation in nonurologic disease: is it necessary? *Urology* 83:406–410
60. Tillou X, Guleriyuz K, Doerfler A et al (2014) Nephron sparing surgery for De Novo kidney graft tumor: results from a multicenter national study. *Am J Transplant* 14:2120–2125
61. Tsaur I, Jones J, Melamed RJ et al (2009) Postoperative voiding dysfunction in older male renal transplant recipients. *Transplant Proc* 41:1615–1618
62. Tsunoyama K, Ishida H, Shimizu T et al (2012) Improvement of urinary dysfunction after kidney transplantation by administration of the antimuscarinic agent-prospective randomized controlled study. *Transplantation* 93:597–602
63. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al (2006) Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 296:2823–2831
64. Viecelli AK, Lim WH, Macaskill P et al (2015) Cancer-specific and all-cause mortality in kidney transplant recipients with and without previous cancer. *Transplantation* (Epub ahead of print)
65. Warrens AN, Birch R, Collett D et al (2012) Advising potential recipients on the use of organs from donors with primary central nervous system tumors. *Transplantation* 93:348–353
66. Webster AC, Lee VW, Chapman JR et al (2006) Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 81:1234–1248
67. Wong G, Hayen A, Chapman JR et al (2009) Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 20:1341–1350
68. Yan L, Chen P, Chen EZ et al (2014) Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Br J Cancer* 110:1871–1877
69. Zermann DH, Löffler U, Reichelt O et al (2003) Bladder dysfunction and end stage renal disease. *Int Urol Nephrol* 35:93–97
70. Zermann DH, Janitzky A, Höhne M et al (2006) Frequency and nocturia after successful renal transplantation: a normal situation? *BJU Int* 97:555–558
71. Zhang A, Shang D, Zhang J et al (2015) A retrospective review of patients with urothelial cancer in 3,370 recipients after renal transplantation: a single-center experience. *World J Urol* 33:713–717
72. Zhang P, Zhang XD, Wang Y et al (2013) Feasibility of pre- and postoperative gemcitabine-plus-cisplatin systemic chemotherapy for the treatment of locally advanced urothelial carcinoma in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 45:3293–3297