



**Technischen Universität München**  
**Fakultät für Medizin**

**Identifikation von donor- und empfangerspezifischen  
Risikofaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben  
nach Nierentransplantation am Klinikum rechts der Isar**

Flora Haberfellner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Maegdefessel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Christoph Schmaderer

2. Priv.-Doz. Dr. Volker Assfalg

Die Dissertation wurde am 16.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2021 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Die Nierentransplantation in Deutschland.....	2
1.1.1	Niereninsuffizienz .....	2
1.1.2	Organmangel .....	2
1.1.3	Allokationssystem .....	3
1.2	Ursachen eines verminderten Transplantatüberlebens .....	5
1.3	Scores.....	7
1.4	Standard und Expanded Criteria Donor (SCD/ECD) .....	8
1.5	Kidney Donor Profile Index (KDPI) .....	10
1.5.1	Definition .....	10
1.5.2	Bedeutung.....	11
1.5.3	Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI).....	12
1.6	Nullbiopsie der Spenderniere .....	13
1.6.1	Definition .....	13
1.6.2	Bedeutung.....	13
1.7	Zielsetzung.....	15
2	Methoden.....	16
2.1	Patientenkollektiv .....	16
2.2	Datenerfassung .....	16
2.3	Beurteilung der Nullbiopsie.....	18
2.4	HLA-Mismatch.....	19
2.5	Gruppierung.....	19
2.5.1	Kidney Donor Profile Index .....	19

2.5.2	Living Kidney Donor Profile Index .....	21
2.5.3	Standard/Expanded Criteria Donor .....	22
2.6	Endpunkte .....	23
2.7	Statistische Analyse .....	24
3	Ergebnisse .....	26
3.1	Patientenkollektiv .....	26
3.2	Patientencharakteristika .....	28
3.2.1	Zeitliche Veränderung der Spendercharakteristik .....	30
3.3	Klinische Charakteristika in Gruppen .....	32
3.3.1	SCD/ECD Klassifizierung .....	32
3.3.2	(L)KDPI Gruppen .....	35
3.3.3	Lebend- versus Postmortalspenden .....	37
3.3.4	(L)KDPI Verteilung im Histogramm .....	40
3.4	Transplantat- und Patientenüberleben anhand von SCD/ECD .....	42
3.5	Transplantat- und Patientenüberleben anhand des (L)KDPI .....	44
3.6	Vergleich KDPI und LKDPI .....	46
3.7	SCD/ECD und (L)KDPI als Prädiktoren der Transplantatfunktion .....	47
3.8	Prädiktive Aussage von Einzelfaktoren .....	48
3.8.1	Primärer Endpunkt Transplantatüberleben .....	48
3.8.2	Sekundärer Endpunkt nicht-todeszensiertes Transplantatüberleben .....	50
3.9	Nullbiopsie .....	52
3.9.1	Deskriptive Statistik der Gruppen .....	52
3.9.2	Korrelation der Biopsieparameter mit den Risikogruppen .....	54
3.9.3	Bedeutung der Biopsieparameter für das Transplantatüberleben .....	55
3.10	Multivariate COX-Modelle .....	57
3.11	Vergleich ECD und (L)KDPI .....	58

3.11.1	C-Statistik.....	58
3.12	Prädiktive Wert des (L)KDPI innerhalb der ECD-Gruppe.....	58
4	Diskussion .....	60
4.1	SCD/ECD als Prädiktor des Transplantationserfolges .....	60
4.2	(L)KDPI als Prädiktor des Transplantationserfolges.....	61
4.3	Vergleich (L)KDPI mit SCD/ECD.....	64
4.4	Anwendung des (L)KDPI in Europa .....	66
4.5	Nierenbiopsie und (L)KDPI .....	68
4.6	Ausblick.....	69
4.7	Fazit .....	72
5	Zusammenfassung .....	73
6	Abkürzungsverzeichnis .....	75
7	Abbildungsverzeichnis .....	77
8	Tabellenverzeichnis.....	78
9	Literaturverzeichnis.....	80
10	Danksagung.....	89

# 1 Einleitung

Die Anzahl an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in Deutschland übersteigt bei weitem die Zahl an verfügbaren Spendernieren. Der daraus resultierende Organmangel hat dazu geführt, dass vermehrt auch Spenderorgane von vorerkrankten, älteren Organspendern akzeptiert werden. Diese Nierenspenden zeigen allerdings schlechtere Transplantationsergebnisse, vor allem in Bezug auf ein vermindertes Transplantatüberleben.

Dialysepflichtige Patienten und Transplantationsmediziner wünschen sich Angebote hochqualitativer Nieren mit optimalen Überlebensquoten. Da dies aufgrund des Organmangels nicht der Regelfall ist, muss im Einzelfall die Entscheidung getroffen werden, ob das angebotene Organ „gut genug“ ist, verglichen mit dem Verbleib an der Dialyse in der Hoffnung auf ein besseres Organangebot.

In Deutschland gibt für diesen Entscheidungsprozess kein standardisiertes Hilfsmittel.

Es existieren jedoch Hilfsmittel zur Risikostratifizierung, die bei der Entscheidung über Organannahme oder -verwurf hilfreich sein können. Mithilfe der Standard/Expanded Criteria Donor Klassifikation, dem (Living) Kidney Donor Profile Index oder Ergebnissen sogenannter Nullbiopsien kann die Qualität von Spendernieren und deren Überlebenszeit abgeschätzt werden.

Die Anwendbarkeit dieser Risikoklassifikationen bzw. -scores wurde außerhalb der USA bisher nicht ausreichend validiert. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob diese Hilfsmittel auch in Deutschland geeignet sind, den Entscheidungsprozess über Ablehnung oder Akzeptanz von Spendernieren zu erleichtern.

## 1.1 Die Nierentransplantation in Deutschland

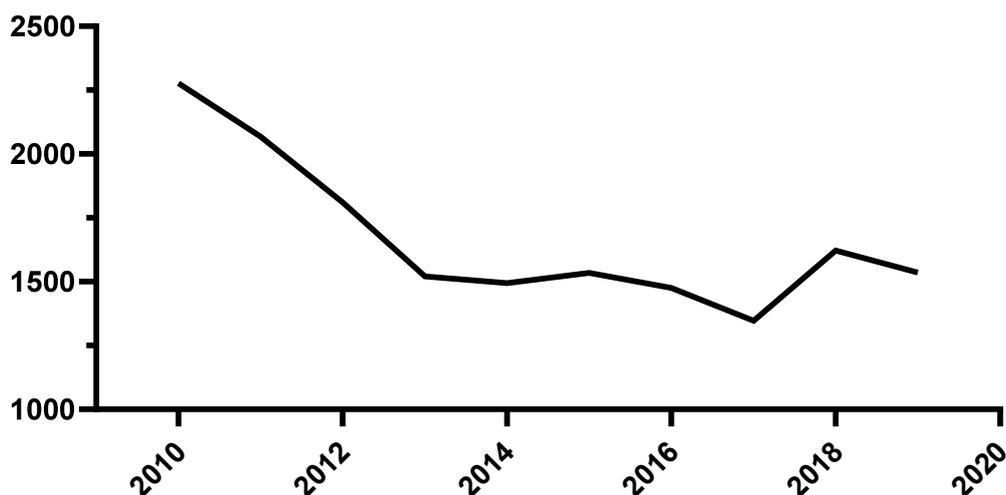
### 1.1.1 Niereninsuffizienz

In Deutschland leiden 2018 rund 75.000 Patienten an einer terminalen Nierenerkrankung (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2019). Die terminale Niereninsuffizienz (ESKD, engl. für End stage kidney disease) beschreibt einen irreversiblen Verlust der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion mit Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Blut. Sie entspricht dabei dem letzten Stadium der KDIGO-(Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Klassifikation zur Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von  $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Die ESKD geht letztendlich mit einer dauerhaften Dialysepflichtigkeit einher.

Eine Dialysetherapie kann die Nierenfunktion ersetzen, ist jedoch keineswegs eine Heilung. Die Therapie der Wahl für terminal Nierenkranke ist die Nierentransplantation, welche die Lebenserwartung wie auch die Lebensqualität der Patienten deutlich erhöht (Wolfe et al., 1999).

### 1.1.2 Organmangel

Von den zahlreichen dialysepflichtigen Patienten standen Ende 2019 7.148 Patienten auf der aktiven Warteliste für eine Transplantation (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020). Im Laufe jenes Jahres wurden in Deutschland 2.132 Nierentransplantationen durchgeführt, davon



**Abb. 1:** Anzahl der verfügbaren, postmortalen gespendeten Nieren im Laufe der Jahre. Daten von Eurotransplant (Eurotransplant International Foundation, 2020), eigene Darstellung.

waren 1.612 Postmortalspenden und 520 Lebendspenden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020). Über die letzten Jahre kam es zu einer deutlichen Abnahme der Anzahl verfügbarer Spendernieren, sowohl von postmortalen als auch lebenden Spendern (je 30% bzw. 22% Rückgang verglichen mit 2010) – siehe Abb. 1 (Eurotransplant International Foundation, 2020).

Gleichzeitig blieb jedoch die Anzahl an Neu- und Wiederaufnahmen auf die Transplantations-Warteliste im Laufe der Jahre nahezu unverändert hoch. So kamen 2019 mit 2.799 Patienten mehr Menschen auf die Warteliste, als Transplantationen durchgeführt wurden (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020).

Unter anderem dadurch kommt es zu einer längeren Wartezeit der Patienten: Während 2010 im gesamten Eurotransplant-Gebiet 33% der Patienten länger als 60 Monate auf ein postmortales Spenderorgan warten mussten, waren es 2019 rund 43% (Eurotransplant International Foundation, 2020). Ein Teil der Menschen – im Jahr 2019 waren es 343 Personen – verstarb auf der Warteliste. (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2020)

Die Lücke zwischen Organangebot und transplantationsbedürftigen Patienten wird stetig größer. Das führt dazu, dass vermehrt auf Nieren älterer Spender mit mehr Komorbiditäten zurückgegriffen wird, welche wiederum schlechtere Überlebensquoten mit sich bringen (siehe Abschnitt 1.2). So stieg beispielsweise das mediane Spenderalter von 1986 bis 2015 von 39 zu 54 Jahren (Coemans et al., 2018).

Von 1.795 angebotenen postmortalen Spendernieren wurden 2019 112 Nieren (6,2%) abgelehnt (Eurotransplant International Foundation, 2020). Ein häufiger Grund hierfür liegt darin, dass diese Organe als qualitativ minderwertig betrachtet und daher verworfen wurden.

### **1.1.3 Allokationssystem**

Wie oben erwähnt gibt es zwei Arten der Nierenspende: Lebend- und Postmortalspenden. Während Lebendspenden von Angehörigen oder Personen, die dem Spender besonders nahestehen direkt dem Empfänger zugeordnet sind, werden postmortal gespendete Nieren via Eurotransplant vermittelt.

Eurotransplant (ET) ist eine internationale Stiftung, die für ihre Mitgliedsländer (Niederlande, Belgien, Luxemburg, Deutschland, Slowenien, Kroatien, Ungarn und Österreich) die

Organisation der Verteilung postmortaler Organspenden übernimmt. Diese Verteilung findet über das „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) unter Berücksichtigung von Wartezeit (Beginn mit erstem Tag der Dialyse), der Übereinstimmung von Gewebemerkmale, des Ortes der Organentnahme und der Ischämiezeit erfolgt (Heemann & Renders, 2018). Aktuell gibt es neben dieser Standardallokation noch Sonderprogramme für hochimmunisierte Patienten, für Nieren, die über eine Standardallokation nicht vermittelbar sind und für Patienten über 65 Jahre, das „European Senior Program (ESP), auf welches im folgenden Absatz eingegangen werden soll.

Im ESP werden Patienten über 65 Jahren Organe von Spendern zugeteilt, die ebenfalls das 65. Lebensjahr überschritten haben. Mittels lokaler Organverteilung kommt es zu kürzeren Ischämiezeiten, seltenerem Auftreten einer verzögert einsetzenden Transplantatfunktion und konsekutiv besserem Transplantatüberleben (Fritsche et al., 2003). Obwohl im ESP Programm eine schlechtere Gewebeübereinstimmung mit daraus resultierenden, häufigeren akuten Abstoßungen in Kauf genommen wird, können nach fünf Jahren akzeptable Transplantatüberlebensquoten von 67% erreicht werden (Frei et al., 2008). Das ESP hat den Vorteil, dass es im Vergleich zu ETKAS kürzere Wartezeiten von etwa zwei bis fünf Jahren hat, wodurch insbesondere ältere Patienten vom European Senior Program profitieren (Heemann & Renders, 2018). Patienten über 65 Jahre müssen sich jedoch entweder für ETKAS oder ESP entscheiden, eine Registrierung für beide Systeme ist nicht möglich.

Eurotransplant bietet die Spenderorgane dann den Transplantationszentren an, wo erfahrene Transplantationsmediziner gemeinsam mit den jeweiligen Patienten entscheiden müssen ob sie das Organ annehmen oder nicht. Diese Entscheidung folgt in Deutschland keinem standardisierten Schema und führt oft zu Dilemmata: Soll zum Beispiel das Organ eines älteren Spenders, welches mit geringerem Transplantationserfolg assoziiert ist (siehe unten), angenommen oder abgelehnt werden? Eine Ablehnung beinhaltet Verbleib an der Dialyse mit dem damit einhergehenden Mortalitätsrisiko - in der Hoffnung auf ein besseres Organangebot, welches womöglich nie kommt.

In diesem Entscheidungsprozess können Risikoklassifikationen bzw. -scores hilfreich sein, welche bekannte Risikofaktoren für das Transplantatüberleben beinhalten.

## 1.2 Ursachen eines verminderten Transplantatüberlebens

Aufgrund der limitierten Anzahl an Spenderorganen ist der Erfolg jeder einzelnen Nierentransplantation von besonderem Interesse. Dieser lässt sich am besten an der Überlebensdauer des Transplantats bzw. des Patienten messen. Zahlreiche Studien untersuchten diverse Risikofaktoren auf ihren Einfluss auf das Transplantatüberleben.

Den wohl größten Effekt hierbei hat die Qualität des transplantierten Organs, welche von spenderspezifischen Faktoren abhängig ist. Ein erheblicher Risikofaktor für ein vermindertes Transplantatüberleben ist das Alter des Spenders (Arias-Cabrales et al., 2018; Foroutan et al., 2019; Gandolfini et al., 2014; Pessione et al., 2003; Remuzzi et al., 2006; Watson, Johnson, Birch, Collett, & Bradley, 2012). Ein höheres Spenderalter geht auch mit einer höheren Rate an Abstoßungen, verzögerter Transplantatfunktion und längerem Krankenhausaufenthalt einher (Peters-Sengers et al., 2018; Summers et al., 2013; Tullius & Rabb, 2018). Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass sogar Empfänger von sehr alten Spenderorganen eine längere Lebenserwartung gegenüber dem Verbleib an der Dialyse haben. Daher sollte das Alter allein kein limitierender Parameter für die Annahme oder Ablehnung eines Nierentransplantats sein (Lloveras, Arcos, Comas, Crespo, & Pascual, 2015; Ojo et al., 2001).

Auch Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Diabetes seitens des Spenders, sowie erhöhte Serum-Kreatinin-Werte vor Organentnahme und eine cerebrovaskuläre Todesursache sind signifikante Risikofaktoren für das Transplantatüberleben (Gandolfini et al., 2014; Pessione et al., 2003; Watson et al., 2012). Ferner zeigen eine arterielle Hypertonie und Serum-Kreatinin-Werte über 150  $\mu\text{mol/l}$  ( $\cong$  1,705 mg/dl) auch einen negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion ein Jahr postoperativ, gemessen an der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR, estimated glomerular filtration rate) (Anglicheau et al., 2008; First, 2003; Hariharan et al., 2002; Salvadori et al., 2006).

Darüber hinaus erzielen Empfänger einer Lebendnierenspende bessere Langzeitüberlebensraten als Empfänger von postmortalen Nierenspenden (Foroutan et al., 2019; Legendre, Canaud, & Martinez, 2014; Mohan et al., 2017). Auch die ethnische Herkunft des Spenders hat einen Einfluss auf das Transplantatüberleben (Legendre et al., 2014; Port et al., 2002). Des Weiteren kann die Qualität der Transplantatniere mit einer Biopsie untersucht werden, worauf in Abschnitt 1.5 näher eingegangen werden soll.

Neben spenderspezifischen Parametern haben auch empfängerspezifische Faktoren Bedeutung für den Langzeiterfolg nach Transplantation. So sind das Alter des Organempfängers, die Dauer der Dialysetherapie und Nikotinabusus Risikofaktoren hinsichtlich des Transplantatüberlebens (Arias-Cabrales et al., 2018; Foroutan et al., 2019; Legendre et al., 2014). Übergewichtige Patienten bzw. ein hoher Body Mass Index (BMI) ist ebenfalls mit einem vermindertem Transplantatüberleben vergesellschaftet (Curran, Famure, Li, & Kim, 2014; Hill et al., 2015; Kwan, Hajjiri, Metwally, Finn, & Perkins, 2016).

Auch etwaige Vorerkrankungen des terminal Nierenkranken haben einen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben. Hierzu zählen zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen (Foroutan et al., 2019; Legendre et al., 2014), aber auch ein hoher Charlson Comorbidity Index (CCI) – ein Score zur Evaluation der Komorbidität in Transplantationskohorten - ist mit einem 2,67-fachen Sterberisiko nach Nierentransplantation assoziiert (Wu et al., 2005).

Zudem hat sich gezeigt, dass transplantationsbezogene Faktoren einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Hierzu zählt die Dauer der kalten Ischämiezeit (die Zeitspanne, in der das zu transplantierende Organ ohne Durchblutung, gekühlt und nicht mit Sauerstoff versorgt ist) (Aubert et al., 2015), wobei jede weitere Stunde ein höheres Risiko sowohl für ein vermindertes Transplantat- und Patientenüberleben bedeutet (Debout et al., 2015). Die Lebensdauer von Nierentransplantaten ist von einer guten Übereinstimmung der Immunphänotypen von Spender und Empfänger abhängig. Diese wird anhand von Histokompatibilitätsantigenen (human leukocyte antigen, HLA) bestimmt, in HLA-Mismatches (Ausmaß der Übereinstimmung von HLA-A, B und DR) ausgedrückt und korreliert mit dem Kurz- und Langzeittransplantatüberleben (Foroutan et al., 2019; Legendre et al., 2014; Lehner et al., 2018).

Im weiteren Verlauf nach der Transplantation haben zudem eine verzögert einsetzende Transplantatfunktion und Organabstoßungen einen negativen Effekt auf die Überlebenszeit der transplantierten Nieren (Arias-Cabrales et al., 2018; Foroutan et al., 2019; Legendre et al., 2014).

### 1.3 Scores

Diese hohe Anzahl an Risikofaktoren mit jeweils unterschiedlich starken oder schwachen Einflüssen macht es schwierig, das Transplantatüberleben präzise vorherzusagen. Dennoch wurden zahlreiche Versuche unternommen, verschiedene Parameter in einen Score umzusetzen, der zwischen guten und schlechten Spendernieren diskriminieren kann und - wie oben erwähnt - eine bedeutende Hilfe bei der Entscheidung zu Organannahme oder -ablehnung sein kann.

Die meisten Scores konzentrieren sich dabei auf die Qualität des Spenderorgans. So verwenden die Standard/Expanded Criteria Donor Klassifikation (Port et al., 2002), der Kidney Donor Profile Index (Rao et al., 2009) und der United Kingdom Kidney Risk Index (Watson et al., 2012) rein spenderspezifische Faktoren, um das Transplantatversagen vorherzusagen. Weitere Scores, wie beispielsweise der Living Kidney Donor Profile Index und andere (Massie et al., 2016; Nyberg et al., 2003; Schold, Kaplan, Baliga, & Meier-Kriesche, 2005) beziehen zusätzlich transplantationsbezogene Parameter wie die Anzahl an HLA-Mismatches oder die kalte Ischämiezeit (CIT) mit ein.

Das größte Problem der genannten Scores ist jedoch deren geringe Vorhersagegenauigkeit bzw. die fehlende Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und tatsächlichen Ergebnissen der Transplantation (Dare, Pettigrew, & Saeb-Parsy, 2014) ebenso wie die unzureichende externe Validierung (A. P. Lee & Abramowicz, 2015; Wohlfahrtova & Viklicky, 2015). Um in dem Entscheidungsprozess von Organannahme oder -ablehnung einzuwirken, braucht es jedoch Verlässlichkeit. Zwei der oben genannten Scores finden in manchen Regionen praktische Anwendung im klinischen Alltag und werden daher im Folgenden genauer beschrieben.

## 1.4 Standard und Expanded Criteria Donor (SCD/ECD)

Um die Jahrtausendwende wurde in den USA nach einem Weg gesucht, den vorhandenen Organpool zu vergrößern und dabei auch Nieren von geringer Qualität zu identifizieren. Hierzu veröffentlichten Port et al. 2002 die Standard/Expanded Criteria Donor (SCD/ECD) Klassifikation. Darin definieren sie Expanded Criteria Donor als Spender mit Risikofaktoren, die ein über 1,7-fach erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens haben, verglichen mit dem Risiko eines idealen Nierenspenders. (Port et al., 2002)

Für die Klassifikation wurden vier Risikofaktoren ausgewählt, die unabhängig voneinander einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben haben. Zur Gruppe der ECD zählen Spender zum Todeszeitpunkt im Alter von:

- $\geq 60$  Jahren *oder*
- 50-59 Jahren, die gleichzeitig zwei der folgenden Kriterien erfüllen:
  - Tod durch ein cerebrovaskuläres Ereignis
  - systemischer arterieller Hypertonus in der Vorgeschichte
  - terminales Serum-Kreatinin  $> 1,5$  mg/dl. (Port et al., 2002)

Alle Spender, die die ECD Kriterien nicht erfüllen, gelten als Standard Criteria Donor.

Diese Klassifikation wurde in den USA lange Zeit im Allokationsprozess verwendet, aber ebenso weltweit akzeptiert und klinisch genutzt. Zahlreiche Studien zeigen, dass SCD-klassifizierte Nieren ein besseres Transplantat- und Patientenüberleben haben als ECD-Nieren, sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf (Arias-Cabrales et al., 2018; Foroutan et al., 2019; J. Pascual, Zamora, & Pirsch, 2008; Port et al., 2002; Querard et al., 2018). Auch bei Organempfängern über 60 Jahren zeigt sich eine Differenz im Transplantatüberleben zwischen SCD und ECD von 6,2% nach einem bzw. 14,2% nach fünf Jahren (Savoie, Tamarelle, Chalem, Rebibou, & Tuppin, 2007). So profitiert der Empfänger einer ECD Niere im Schnitt von 5,1 Jahren zusätzlicher Lebenszeit und der einer SCD Niere von rund 10 Jahren im Vergleich zu einem Verbleib an der Dialyse (Rao & Ojo, 2009).

Andererseits zeigt eine Meta-Analyse aus Frankreich, dass die SCD/ECD Klassifikation außerhalb der USA bisher nicht genügend untersucht ist. Von 32 untersuchten Publikationen zeigen lediglich fünf Studien auf Störfaktoren adjustierte Risikoanalysen, die die Überlebensergebnisse zwischen SCD und ECD Empfängern vergleichen. Alle fünf davon

wurden an der amerikanischen Bevölkerung durchgeführt. Des Weiteren waren die relativen Unterschiede der beiden Gruppen in Europa niedriger als in Nordamerika, insbesondere für das todeszensierte Transplantatüberleben. (Querard et al., 2016)

Neben der fehlenden Validierung spricht noch eine weitere Tatsache dagegen, eine ECD-Niere abzulehnen: Selbst Empfänger von ECD Nieren haben einen klaren Überlebensvorteil gegenüber vergleichbaren dialysepflichtigen Patienten (Merion et al., 2005; Rao et al., 2007; Savoye et al., 2007). Zudem ist die Überlebenschance eines ECD-transplantierten Patienten ein Jahr nach Aufnahme auf die Warteliste höher, als wenn er nach drei Jahren auf der Warteliste eine SCD-Niere bekommt (Rose, Schaeffner, Frei, Gill, & Gill, 2015).

## **1.5 Kidney Donor Profile Index (KDPI)**

### **1.5.1 Definition**

Im Dezember 2014 wurde in den USA die SCD/ECD Klassifikation von einem neuen Nierenzuteilungssystem abgelöst. Die zentrale Komponente darin ist der Kidney Donor Profile Index (KDPI), der von Rao et al. 2009 anhand der UNOS Datenbank erstellt wurde (Rao et al., 2009).

Der KDPI ist ein Perzentilmaß, der das Risiko eines Transplantatversagens für einen bestimmten Spender im Verhältnis zum Risiko des durchschnittlichen Nierenspenders des vorigen Kalenderjahres abbildet. Beispielsweise hat ein KDPI von 95% eine schlechtere Prognose als 95% der transplantierten Nieren des letzten Jahres (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018a; Rao et al., 2009). So erwartet man von Nieren mit einem niedrigen KDPI längere Überlebenszeiten und von Nieren mit hohem KDPI eine kürzere Halbwertszeit.

Zur Berechnung des KDPI bedarf es zehn spenderspezifischer Faktoren, welche die Organqualität beeinflussen: Spenderalter, Größe, Gewicht, Vorgeschichte von arterieller Hypertonie und Diabetes, Hepatitis-C-Infektion, Todesursache, letzte Serum-Kreatinin-Werte, Ethnie und die Unterscheidung zwischen Spende nach Hirn- oder Herztod.

Im Vergleich zu der bisherigen Einteilung in SCD und ECD, welche lediglich vier Parameter bedarf, zielt der KDPI darauf ab, diese Kategorisierung zu verbessern (Bae et al., 2016). Um die alte Klassifikation mit dem neuen Score vergleichen zu können, wurde ein KDPI >85% mit dem ECD-Status als vergleichbar angesehen (Bae et al., 2016; Rao et al., 2009).

In den USA arbeitet das neue Nierenzuteilungssystem nach dem Prinzip eines Überlebenszeit-Matchings. So werden Nieren höherer Qualität (mit dem niedrigsten KDPI) bevorzugt Patienten mit der längsten erwarteten Überlebenszeit zugeteilt (Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018; Organ Procurement and Transplantation Network, n.y.).

## 1.5.2 Bedeutung

Die Originalarbeit von Rao et al. (Rao et al., 2009) zeigt, dass der KDPI – insbesondere in Gruppen unterteilt – das Transplantatüberleben vorhersagen kann. Siehe dazu Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Medianes Transplantatüberleben (mTÜL) und 5-Jahres-Transplantatüberlebensquoten (5-J-TÜL) der KDPI Gruppen (Rao et al., 2009)

KDPI (%)	mTÜL (Jahre)	5-J-TÜL (%)
<23	13,6	81,5
24 – 45	12,6	79,5
46 – 63	10,8	75,0
64 – 84	9,2	70,5
>85	7,5	62,5

Der KDPI hat aber nicht nur Aussagekraft auf das Kurz- und Langzeit-Transplantatüberleben, sondern ist auch prädiktiv für die Transplantatfunktion, gemessen an der eGFR ein Jahr nach Transplantation (Arias-Cabrales et al., 2018; Calvillo-Arbizu et al., 2018; Dahmen et al., 2019; Gandolfini et al., 2014; Isaac E. Hall et al., 2018; Lehner et al., 2018; Peters-Sengers et al., 2018; Sexton et al., 2019). Auch Hochrisiko-Nieren mit KDPI > 85% zeigen akzeptable Ergebnisse und sogar Empfänger von Nieren mit KDPI > 99% haben ein zufriedenstellendes 5-Jahres-Transplantatüberleben von 72,9% (Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018).

Im Vergleich zu ähnlichen Patienten, die weiterhin dialysepflichtig waren, haben Empfänger von Nieren mit hohem KDPI zwar kurzzeitig ein höheres Mortalitätsrisiko, dieses sinkt im Langzeitverlauf jedoch verglichen mit der Nierenersatztherapie (Heldal et al., 2010; Jay et al., 2017; Massie et al., 2014).

Der KDPI wurde in den USA erstellt und basiert auf Daten des United Network of Organ Sharing (UNOS). Er wurde bisher nicht ausreichend extern validiert, allerdings gibt es europäische Studien mit dieser Intention. Sie alle zeigen denselben Hauptkritikpunkt wie die Originalarbeit: Die C-Statistik, welche die Korrelation zwischen KDPI und Transplantatüberleben beschreibt, liegt lediglich bei 0,62 nach Rao et al. bzw. zwischen 0,56 und 0,68 in den Validierungsstudien (Arias-Cabrales et al., 2018; Calvillo-Arbizu et al., 2018; Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018; Peters-Sengers et al., 2018; Rao et al., 2009). Das zeigt eine schlechte Verlässlichkeit, wo doch ein Wert von 0,5 einen lediglich zufälligen

Zusammenhang beschreibt.

Aber obwohl der KDPI nur moderat diskriminieren kann, kann er dennoch als Verbesserung in der Beurteilung von Spendernieren gewertet werden (Arias-Cabrales et al., 2018; Han et al., 2014).

### **1.5.3 Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)**

Bei Lebendnierenspenden steht von vornherein fest, an welchen Empfänger die Niere geht. Jedoch ist manch ein Patient in der glücklichen Lage, zwischen zwei oder mehr Spendern wählen zu können. Auch für diesen Entscheidungsprozess gab es lange kein Hilfsmittel, obwohl es eine gänzlich andere Situation ist als die Annahme oder Ablehnung einer postmortalen Nierenspende. Des Weiteren kann es, wenn auch selten, vorkommen, dass eine postmortale Nierenspende eine höhere Qualität hat als die verfügbare Lebendnierenspende.

Massie et al. haben 2016 einen Score für Lebendnierenspenden entwickelt, der es ermöglicht, Lebendnieren untereinander und mit Postmortalspenden zu vergleichen (Massie et al., 2016). Der Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI) basiert auf der gleichen Skala wie der KDPI, sodass beispielsweise ein LKDPI von 20% demselben erwarteten Transplantatüberleben entspricht wie ein KDPI von 20%. Dabei kann der LKDPI auch negative Werte annehmen, die ein kleineres Risiko verglichen mit allen postmortalen Spendernieren bedeuten.

Im Unterschied zum KDPI werden bei der Berechnung des LKDPI nicht nur spenderspezifische Parameter, sondern auch transplantationsspezifische Variablen verwendet (die jeweiligen Geschlechter, ABO-Inkompatibilität, Verwandtschaftsverhältnis, HLA-Mismatches und Gewichtsverhältnis).

Externe Validierungsstudien zeigen, dass der LKDPI signifikant mit dem Transplantatüberleben korreliert (Martinez-Mier et al., 2020; Rehse et al., 2019; Shantier, Li, Ashwin, Famure, & Singh, 2020). Zudem führt der Vergleich von LKDPI und KDPI Subgruppen zu übereinstimmenden Transplantatüberlebensraten (Rehse et al., 2019). Die prädiktive Vorhersagekraft ist allerdings äquivalent zum KDPI leider nur mäßig mit einer C-Statistik zwischen 0,54 und 0.59 (Martinez-Mier et al., 2020; Massie et al., 2016; Rehse et al., 2019; Shantier et al., 2020).

## **1.6 Nullbiopsie der Spenderniere**

### **1.6.1 Definition**

Um Informationen über die Qualität einer gespendeten Niere zu bekommen, eignet sich zudem die Durchführung einer sogenannten Nullbiopsie.

In der Literatur werden drei verschiedenen Arten von Nullbiopsien unterschieden: Zum einen gibt es die Prätransplantationsbiopsie, welche vor der kalten Ischämiezeit durchgeführt wird. Diese Art der Biopsie wird hauptsächlich durchgeführt, um eine Aussage bezüglich der Organallokation zu geben, was auch Einfluss auf Organannahme oder -ablehnung haben kann. Im Europäischen Raum wird sie allerdings selten durchgeführt.

Zudem gibt es die Präimplantationsbiopsie, die nach der kalten Ischämiezeit aber – wie der Name schon sagt – vor der Implantation entnommen wird. Diese Biopsieergebnisse zeigen zusätzlich die Effekte von Konservierung und Transport der Spenderniere. Mögliche Konsequenzen der Präimplantationsbiopsie wäre eine Last-Minute-Ablehnung des Organs, häufiger werden die Befunde jedoch prognostisch verwertet und als Vergleich für spätere Nierenbiopsien herangezogen.

Als Drittes ist noch die Postreperfusionbiopsie zu nennen, welche nach erfolgter Reperfusion der Niere entnommen wird. Aus ihren Befunden lassen sich Aussagen zur Qualität des Spenderorgans, Transport, Histologie, Ischämie-Reperfusionsschaden sowie Abstoßungsreaktionen treffen. Der klinische Wert von Postreperfusionbiopsien ist allerdings bislang weitgehend unklar, da es dazu nur wenige Studien gibt. (Naesens, 2016)

### **1.6.2 Bedeutung**

Viele Studien gibt es hingegen mit der Intention, die Ergebnisse von Nullbiopsien prognostisch für Aussagen zu Transplantatüberleben und Transplantatfunktion zu nutzen.

So ist beispielsweise die Höhe der Glomerulosklerose ein häufig untersuchter, relevanter Risikofaktor hinsichtlich des Transplantatüberlebens (Wang, Wetmore, Crary, & Kasiske, 2015). Aber auch die Interstitielle Fibrose und Tubulus-Atrophie (IF/TA) gilt als Risikofaktor (Anglicheau et al., 2008; Cicciarelli et al., 2005; De Vusser et al., 2013). Eine akute Tubulusschädigung, (engl.: acute tubular injury, ATI) kann ebenfalls negativ mit dem Langzeit-Transplantatüberleben sowie der Transplantatfunktion nach ein bzw. zwei Jahren verbunden sein (Gwinner et al., 2008).

Über Jahre hinweg wurden aus u.a. diesen Parametern zahlreiche histologische Scores entwickelt, die das Transplantatüberleben vorhersagen sollen (Azancot et al., 2014; Cravedi, Ruggenti, & Remuzzi, 2011; De Vusser et al., 2013; Karpinski et al., 1999; Munivenkatappa et al., 2008; Ortiz et al., 2005; Remuzzi et al., 1999). Zwei weitere kombinieren klinische Risikofaktoren und histologische Variablen (Anglicheau et al., 2008; Nyberg et al., 2001). Aufgrund der schlechten Vorhersagekraft und fehlender Validierung hat sich deren Anwendung jedoch nicht durchgesetzt.

In einer Übersichtsarbeit von Wang et al. wurden 47 Studien verglichen, die Nullbiopsien untersuchen. Während einige der analysierten Studien keinen Zusammenhang zwischen Nullbiopsie und Transplantatfunktion feststellen konnten, zeigte die Mehrheit (inklusive der größten Studie von Bajwa et al.) jedoch eine signifikante Korrelation dieser Variablen. Die große Variabilität der Schlussfolgerungen lässt sich zum Teil auf Studiendesign, Biopsietechnik oder pathologische Aufarbeitung zurückführen (Liapis et al., 2017; Naesens, 2016; Wang et al., 2015).

Des Weiteren gibt es Unterschiede in der Auswertung je nach Fachkenntnis des untersuchenden Histologen (Azancot et al., 2014; A. P. Lee & Abramowicz, 2015; Naesens, 2016).

Wegen der dadurch entstandenen allgemeinen Unsicherheit über den prädiktiven Wert und aufgrund der Tatsache, dass die Nullbiopsie bei der Vorhersage von Langzeit-Transplantationsergebnissen keine höhere Präzision als eine Kombination aus Spenderparametern (Alter, Serum-Kreatinin, arterielle Hypertonie) hat, sollte man die Biopsieergebnisse in Zusammenhang mit klinischen Daten interpretieren (Traynor et al., 2017; Wang et al., 2015). So könnte eine Kombination der Nullbiopsie mit klinischen Scores - wie beispielsweise dem (L)KDPI – zu einer besseren Vorhersagbarkeit des Überlebens der Spendernieren führen (Chen et al., 2019).

## 1.7 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Haben die SCD/ECD Klassifikation und der (L)KDPI in unserer Kohorte einen signifikanten Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben wie auch auf die Transplantatfunktion (gemessen an der eGFR)?
2. Haben KDPI und LKDPI die gleiche Aussagekraft für das Transplantatüberleben?
3. Haben alle Parameter in der Berechnung des (L)KDPI einen signifikanten Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben?
4. Korrelieren weitere, in der Literatur als Risikofaktoren bekannte, Variablen mit dem Transplantat- und Patientenüberleben?
5. Korrelieren die SCD/ECD Klassifikation und der (L)KDPI mit den Ergebnissen der Nullbiopsie?
6. Haben die Parameter der Nullbiopsie einen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben?
7. Agieren die SCD/ECD Klassifikation sowie der (L)KDPI in ihrer prädiktiven Wertigkeit unabhängig von Einflussfaktoren?
8. Wie gut ist die prognostische Wertigkeit der SCD/ECD Klassifikation und des (L)KDPI? Kann diese durch die erhobenen Parameter der Nullbiopsie gesteigert werden?

## **2 Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Es wurde eine retrospektive Kohortenanalyse aller Patienten durchgeführt, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2016 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München nierentransplantiert wurden. Dabei wurden sowohl Patienten berücksichtigt, die eine postmortale Spenderniere bekamen, als auch Empfänger einer Lebendspende. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine Nullbiopsie, die routinemäßig intraoperativ zehn Minuten nach Reperfusion mittels Nadelbiopsie durchgeführt wurde.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten im Alter von unter 18 Jahren,
- Patienten nach kombinierter Organtransplantation (kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation oder zusätzliche Lebertransplantation)
- Patienten mit einem frühen Transplantatverlust aufgrund von perioperativen chirurgischen Komplikationen.

Die Patienten wurden bis zum 30.06.2017 (Ende der Beobachtung) nachverfolgt.

### **2.2 Datenerfassung**

Die Datenerfassung erfolgte aus den Krankenakten der Transplantationsambulanz und dem digitalen klinischen Informationssystem (SAP) des Universitätsklinikums rechts der Isar anhand einer vorgefertigten Excel-Tabelle.

Es wurden folgende demografische und patientenspezifische Daten der Organempfänger für die Auswertung erhoben: Alter, Geschlecht, Ethnie, Transplantationsdatum, Lebend- oder Postmortalspende, Anzahl vorheriger Transplantationen, ursächliche Diagnose der terminalen Nierenerkrankung, Größe und Gewicht des Patienten sowie der daraus resultierende BMI zum Zeitpunkt der Transplantation. Des Weiteren wurde erfasst, ob die Patienten vor der Transplantation dialysepflichtig waren, wie lange der Dialysezeitraum war, ob und ggf. welche

präoperative Induktionstherapie dem Patienten gegeben wurde, sowie die postoperative immunsuppressive Medikation.

Im weiteren Beobachtungszeitraum wurden von den Patienten zahlreiche Verlaufsparemeter gesammelt, die in routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen erhoben wurden. Darunter fallen prophylaktische Plasmapheresen und deren Anzahl innerhalb der ersten 14 Tage, eine verspätete Transplantatfunktion (Notwendigkeit mindestens einer Dialyse innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage) und Organabstoßungen (durch Nadelbiopsien histologisch gesichert). Laborchemisch wurden CMV sowie BKV Viruslasten und Proteinurie (sowohl quantitativ in mg/g Krea als auch semiquantitativ via Proteinurie Stix) nach sechs Monaten, ein, drei und fünf Jahren erfasst. Der Serumkreatininspiegel wurde nach zwei Wochen, drei und sechs Monaten sowie nach ein, zwei und drei Jahren aufgezeichnet. Für die Analyse der Nierenfunktion wurde aus diesen Werten mithilfe der CKD-EPI-Kreatinin Formel die eGFR berechnet. Bei längeren Beobachtungszeiträumen ließen sich die Patienten zunehmend von externen Nephrologen betreuen. Daher wurden die späteren Verlaufsparemeter bei diesen unter Beachtung derselben Einheiten erfragt.

Um organ- bzw. spenderspezifische Daten zu bekommen, nutzten wir die Datenbank von Eurotransplant. Über das Eurotransplant Network Information System (ENIS) wurden anonymisiert Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Todesursache, Vorerkrankungen (Hypertonie und Diabetes), Nikotinabusus, HLA-Status, Panel-reaktive Antikörper (PRA), CMV-Status, der letzte Serum-Kreatinin-Wert sowie die daraus resultierende eGFR (siehe oben) erfasst.

Über die Akten der Organempfänger aus der Transplantationsambulanz wurde die kalte und warme Ischämiezeit, CMV Status, HLA-Status sowie bei Lebendspenden ein eventuelles Verwandtschaftsverhältnis zwischen Spender und Empfänger erfasst. Ebenfalls nur bei Lebendspenden wurden AB0-inkompatible Transplantationen vermerkt. Alle postmortalen Spenden wurden AB0 kompatibel transplantiert.

Um Vorerkrankungen seitens der Empfänger in die Analyse einfließen zu lassen, wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet. Dieser ist im Vergleich zu anderen Komorbiditätsindices der am besten geeignete Index für Analysen nach Transplantation (Oniscu & Forsythe, 2006). Alle laut M. E. Charlson (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987) dafür relevanten Diagnosen wurden aus Arztbriefen vor bzw. zum Zeitpunkt der Transplantation über das digitale klinische Informationssystem erfasst. Dabei hatten alle

Patienten einen minimalen Score von zwei Punkten aufgrund der vorhandenen Niereninsuffizienz.

### **2.3 Beurteilung der Nullbiopsie**

Bei der Transplantation wurde routinemäßig bei jedem eingeschlossenen Patienten zehn Minuten nach der Reperfusion eine Nullbiopsie entnommen. Dabei handelt es sich um Nadelbiopsien, die mittels Formaldehyd fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet wurden. Es wurden jeweils zwei Schnitte (etwa 2–4- $\mu$ m dick) angefertigt, mit Hämatoxylin und Eosin angefärbt und zur Auswertung an die Nephropathologie Erlangen geschickt. Dort wurden die Schnitte retrospektiv und klinisch blind von erfahrenen Nephropathologen begutachtet.

In den Nullbiopsien wurde das Ausmaß der interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie (IF/TA), das Ausmaß der Arteriosklerose, die Glomerulosklerose sowie die akute Tubulusschädigung (ATI) beurteilt.

Anhand der aktuellen überarbeiteten Banff-Kriterien wurden die Schweregrade der chronischen histologischen Läsionen IF/TA in Prozentwerten und Arteriosklerose in Graden bestimmt. Bei den Graden der Arteriosklerose entspricht Null keiner chronischen Gefäßveränderung, die Grade Eins bis Drei entsprechen einer Verengung des Gefäßlumens um  $\leq 25\%$ , 26-50% bzw.  $>50\%$ . (Roufosse et al., 2018)

Die Glomerulosklerose wurde als Prozentanteil der sklerosierten Glomeruli an der Gesamtzahl der in der Biopsie vorhandenen Glomeruli angegeben.

Das Ausmaß der ATI wurde nach Ausmaß der veränderten Tubuli bezüglich des Auftretens einer zytoplasmatischer Schwellung oder Epithelveränderung beurteilt (Gwinner et al., 2008). Es wurde klassiert (gemäß (I. E. Hall et al., 2014)) in keine (0%), milde ( $<25\%$ ), moderate (25-50%) oder schwere ATI ( $>50\%$ ).

## **2.4 HLA-Mismatch**

Um die Übereinstimmung der HLA in die Risikoanalyse einzubeziehen, erfassten wir den HLA-Status von Spender und Empfänger (siehe oben). Bei der Erstellung des Mismatch wurden HLA-A, -B, und -DR sowie deren Unterantigene berücksichtigt. Beim Vergleich der einzelnen Antigene führte ein Unterschied zu einem Mismatch von Eins, waren beide Allele unterschiedlich ergab sich ein Mismatch von Zwei. Folglich ergaben sich für das gesamte HLA Mismatch Werte zwischen Null und Sechs.

## **2.5 Gruppierung**

### **2.5.1 Kidney Donor Profile Index**

Der KDPI leitet sich aus dem KDRI (Kidney Donor Risk Index) ab. Zur Berechnung dieses KDRI wurde hier die skalierte und nur spenderspezifische Faktoren verwendende Version benutzt. Es gibt auch einen „full KDRI“, der empfänger- und transplantationsspezifische Daten wie zum Beispiel die kalte Ischämiezeit beinhaltet (Rao et al., 2009). Nachdem diese Daten zum Zeitpunkt des Organangebots aber nicht bekannt sind, haben wir uns für die Version entschieden, die nur spenderspezifische Faktoren beinhaltet, damit wir die oben genannte Fragestellung beantworten können.

Unter diese Faktoren fallen: Alter, Größe, Gewicht, Ethnie, Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes, Todesursache, letzter gemessener Serum-Kreatinin-Wert, Hepatitis-C-Status und DCD Status. DCD (Donation after Cardiac Death) ist in Deutschland nicht erlaubt, wodurch in den Berechnungen diesen Faktor von vornherein ausgeschlossen werden konnte. Darüber hinaus fehlen in Eurotransplant Informationen bzgl. der Ethnie der Spender. Aufgrund der deutschen Epidemiologie wurden alle Spender als Nicht-Afroamerikanisch eingestuft. Als Todesursache war das Vorliegen eines cerebrovasculären Ereignisses (cerebrovascular accident, CVA) von Bedeutung. Dazu zählen sowohl ischämische als auch hämorrhagische Schlaganfälle.

Der KDRI wird berechnet, in dem die einzelnen Faktoren gewichtet und aufsummiert werden, analog zur Formel aus „A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI)“ (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018a):

$$\begin{aligned}
X\beta = & 0,0128 * (\text{Alter} - 40) - 0,0194 * (\text{Alter} - 18) * \mathbb{I}(\text{Alter} < 18) + 0,0107 * (\text{Alter} - 50) \\
& * \mathbb{I}(\text{Alter} > 50) - 0,0464 * \left(\frac{\text{Größe} - 170}{10}\right) - 0,0199 * \left(\frac{\text{Gewicht} - 80}{5}\right) \\
& * \mathbb{I}(\text{Gewicht} < 80 \text{ kg}) + 0,1790 * \mathbb{I}(\text{afroamerikanische Ethnie}) + 0,1260 \\
& * \mathbb{I}(\text{Hypertonie in Vorgeschichte}) + 0,1300 * \mathbb{I}(\text{Diabetes in Vorgeschichte}) \\
& + 0,0881 * \mathbb{I}(\text{Todesursache} = \text{CVA}) + 0,2200 * (\text{SCr} - 1) - 0,2090 * (\text{SCr} - 1) \\
& * \mathbb{I}\left(\text{SCr} > 1,5 \frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 0,2400 * \mathbb{I}(\text{HCV positiv}) + 0,1330 * \mathbb{I}(\text{DCD})
\end{aligned}$$

In manchen Fällen waren keine Daten zum Vorhandensein von arterieller Hypertonie oder Diabetes bei Eurotransplant auffindbar. In diesen Situationen wurde mit dem allgemeinen Auftreten dieser Begleiterkrankungen in der Referenzpopulation gerechnet, entnommen aus OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018b). Der Prozentwert für Diabetes lag hier bei 9,79%, für Hypertonie bei 31,36%.

Im nächsten Schritt wird  $\text{KDRI}_{\text{RAO}}$  nach Rao et al (Rao et al., 2009) berechnet:

$$\text{KDRI}_{\text{RAO}} = e^{X\beta}$$

$\text{KDRI}_{\text{RAO}}$  wird interpretiert als das relative Risiko eines postoperativen Transplantatverlusts verglichen mit einem Referenzspender ( $\text{KDRI}_{\text{RAO}}=1,0$ ). Dieser ist in der Originalversion ein 40-jähriger, nicht-afroamerikanischer Mann von 80kg auf 170cm Körpergröße mit letztem Serumkreatinin von 1,0mg/dl. Er hat keine Vorerkrankungen und ist nach einem cerebrovaskulären Ereignis hirntot. (Rao et al., 2009)

Mittels eines Skalierungsfaktors wird der  $\text{KDRI}_{\text{RAO}}$  heutzutage an eine Referenzgruppe angepasst: Dazu dienen alle im vorherigen Kalenderjahr postmortal gespendeten Nieren in den USA, sodass der neue  $\text{KDRI}_{\text{MEDIAN}}$  eine aktuelle Kohorte als Referenzgruppe aufweist.

$$\text{KDRI}_{\text{MEDIAN}} = \text{KDRI}_{\text{RAO}} / \text{Skalierungsfaktor}$$

Der aktuelle Skalierungsfaktor ist auf der OPTN Website in dem jährlich angepassten Dokument „KDRI to KDPI mapping table“ zu finden. Wir haben die Referenzgruppe des Jahres 2017 genommen mit dem entsprechenden Skalierungsfaktor 1,21083136234747 (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018b).

Der  $KDRI_{\text{MEDIAN}}$  wird also interpretiert als das relative Risiko für ein Transplantatversagen der Spenderniere verglichen mit dem medianen Spender des letzten Kalenderjahres.

Der KDPI ist eine Abbildung des KDRI. Mithilfe des „KDRI to KDPI mapping table“ (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018b) wird jedem KDRI Wert ein Prozentwert zwischen 0% und 100% zugeordnet. Ein KDRI Wert von 1,0 (Referenzspender) wird einem KDPI von 50% zugeordnet.

Die Patienten wurden anhand der Einteilung von OPTN gruppiert. Wir haben lediglich die ersten OPTN Gruppen von 0-20 und 20-34 wegen der niedrigen Fallzahlen und geringfügigen Kalibersprünge zu einer Gruppe zusammengefasst und auch die negativen LKDPI Werte dazu genommen. Somit ergeben sich für unser Kollektiv die Grenzen  $< 35\%$ ,  $35-85\%$  und  $> 85\%$ . Die letzte Gruppe dient auch als Vergleichsgruppe zu Expanded Criteria Donor Nieren, wie in der Originalarbeit beabsichtigt und in der Literatur verwendet (Bae et al., 2016; Rao et al., 2009).

### **2.5.2 Living Kidney Donor Profile Index**

Der LKDPI (Living Kidney Donor Profile Index) wurde erstellt um Lebendspenden miteinander sowie mit postmortalen Spenden vergleichen zu können. Nichtsdestotrotz verwendet er unterschiedliche Faktoren in der Berechnung als der KDPI und schließt auch empfängerspezifische Daten wie HLA-Mismatch, ABO-Inkompatibilität, Verwandtschaftsverhältnis, Geschlechter sowie das Gewichtsverhältnis zwischen Spender und Empfänger (D/RWR – donor/recipient weight ratio) mit ein.

Analog zur KDPI Formel finden sich als weitere Parameter hier Alter, eGFR (abgeleitet aus dem letzten Serumkreatinin-Wert), BMI (ermittelt aus Gewicht in kg und Körpergröße in  $m^2$ ) und Ethnie. Zudem geht in die Berechnung ein Nikotinabusus seitens des Spenders ein. Die Formel zur Berechnung des LKDPI wurde aus dem Originalpaper von Massie et al verwendet (Massie et al., 2016):

$$\begin{aligned}
LKDPI = & -11,30 + 1,85 * (Alter - 50) * \mathbb{I}(Alter > 50) - 0,381 * eGFR + 1,17 * BMI + 22,34 \\
& * \mathbb{I}(afroamerikanische\ Ethnie) + 14,33 * \mathbb{I}(Nikotinabusus) + 0,44 \\
& * systolischer\ Blutdruck - 21,68 * \mathbb{I}(D + R\ männlich) + 27,30 \\
& * \mathbb{I}(AB0\ inkompatibel) - 10,61 * \mathbb{I}(nicht\ verwandt) + 8,57 \\
& * (HLA - B\ Mismatches) + 8,26 * (HLA - DR\ Mismatches) - 50,87 * 0,9 \\
& * \mathbb{I}(DRWR > 0,9)
\end{aligned}$$

Die Einteilung des LKDPI wurde zusammen mit dem KDPI in drei Gruppen gestaltet, wie bereits oben aufgeführt in < 35%, 35-85% und > 85%.

### 2.5.3 Standard/Expanded Criteria Donor

ECD-Spender wurden wie folgt definiert:

Spender, die zum Zeitpunkt des Todes im Alter von

- $\geq 60$  Jahren waren *oder*
- 50-59 Jahren waren und gleichzeitig zwei der folgenden Kriterien erfüllten:
  - Tod durch einen cerebrovaskulären Vorfall
  - systemischer Hypertonus in der Vorgeschichte
  - terminales Serum-Kreatinin > 1,5mg/dl. (Port et al., 2002)

Alle Spender, die diese ECD Kriterien nicht erfüllen, wurden als SCD klassifiziert.

## 2.6 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Analyse war der todeszensierte Transplantatverlust. Dabei handelt es sich um einen irreversiblen Organfunktionsverlust, bei welchem die Patienten wieder dauerhaft dialysepflichtig werden. Der Tag der ersten Dialyse wurde hierbei als Eventdatum (Datum des Eintritts des Ereignisses) verwendet.

Unter den Endpunkt Transplantatverlust fallen auch Patienten, deren Niere nie die Funktion aufgenommen hat (bei fehlenden chirurgischen Komplikationen). Bei dieser primären Nicht-Funktion waren die Patienten ab dem ersten postoperativen Tag formal dauerhaft dialysepflichtig. Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstorben sind, wurden in der Analyse ab dem Todeszeitpunkt zensiert.

Als sekundären Endpunkt verwendeten wir den nicht-todeszensierten Transplantatverlust. Bei diesem zählen nicht nur Transplantatverlust und primäre Nicht-Funktion als Event, sondern auch der Tod mit funktionierendem Transplantat wird als Ereignis gewertet.

Für jeden Patienten wurde der Status (Transplantatverlust, Tod mit funktionierendem Transplantat, lebt mit funktionsfähiger Niere) nach ein, drei und fünf Jahren festgehalten. Danach (oder nach dem Tag des letzten erfassten Follow-Up Untersuchung innerhalb dieser fünf Jahre) wurden die Patienten zensiert.

## 2.7 Statistische Analyse

Bei den Auswertungen wurde als Signifikanzgrenze eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha \leq 0,05$  (entspricht Signifikanzniveau = 95%) festgelegt ( $p < 0,05$ ).

In der deskriptiven Statistik der Patientencharakteristik sowie der Biopsieparameter wurden alle normalverteilten Parameter als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die nicht-parametrischen Daten wurden mittels Median und Interquartilspanne (25 Perzentile; 75 Perzentile) beschrieben. Alle nominal skalierten Variablen wurden durch die absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozentangaben dargestellt.

Als Tests um signifikante Unterschiede der (L)KDPI Gruppen in der Patientencharakteristik zu finden wurden verwendet: für nicht-parametrische Daten der Kruskal-Wallis Test, für normalverteilte Daten die ANOVA (einfaktorielle Varianzanalyse) und für alle kategorialen Daten der Chi-Quadrat Test. Der Vergleich dieser Daten anhand der SCD/ECD Klassifizierung, Jahresunterschiede und lebend- oder postmortale Nierentransplantation wurde mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten, T-Test für normalverteilte Daten und Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten durchgeführt.

Die Korrelation der SCD/ECD bzw. (L)KDPI Gruppen mit den Biopsieparametern und eGFR-Werten wurde den Skalen entsprechend berechnet: Zwischen metrischen Daten wurde die Pearson-Korrelation verwendet, zwischen metrisch und ordinalen Spearman's Rho, zwischen metrischen und nominalen Daten der Eta-Koeffizient und zwischen ordinal und nominal skalierten Variablen der Chi-Quadrat Test.

Um die Assoziation der SCD/ECD sowie (L)KDPI Gruppen mit den Endpunkten zu untersuchen wurden Kaplan-Meier Analysen inklusive Log-rank-Tests durchgeführt. Hierfür wurden Überlebensanalysen bezüglich des Kurzzeit-Transplantatüberlebens auf den Zeitraum ein Jahr nach Transplantation beschränkt, für das Langzeit-Transplantatüberleben galt der Zeitraum von fünf Jahren.

Zusätzlich wurden mittels univariater Cox-Regression die SCD/ECD Klassifikation, der (L)KDPI als kontinuierliche Variable, die Biopsieparameter und etwaige weitere Risikofaktoren auf ihren Einfluss auf den primären sowie sekundären Endpunkt untersucht.

Nach der Analyse univariater Assoziationen von spender- und empfängerspezifischen Risikofaktoren auf das todeszensierte Transplantatüberleben (als primären Endpunkt) sowie das

unzensurierte Transplantatüberleben (als sekundären Endpunkt) wurde ein multivariates Modell für den primären Endpunkt erstellt, welches statistisch signifikante, wie auch in der Literatur verwendete Risikofaktoren enthält. Der (L)KDPI wurde in dieser Analyse als kontinuierliche Variable eingeschlossen.

Um die Fähigkeit eines Risikoscores bzw. Risikofaktors einzuschätzen, einen Transplantatverlust vorherzusagen, wurden Konkordanzen (C-Statistiken) für das Kurz- und Langzeittransplantatüberleben berechnet.

Die statistische Ausarbeitung erfolgte mittels der Softwareprogramme „IBM SPSS Statistics“, Version 25 (IBM Corp., NY, USA) und „R“, Version 3.5.3. Zusätzlich wurde zur Datenpräsentation GraphPad Prism, Version 8.0 benutzt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Im Einschlusszeitraum (01.01.2006 bis 31.12.2016) wurden 406 Patienten am Klinikum rechts der Isar nierentransplantiert, bei welchen eine routinemäßige Post-Reperusionsbiopsie entnommen wurde (siehe Abb. 2).

Wie oben bereits erwähnt wurden Empfänger einer kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation aus der Analyse ausgeschlossen. Das betraf 14 Patienten. Fünf Patienten gingen doppelt in die Analyse ein, da sie aufgrund eines frühen Transplantatverlusts der ersten Niere im angegebenen Zeitraum nochmals nierentransplantiert wurden.

Von allen beobachteten Patienten erlitten 26 Organempfänger einen frühen Transplantatverlust. Zwölf von diesen hatten eine perioperative Komplikation (Hämorrhagie, Gefäßthrombose, Dissektion der Arteria iliaca communis oder insuffiziente Reperfusion aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz) und mussten daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die anderen 14 Patienten hatten eine primäre Nichtfunktion der Niere ohne, dass chirurgische Komplikationen vorlagen und wurden daher weiter analysiert. Drei Patienten hatten sowohl eine kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation als auch eine perioperative Komplikation. Letztendlich wurden 23 Patienten aufgrund einer kombinierten Pankreas-/Nierentransplantation oder einer chirurgischen Komplikation retrospektiv von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen.

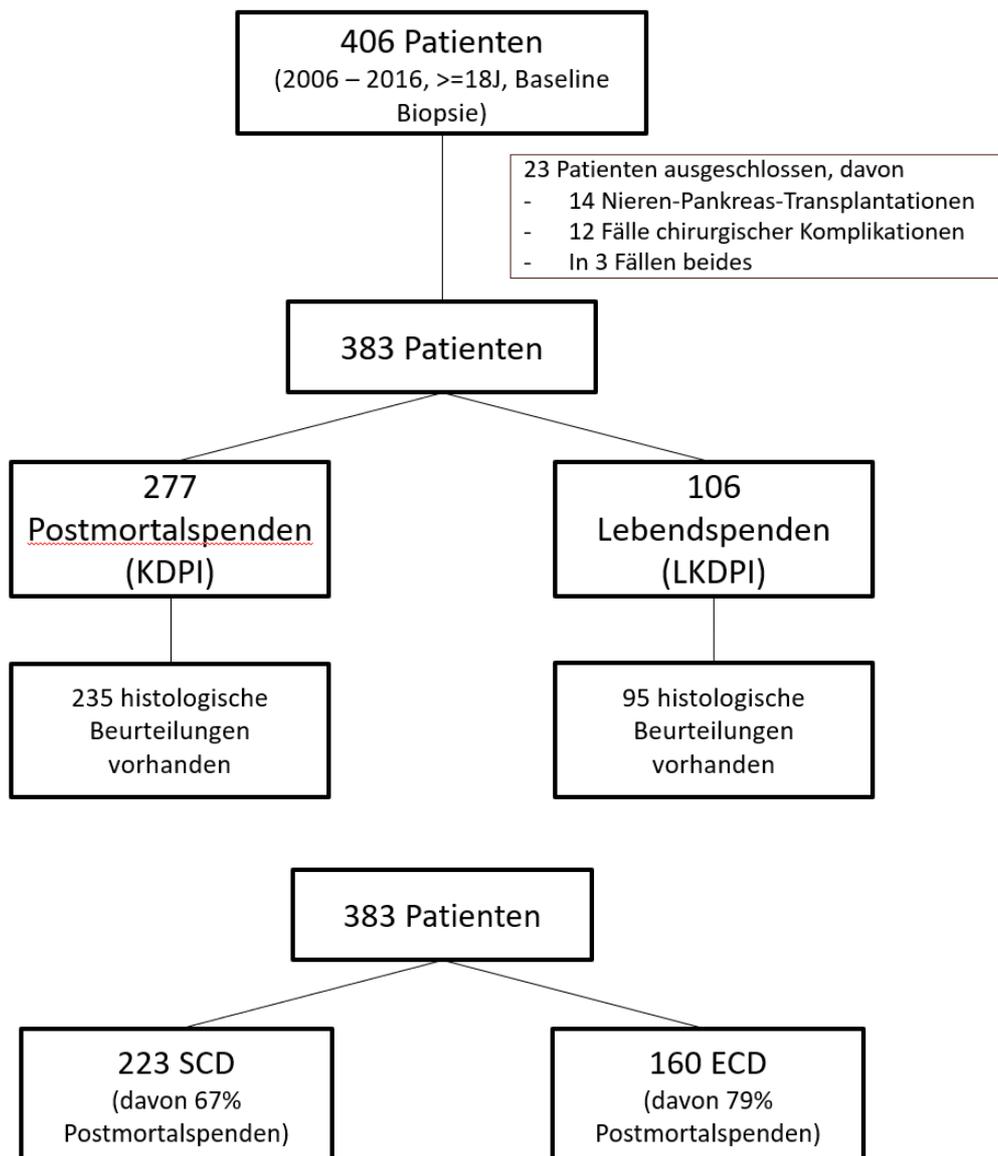
In insgesamt 54 Fällen konnte keine Biopsie ausgewertet werden, da keine Gewebeproben mehr vorhanden waren (26 Fälle) oder kein/zu wenig Nierengewebe in der Probe auffindbar war (27 Proben).

Von den 383 eingeschlossenen Patienten erhielten 277 eine postmortale Nierenspende und 106 Patienten eine Lebendspende. All diese Spendernieren wurden gemäß (L)KDPI Scoring statistisch analysiert.

Dieselben 383 Patienten unterliefen der Standard/Expanded Criteria Donor Klassifizierung. Hierunter fanden sich 223 Standard Criteria Donor (SCD), von denen 67% postmortale Spender waren und 160 Expanded Criteria Donor (ECD) mit einem höheren Anteil an Postmortalspenden von 79% (siehe Abb. 2 unten).

Die mittlere Beobachtungszeit der Empfänger lag zum Zeitpunkt des finalen Follow-Up Datums (30.06.2017) bei  $5,2 \pm 3,2$  Jahren. Leider waren drei Patienten nicht bis zu diesem Stichtag verfolgbar: Ein Patient war nach 54 Tagen nicht weiter zu verfolgen, die andern beiden nach 342 bzw. 428 Tagen.

Abb. 2 gibt einen Überblick, wie viele Patienten letztendlich in die statistische Auswertung eingehen.



**Abb. 2:** Studienaufbau

## 3.2 Patientencharakteristika

Die Kohorte umfasst 249 Männer (65%) und 134 Frauen (35%) mit einem durchschnittlichen Alter von  $52 \pm 13$  Jahren und einem BMI von  $25 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ . Fast alle Patienten sind Kaukasier (98%) und die meisten (83%) wurden erstmalig transplantiert. Genau 89 Patienten (23%) erhielten eine Induktionstherapie mittels Antithymozytenglobulin (ATG), Basiliximab, Daclizumab oder Eculizumab vor bzw. zum Zeitpunkt der Transplantation.

Als Grunderkrankung für die terminale Niereninsuffizienz (ESKD) traten am häufigsten Glomerulonephritiden (31%), arterielle Hypertonie (15%) und Diabetes mellitus (10%) auf.

Im Schnitt hatten die Patienten 51 Monate Dialysedauer bis zur Transplantation hinter sich. 42 Patienten (11%) erhielten eine präemptive Transplantation durch Lebendspende und dialysierten zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht.

Bezüglich der Immunsuppression bekamen alle bis auf eine Patientin eine Kombination aus einem Glukokortikoid und einem Calcineurininhibitor, davon haben 296 (77%) Tacrolimus erhalten. Eine Patientin erhielt eine Lebendspende ihrer monozygoten Zwillingschwester, weshalb auf eine Immunsuppression verzichtet werden konnte.

Der Median des Charlson Comorbidity Score (CCI) liegt bei zwei Punkten mit einem Interquartilsabstand von zwei bis vier Punkten.

Das mittlere Alter der Spender betrug  $53 \pm 15$  Jahre, 172 (45%) von ihnen waren weiblich und der durchschnittliche BMI lag bei  $27 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ . Von den 277 postmortalen Nierenspendern starben 63 (23%) durch ein Trauma, weitere 160 Spender (58%) erlitten ein cerebrovasculäres Ereignis. Das zuletzt vor Transplantation gemessene Serumkreatinin des Spenders (SCr) lag im Schnitt bei  $1,0 \pm 0,6 \text{ mg/dl}$ . Bezüglich der Vorerkrankungen lag bei 41% der Spender eine arterielle Hypertonie vor und bei 10% eine Diabetes-Erkrankung. Die Klassifikation als Expanded Criteria Donor (ECD) traf bei 160 Spendern (42%) zu. Der mediane (L)KDPI lag bei 54% mit einer Interquartilspanne von 27 bis 83%.

Im Transplantationsprozess zeigte sich für die HLA-Mismatches ein Median von vier Punkten mit einem Interquartilsabstand von drei bis fünf. Der Mittelwert der kalten Ischämiezeit lag bei  $8,9 \pm 6,2$  Stunden; die warme Ischämiezeit bei  $23 \pm 16$  Minuten.

Während des ersten Jahres hatten 25 Patienten ein Transplantatversagen. Nach drei Jahren erhöhte sich diese Zahl auf 38 Fälle, nach insgesamt fünf Jahren waren es 47 Patienten, die wieder dialysepflichtig waren.

16 Patienten starben im ersten Jahr mit einem funktionierendem Nierentransplantat, nach drei Jahren waren es 30 und nach fünf Jahren 34 Fälle. Eine verzögert einsetzende Funktion des Nierentransplantats trat bei 124 Patienten (32%) auf, eine primäre Fehlfunktion, wie oben bereits erwähnt, bei 14 Patienten (4%). Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr hatten 102 Patienten (27%) eine oder mehrere Biopsie-gesicherte Abstoßungen des Transplantats.

Die eGFR-Werte waren im gesamten Kollektiv nach ein, zwei und drei Jahren annähernd gleichbleibend mit Werten von 45, 48 und 48 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2:** Demographische und klinische Charakteristika der Spender und Empfänger der zugrunde liegenden Kohorte (n=383).

Kategoriale Daten werden in n (%) angegeben, normalverteilte Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung und nicht-parametrische Daten als Median (Interquartilsabstand).

Charakteristika	Gesamt
Anzahl, n (%)	383 (100)
davon Lebendspenden n (%)	106 (28)
<b>Spender</b>	
(L)KDPI	54 (27; 83)
Weiblich, n (%)	172 (45)
Alter (Jahre)	53 ± 15
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5
Todesursache (n)	277
- Trauma	63 (23)
- CVA	160 (58)
- Sonstige	54 (20)
Vorerkrankungen	
- Art. Hypertonie	154 (41)
- Diabetes	38 (10)
Letztes SCr (in mg/dl)	0,9 (0,7; 1,1)
<b>Prozess</b>	
HLA-Mismatch	4 (3; 5)
Kalte Ischämiezeit (h)	8 (2; 13)
Warme Ischämiezeit (min)	20 (20; 22)
<b>Empfänger</b>	
Weiblich, n (%)	134 (35)
Alter (Jahre)	52 ± 13
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 5

<b>Tabelle 2: Fortsetzung</b>	
Kaukasier	377(98)
Erste NTX	318 (83)
Induktionstherapie	89 (23)
ESKD Grunderkrankung	117 (31)
- Glomerulonephritis	37 (10)
- Diabetes	57 (15)
- Art. Hypertonie	172 (45)
- Sonstige	
Dialysedauer (Monate)	51 (19; 86)
Immunsuppression	
- Glukokortikoide	382 (100)
- Calcineurininhibitor	382 (100)
- Davon Tacrolimus	296 (77)
CCI Score	2 (2; 4)
<b>Ergebnisse</b>	
Transplantatverlust	
- Nach 1 Jahr	25 (7)
- Nach 3 Jahren	38 (10)
- Nach 5 Jahren	47 (12)
Tod mit funktionierendem TX	
- Nach 1 Jahr	16 (4)
- Nach 3 Jahren	30 (8)
- Nach 5 Jahren	34 (9)
Verzögerte TX-Funktion	124 (32)
Primäre Nichtfunktion	14 (4)
Patienten mit Abstoßungen nach 1 Jahr	102 (27)
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	
- Nach 1 Jahr	45 (33; 60)
- Nach 2 Jahren	48 (36; 64)
- Nach 3 Jahren	48 (36; 66)

### 3.2.1 Zeitliche Veränderung der Spendercharakteristik

Wie in der Einleitung in Unterabschnitt 1.1.2 erwähnt, hat sich die Qualität von Spenderorganen im Laufe der Jahre zunehmend verschlechtert, indem Menschen höheren Alters und auch zunehmend Patienten mit Vorerkrankungen als Organspender in Frage kommen. Diese Tendenz wurde auch in unserem Kollektiv untersucht, indem der gesamte Erhebungszeitraum (10 Jahre) aufgeteilt wurde auf die Zeiträume 2006-2011 und 2012-2016. Parameter, die in der Literatur eine Aussage zur Qualität der Organe gezeigt haben, sowie transplantationspezifische Daten und Endpunkte wurden für die daraus entstandenen Gruppen ausgewertet und in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3:** Parameter der Organqualität und des Transplantationsprozesses und -verlaufes aufgeteilt auf die Zeiträume 2006-2011 und 2012-2016.

Kategoriale Daten werden in n (%) angegeben, normalverteilte Daten als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und nicht-parametrische Daten als Median (Interquartilsabstand). Als Test um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden wurden verwendet: Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten, Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten, T-Test für normalverteilte Daten.

Charakteristika	2006-2011	2012-2016	p-Wert
Anzahl, n (%)	155 (40)	228 (60)	
<b>Spender</b>			
(L)KDPI (in %)	53 (27; 80)	56 (28; 84)	0,579
ECD	62 (40)	98 (43)	0,561
Alter (Jahre)	52 $\pm$ 16	54 $\pm$ 15	0,248
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4	27 $\pm$ 5	0,232
Todesursache = CVA	71 (45,8)	89 (39)	0,897
Vorerkrankungen			
- Art. Hypertonie	48 (31)	106 (47)	<b>0,003</b>
- Diabetes	16 (10)	22 (10)	0,802
Letztes SCr (in mg/dl)	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,7; 1,1)	0,258
<b>Empfänger</b>			
Alter (Jahre)	52 $\pm$ 13	52 $\pm$ 13	0,966
Dialysedauer (Monate)	56 (26; 84)	47 (17; 87)	0,487
<b>Prozess</b>			
HLA-Mismatch	3 (3; 5)	4 (3; 5)	<b>0,006</b>
Kalte Ischämiezeit (h)	9 (4; 14)	8 (2; 13)	0,084
1-Jahres TX-Überleben	135 (87)	207 (91)	0,763
Verzögerte TX-Funktion	50 (32)	74 (32)	0,927
Primäre Nichtfunktion	5 (3)	9 (4)	0,712

Es zeigt sich wie erwartet eine geringe Erhöhung des Spenderalters und wahrscheinlich dadurch bedingt auch eine Erhöhung der Anzahl an ECD Spender und des (L)KDPI Scores, allerdings jeweils ohne statistisch signifikante Unterschiede. Diese finden sich lediglich bezogen auf die Anzahl an Spendern mit arterieller Hypertonie in der Krankengeschichte sowie auch für die Anzahl an HLA Mismatches zwischen Spender und Empfänger.

### **3.3 Klinische Charakteristika in Gruppen**

#### **3.3.1 SCD/ECD Klassifizierung**

In Tabelle 4 finden sich die im vorigen Kapitel aufgeführten Mittelwerte auch getrennt für die Kategorien SCD und ECD sowie die p-Werte, die sich aus dem Vergleich der Gruppen ergeben haben.

Die Faktoren Spenderalter, Hypertonie Vorgeschichte sowie Tod durch ein cerebrovaskuläres Ereignis, welche in die Klassifikation als ECD Spender einfließen, zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Des Weiteren gibt es auch deutliche Unterschiede bei dem medianen (L)KDPI.

Die Empfänger von ECD-Nieren hatten zudem ein höheres Alter, HLA Mismatch und einen höheren CCI-Score.

Auch bezogen auf die verschiedenen Ergebnisse (Transplantatverlust, Tod mit funktionierendem Transplantat nach drei Jahren, primäre Nichtfunktion sowie eGFR Verlaufswerte) ergeben sich relevante Unterschiede.

**Tabelle 4:** Demographische und klinische Charakteristika der Spender und Empfänger der zugrunde liegenden Kohorte (n=383), unterteilt anhand der SCD/ECD Klassifikation (links), sowie in (L)KDPI Gruppen (rechts), jeweils mit den Signifikanzen der jeweiligen Gruppenunterschiede.

Kategoriale Daten werden in n (%) angegeben, normalverteilte Daten als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und nicht-parametrische Daten als Median (Interquartilsabstand). Als Tests um signifikante Unterschiede zwischen der SCD/ECD Klassifizierung zu finden wurden verwendet: Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten, Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten, T-Test für normalverteilte Daten. Äquivalent wurden für die (L)KDPI Gruppen verwendet: Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten, Kruskal-Wallis Test für nicht-parametrische Daten, ANOVA für normalverteilte Daten.

Charakteristika	SCD	ECD	p-Wert	(L)KDPI-Score			p-Wert
				<35	35-85	>85	
Anzahl, n (%)	223 (58)	160 (42)		127 (33)	171 (45)	85 (22)	
davon Lebendspenden n (%)	73 (33)	33 (21)		61 (48)	44 (26)	1 (1)	
<b>Spender</b>							
(L)KDPI (in %)	31 (14; 53)	87 (70; 95)	<0,001	16 (3; 27)	58 (50; 72)	95 (90; 98)	<0,001
ECD				7 (6)	70 (41)	83 (98)	<0,001
Weiblich, n (%)	99 (44)	73 (46)	0,811	46 (36)	94 (55)	32 (38)	0,002
Alter (Jahre)	44 $\pm$ 12	66 $\pm$ 7	<0,001	41 $\pm$ 13	55 $\pm$ 9	69 $\pm$ 10	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 5	28 $\pm$ 4	0,014	26 $\pm$ 5	27 $\pm$ 5	28 $\pm$ 4	0,095
Todesursache (n)	150	127		66	127	84	
- Trauma	52 (35)	11 (9)	<0,001	39 (31)	17 (10)	7 (8)	<0,001
- CVA	63 (42)	97 (76)	<0,001	6 (5)	87 (51)	67 (80)	<0,001
- Sonstige	35 (23)	19 (15)	0,289	21 (17)	23 (13)	10 (12)	0,587
<b>Vorerkrankungen</b>							
- Art. Hypertonie	55 (25)	99 (62)	<0,001	18 (14)	80 (47)	56 (66)	<0,001
- Diabetes	14 (6)	24 (15)	0,005	0 (0)	18 (11)	20 (24)	<0,001
Letztes SCr (in mg/dl)	0,8 (0,7; 1,1)	0,9 (0,7; 1,2)	0,076	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,7; 1,1)	1,0 (0,8; 1,3)	0,002
<b>Prozess</b>							
HLA-Mismatch	3 (3; 4)	4 (3; 5)	<0,001	3 (2; 4)	4 (3; 5)	5 (4; 5)	<0,001
Kalte Ischämiezeit (h)	8 (2; 13)	8 (4; 14)	0,231	4 (2; 12)	8 (3; 14)	10 (6; 16)	<0,001
Warme Ischämiezeit (min)	20 (20; 20)	20 (20; 30)	0,782	20 (20; 20)	20 (20; 20)	20 (20; 30)	0,062
<b>Empfänger</b>							
Weiblich, n (%)	78 (35)	56 (35)	0,996	51 (40)	55 (32)	28 (33)	0,325
Alter (Jahre)	48 $\pm$ 12	59 $\pm$ 12	<0,001	46 $\pm$ 13	52 $\pm$ 11	63 $\pm$ 10	<0,001

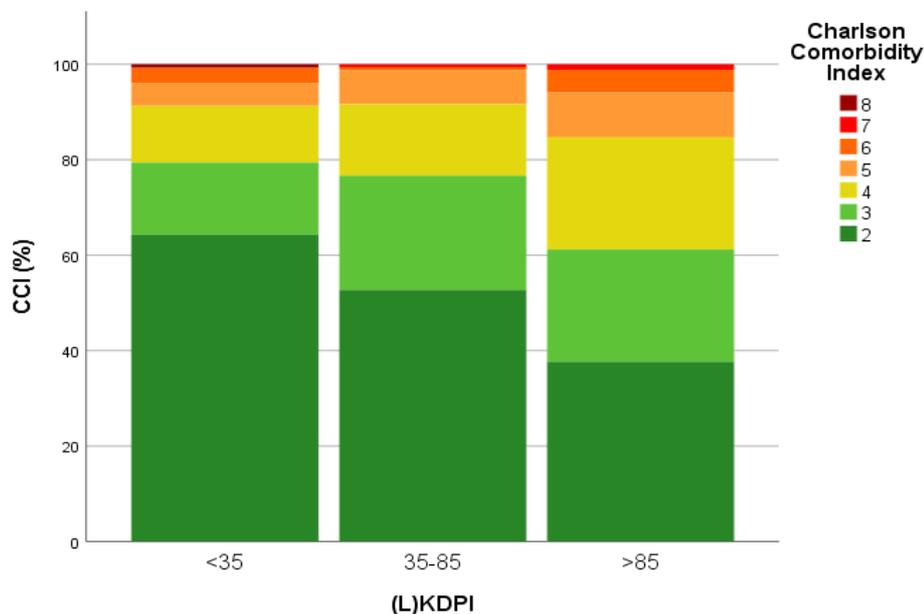
<b>Tabelle 4: Fortsetzung</b>							
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 5	26 ± 5	0,039	24 ± 5	26 ± 5	25 ± 4	<b>0,048</b>
Kaukasier	218 (98)	159 (99)	0,382	126 (99)	166 (97)	85 (100)	0,227
Erste NTX	179 (80)	139 (89)	0,089	100 (79)	147 (86)	71 (84)	0,257
Induktionstherapie	61 (27)	28 (18)	<b>0,024</b>	33 (26)	41 (24)	15 (18)	0,553
ESKD Grunderkrankung							
- Glomerulonephritis	68 (30)	49 (31)	0,978	45 (35)	47 (27)	25 (29)	0,327
- Diabetes	19 (9)	18 (11)	0,372	8 (6)	21 (12)	8 (9)	0,224
- Art. Hypertonie	35 (16)	22 (14)	0,598	17 (13)	24 (14)	16 (19)	0,506
- Sonstige	101 (45)	71 (44)	0,859	57 (45)	79 (46)	49 (58)	0,222
Dialysedauer (Monate)	51 (13; 87)	50 (28; 86)	0,563	25 (4; 80)	68 (26; 92)	49 (33; 69)	<b>&lt;0,001</b>
Immunsuppression							
- Glukokortikoide	223 (100)	159 (99)	0,176	126 (99)	171 (100)	85 (100)	0,366
- Calcineurininhibitor	223 (100)	159 (99)	0,176	126 (99)	171 (100)	85 (100)	0,366
- Davon Tacrolimus	172 (77)	124 (78)	0,932	102 (80)	137 (80)	57 (67)	0,064
CCI Score	2 (2; 3)	3 (2; 4)	<b>0,004</b>	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 4)	<b>0,001</b>
<b>Ergebnisse</b>							
Transplantatverlust							
- Nach 1 Jahr	6 (3)	19 (12)	<b>&lt;0,001</b>	1 (1)	9 (5)	15 (18)	<b>&lt;0,001</b>
- Nach 3 Jahren	14 (6)	24 (15)	<b>0,005</b>	7 (6)	12 (7)	19 (22)	<b>&lt;0,001</b>
- Nach 5 Jahren	16 (7)	31 (19)	<b>&lt;0,001</b>	8 (7)	17 (10)	22 (26)	<b>&lt;0,001</b>
Tod mit funktionierendem TX							
- Nach 1 Jahr	208 (93)	134 (84)	0,870	2 (2)	7 (4)	7 (8)	0,059
- Nach 3 Jahren	197 (88)	118 (74)	<b>0,035</b>	3 (2)	12 (7)	15 (18)	<b>&lt;0,001</b>
- Nach 5 Jahren	192 (86)	110 (69)	0,081	3 (2)	15 (9)	16 (19)	<b>&lt;0,001</b>
Verzögerte TX-Funktion	67 (30)	57 (36)	0,139	24 (19)	66 (39)	34 (40)	<b>&lt;0,001</b>
Primäre Nichtfunktion	4 (2)	10 (6)	<b>0,022</b>	1 (1)	6 (4)	7 (8)	<b>0,018</b>
Patienten mit Abstoßungen nach 1 Jahr	52 (23)	50 (31)	0,097	29 (23)	48 (28)	25 (29)	0,483
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )							
- Nach 1 Jahr	53 (39; 65)	39 (29; 47)	<b>&lt;0,001</b>	56 (42; 68)	44 (34; 58)	35 (26; 43)	<b>&lt;0,001</b>
- Nach 2 Jahren	54 (40; 71)	41 (31; 51)	<b>&lt;0,001</b>	57 (45; 74)	48 (37; 61)	35 (30; 45)	<b>&lt;0,001</b>
- Nach 3 Jahren	53 (39; 72)	41 (31; 52)	<b>&lt;0,001</b>	61 (44; 74)	45 (35; 61)	39 (28; 45)	<b>&lt;0,001</b>

### 3.3.2 (L)KDPI Gruppen

Tabelle 4 zeigt zudem die demografischen und klinischen Charakteristika der Spender und Empfänger unterteilt in (L)KDPI Gruppen und die jeweiligen Signifikanzen bezüglich der Gruppenunterschiede.

Die spenderbezogenen Faktoren Alter, Todesursache, letztes Serum-Kreatinin und die Vorerkrankungen arterielle Hypertonie sowie Diabetes (welche unter anderem für die Berechnung des (L)KDPI verwendet werden) weisen signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen auf.

Die empfängerbezogenen Variablen Alter und CCI Score zeigen zudem statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$ ). Dies zeigt, dass schlechtere Organe (also Spender mit einem höheren (L)KDPI) älteren Patienten sowie vorerkrankten Patienten zugeteilt worden sind. Zur Veranschaulichung der Verteilung des Charlson Comorbidity Scores auf die (L)KDPI Gruppen dient Abb. 3.

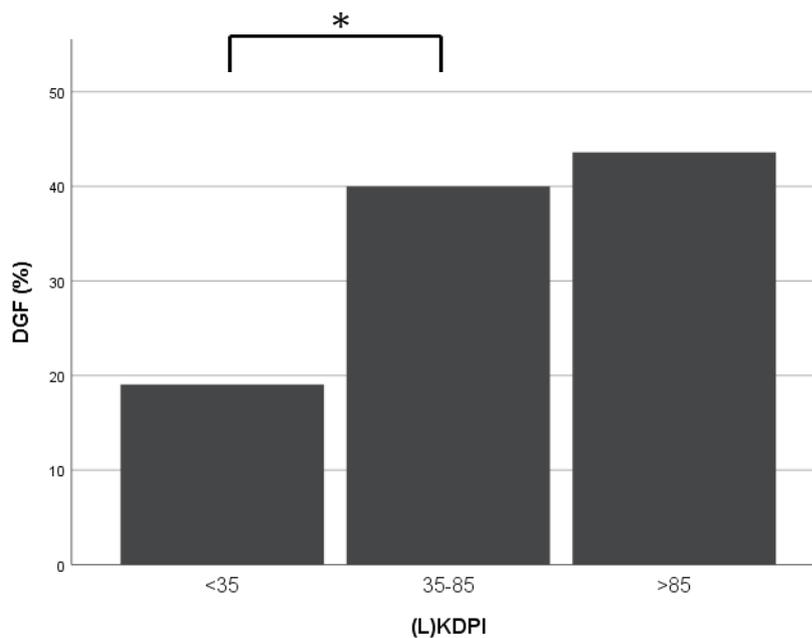


**Abb. 3:** Prozentuale Verteilung des Charlson Comorbidity Index (CCI) innerhalb der (L)KDPI Kategorien (Kruskal Wallis Test,  $p = 0,001$ )

Auch die Anzahl an HLA Mismatches steigt signifikant ( $p < 0,001$ ) mit höherem (L)KDPI an. So wurden in unserer Kohorte risikobehaftete Organe vermehrt an Patienten vermittelt, welche zudem das Risiko einer schlechteren immunologischen Kompatibilität tragen und damit das Resultat negativ beeinflussen.

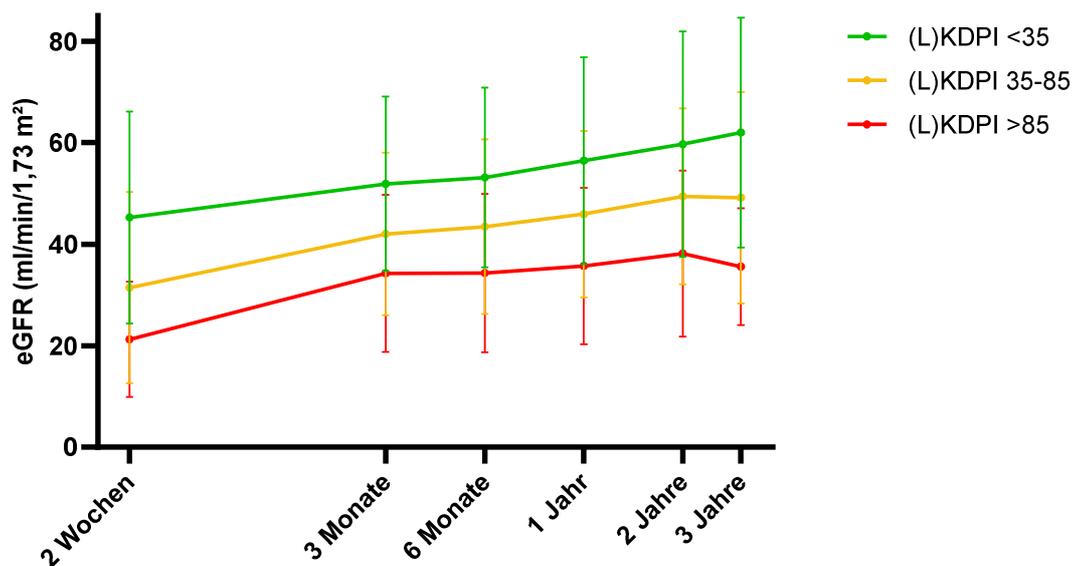
In Bezug auf die Transplantationsergebnisse in Tabelle 4 konnten zwischen den (L)KDPI Gruppen signifikante Unterschiede festgestellt werden bezüglich Transplantatüberleben nach ein, drei und fünf Jahren, Tod mit funktionierendem Transplantat nach drei und fünf Jahren, sowie auch bei der primären Organfehlfunktion.

Erwähnenswert ist, dass die SCD/ECD Gruppen sich bezogen auf das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion (delayed graft function, DGF) nicht unterscheiden, die (L)KDPI Untergruppen jedoch schon ( $p < 0,001$ ). Zur Veranschaulichung bildet Abb. 4 das Auftreten einer verzögerten Transplantatfunktion in den (L)KDPI Gruppen ab.



**Abb. 4:** Prozentuale Verteilung des Auftretens einer verzögerten Transplantatfunktion (delayed graft function, DGF) innerhalb der (L)KDPI Gruppen (Chi-Quadrat Test nach Pearson,  $p < 0,001$ )

Als weitere Verlaufsparemeter wurden Serum-Kreatininwerte gesammelt und daraus die eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) berechnet. Wie in Tabelle 4 zu sehen ist, sind die eGFR-Werte nach einem, zwei und drei Jahren signifikant unterschiedlich in den (L)KDPI Gruppen. Diese Gegebenheit zeigt sich auch in Abb. 5 und lässt schließen, dass ein höherer (L)KDPI-Score zu schlechteren Filtrationswerten und damit einer schlechteren Nierenfunktion über den gesamten zeitlichen Verlauf führt.



**Abb. 5:** Zeitlicher Verlauf der eGFR-Werte (in ml/min/1,73m<sup>2</sup> als Mittelwert mit Standardabweichung) der verschiedenen (L)KDPI Kategorien. Zu jedem Zeitpunkt waren die Werte signifikant unterschiedlich.

### 3.3.3 Lebend- versus Postmortalspenden

Die Spender- und Empfängercharakteristik wurde im Weiteren auf Unterschiede zwischen lebend- und postmortalen Nierentransplantationen untersucht. Siehe dazu Tab. 5.

Die Lebendspender sind dabei verglichen mit postmortalen Spendern öfter weiblich, haben bessere Serum-Kreatinin-Werte und auch der LKDPI ist niedriger als der KDPI. Des Weiteren finden sich in der Kohorte keine Lebendspender mit diabetischer Vorerkrankung und die kalte Ischämiezeit ist aufgrund des wegfallenden Transports bei Lebendspenden deutlich kürzer. Die Empfänger von Lebendspenden sind jünger, haben einen niedrigeren CCI-Score und erhalten häufiger als Empfänger von Postmortalspenden die erste Nierentransplantation. Zudem

haben sie eine geringere Zeit an der Dialyse hinter sich und häufiger Tacrolimus als initiale Basisimmunsuppression erhalten.

Im Verlauf zeigt sich, dass die Empfänger von Lebendspenden bessere Transplantationsergebnisse erzielen, da es seltener zu Transplantatversagen, verzögerter Transplantatfunktion und Tod mit funktionierendem Transplantat kommt. Darüber hinaus zeigen deren Transplantate auch eine bessere Funktion anhand der eGFR-Werte.

**Tabelle 5:** Demographische und klinische Charakteristika der Spender und Empfänger der zugrunde liegenden Kohorte (n=383), unterteilt in Lebend- und Postmortalnierentransplantationen, jeweils mit den Signifikanzen der jeweiligen Gruppenunterschiede.

Kategoriale Daten werden in n (%) angegeben, normalverteilte Daten als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und nicht-parametrische Daten als Median (Interquartilsabstand).

Als Tests um signifikante Unterschiede zwischen lebenden und postmortalen NTX zu finden wurden verwendet: Chi-Quadrat Test für kategoriale Daten, Mann-Whitney-U-Test für nicht-parametrische Daten, T-Test für normalverteilte Daten.

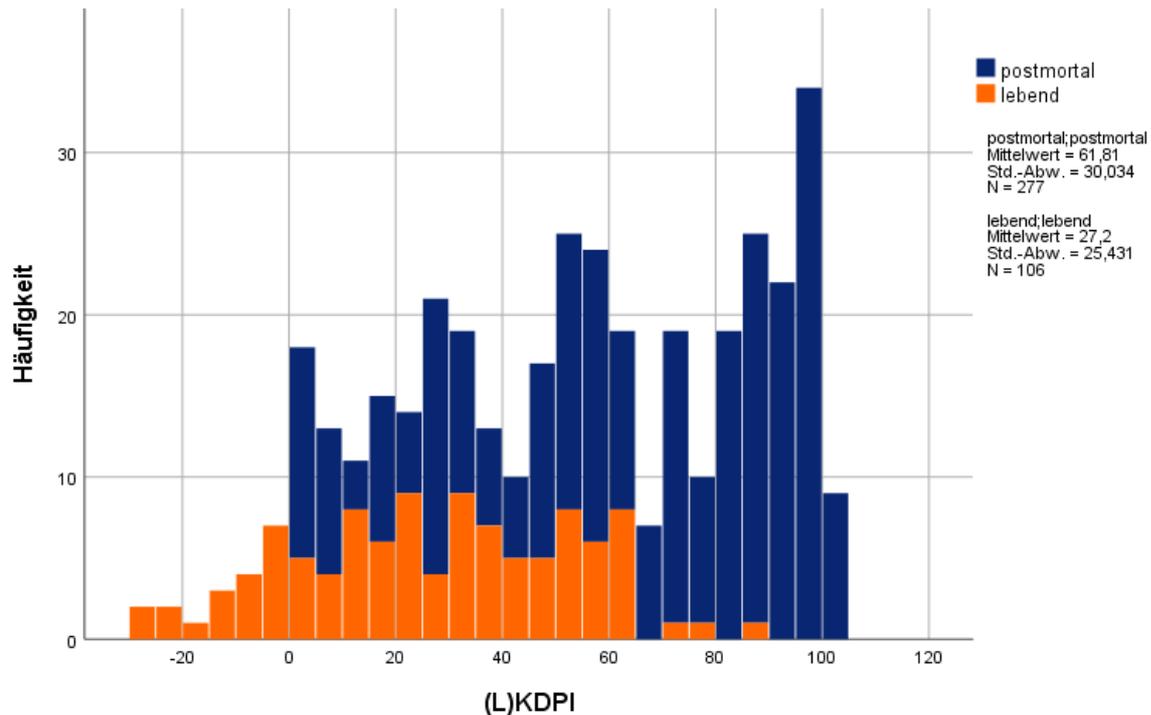
Charakteristika	Lebend-NTX	Postmortal-NTX	p-Wert
Anzahl, n (%)	106 (28)	277 (72)	
<b>Spender</b>			
(L)KDPI	28 (8; 49)	67 (38; 89)	<0,001
Weiblich, n (%)	62 (59)	110 (40)	0,001
Alter (Jahre)	54 $\pm$ 11	53 $\pm$ 16	0,313
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4	27 $\pm$ 5	0,451
Vorerkrankungen			
- Art. Hypertonie	38 (36)	116 (42)	0,217
- Diabetes	0 (0)	38 (14)	<0,001
Letztes SCr (in mg/dl)	0,8 (0,7; 0,9)	0,9 (0,7; 1,3)	0,004
<b>Prozess</b>			
HLA-Mismatch	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,154
Kalte Ischämiezeit (h)	2 (2; 2)	11 (8; 15)	<0,001
Warme Ischämiezeit (min)	20 (20; 20)	20 (18; 30)	0,726
<b>Empfänger</b>			
Weiblich, n (%)	37 (35)	97 (35)	0,984
Alter (Jahre)	47 $\pm$ 13	55 $\pm$ 12	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 $\pm$ 5	25 $\pm$ 5	0,952
Erste NTX	97 (92)	221 (80)	0,006

**Table 5: Fortsetzung**

ESKD Grunderkrankung			
- Glomerulonephritis	34 (32)	83 (30)	0,688
- Diabetes	9 (9)	28 (10)	0,632
- Art. Hypertonie	15 (14)	42 (15)	0,803
- Sonstige	48 (45)	124 (45)	0,734
Dialysedauer (Monate)	5 (0; 17)	70 (43; 93)	<b>&lt;0,001</b>
Immunsuppression			
- Glukokortikoide	106 (100)	277 (100)	
- Calcineurininhibitor	106 (100)	277 (100)	
- Davon Tacrolimus	99 (93)	197 (71)	<b>&lt;0,001</b>
CCI Score	2 (2; 3)	3 (2; 4)	<b>0,012</b>
<b>Ergebnisse</b>			
Transplantatverlust			
- Nach 1 Jahr	1 (1)	24 (9)	<b>0,006</b>
- Nach 3 Jahren	5 (5)	33 (12)	<b>0,035</b>
- Nach 5 Jahren	7 (7)	40 (14)	<b>0,037</b>
Tod mit funktionierendem TX			
- Nach 1 Jahr	1 (1)	15 (5)	0,050
- Nach 3 Jahren	2 (2)	28 (10)	<b>0,007</b>
- Nach 5 Jahren	2 (2)	32 (12)	<b>0,003</b>
Verzögerte TX-Funktion	16 (15)	108 (41)	<b>&lt;0,001</b>
Primäre Nichtfunktion	1 (1)	13 (5)	0,080
Patienten mit Abstoßungen nach 1 Jahr	34 (32)	68 (25)	0,136
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			
- Nach 1 Jahr	50 (40; 62)	42 (31; 59)	<b>0,014</b>
- Nach 2 Jahren	52 (42; 66)	46 (35; 63)	<b>0,038</b>
- Nach 3 Jahren	58 (42; 71)	44 (35; 61)	<b>0,002</b>

### 3.3.4 (L)KDPI Verteilung im Histogramm

Eine gute Übersicht der (L)KDPI Verteilung bietet das Histogramm. In Abb. 6 ist außerdem farblich gekennzeichnet, wie sich die Anzahl an Lebend- und Postmortalspenden verteilt.

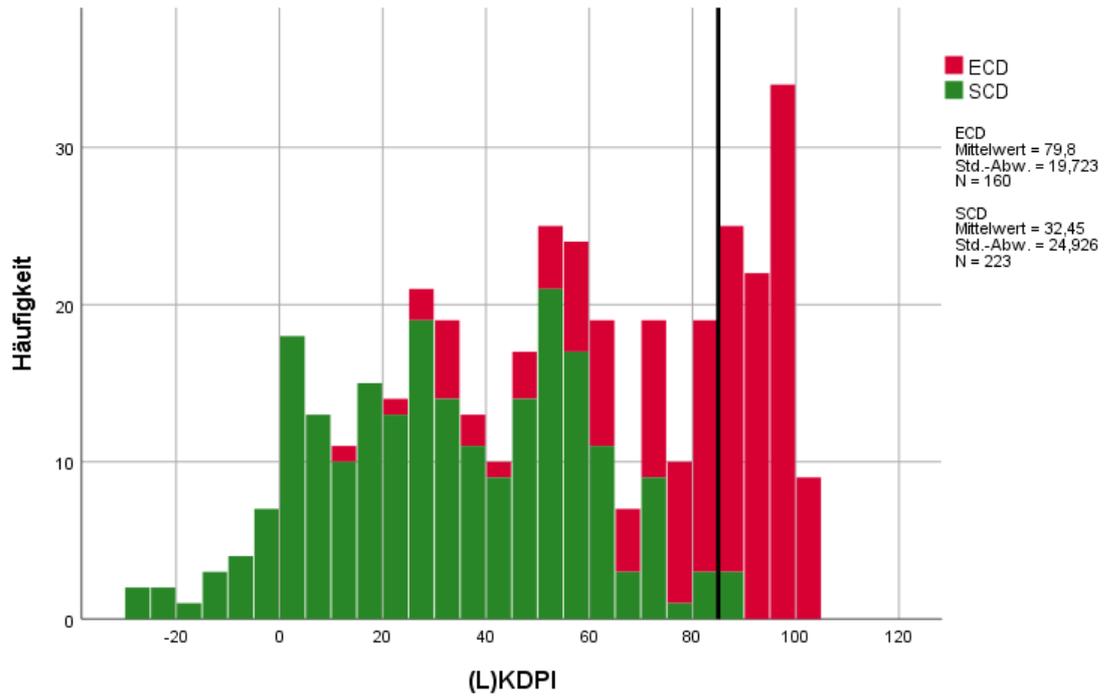


**Abb. 6:** Histogramm des (L)KDPI, unterteilt in Lebend- und Postmortalspenden.

#### Überschneidung der Klassifikationen

Wie in der Einleitung beschrieben, kann die SCD/ECD Klassifikation mit der (L)KDPI Gruppe  $\leq 85\%$  bzw.  $> 85\%$  verglichen werden (Bae et al., 2016; Israni et al., 2014; Rao et al., 2009). Die jeweiligen Gruppen (also SCD und (L)KDPI  $\leq 85\%$  sowie ECD und (L)KDPI  $> 85\%$ ) korrelieren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ; siehe Tabelle 4).

Es gibt allerdings auch Diskrepanzen: Bei 77 Nierenspenden (20,1%) traf zugleich ein (L)KDPI Score  $\leq 85\%$ , als auch die Einstufung als Expanded Criteria Donor zu. Zwei weitere Nieren (0,5%), die einen (L)KDPI  $> 85\%$  hatten, wurden als Standard Criteria Donor klassifiziert. Siehe dazu Abb. 7.



**Abb. 7:** Histogramm der (L)KDPI Verteilung mit Unterteilung hinsichtlich der SCD/ECD Klassifikation. Bei einem (L)KDPI von 85% wurde zur Veranschaulichung der Diskrepanz eine Trennlinie eingefügt.

### 3.4 Transplantat- und Patientenüberleben anhand von SCD/ECD

Zur Beurteilung der Hypothese, ob die SCD/ECD Klassifikation einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Transplantatverlust hat, wurden Kaplan-Meier-Analysen verwendet. Diese sind in Abb. 8 dargestellt.

Die obere Zeile zeigt das todeszensierte Transplantatüberleben, bei welchem nur das Transplantatversagen als Ereignis gewertet wird. Hier ergab der Log-Rank-Test sowohl nach dem ersten postoperativen Jahr ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ), wie auch fünf Jahre nach Transplantation ( $p < 0,001$ ). Somit haben die Empfänger einer ECD Nierenspende ein deutlich größeres Risiko eines Transplantatversagens im Kurz- und Langzeitverlauf.

In Abb. 8 unten findet sich das Transplantatüberleben. Dazu wurden Transplantatverlust und Tod mit funktionierendem Transplantat als Ereignis gezählt. Auch hier finden sich im Ein- und Fünf-Jahres-Beobachtungszeitraum signifikante Ergebnisse ( $p = 0,003$  bzw.  $p < 0,001$ ).

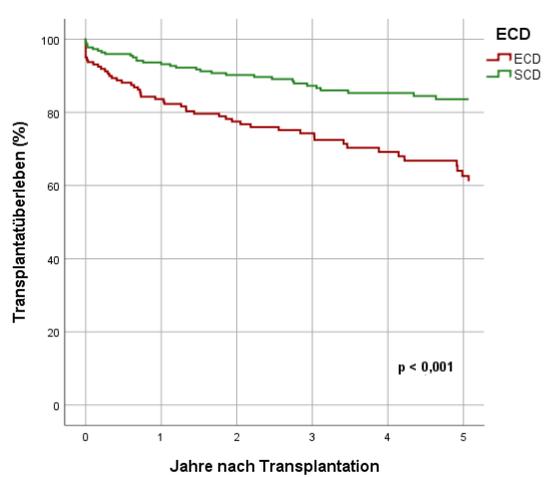
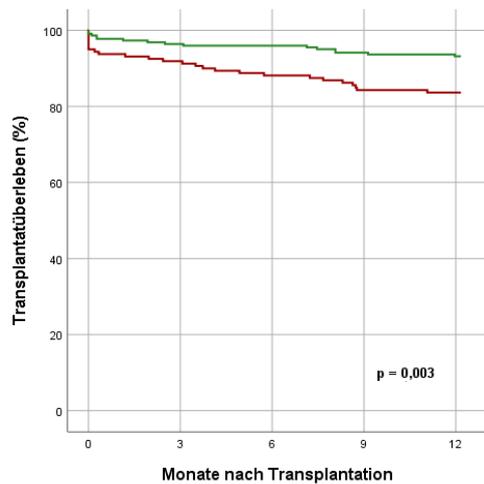
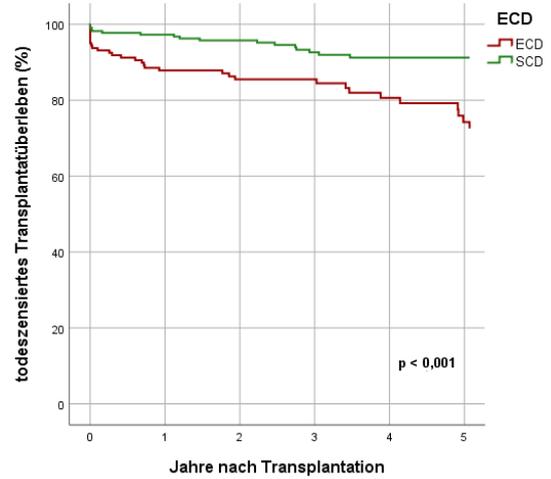
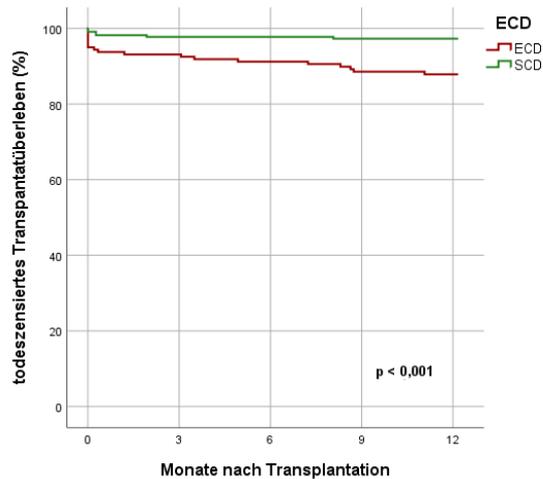
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die SCD-klassifizierten Nieren länger überlebten. Das relative Risiko eines Transplantatversagens von ECD-Nieren im Vergleich zu SCD-Nieren liegt bei 2,602. Diese Zahlen unterstreichen, dass diese Klassifikation ein relevanter Prognosefaktor für das Transplantatüberleben ist.

#### Mittlere Überlebenszeiten

Tabelle 6 zeigt die mittleren Überlebenszeiten der SCD und ECD Kategorie bis zum Transplantatversagen. Auch hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied von rund zwei Jahren im Transplantatüberleben.

**Tabelle 6:** Mittlere Transplantat-Überlebenszeiten (ÜLZ) der SCD/ECD Kategorien in Jahren.

	Anzahl (n)	ÜLZ (Jahre)
SCD	223	10,2
ECD	160	8,3



No. at risk

ECD	160	147	141	131	128
SCD	223	214	213	203	196

No. at risk

ECD	160	128	106	83	60	44
SCD	223	196	175	140	110	88

**Abb. 8:** Kaplan Meier Überlebenskurven der Patienten, unterteilt in Expanded vs. Standard Criteria Donor. Die Abbildungen zeigen, dass todeszensierte sowie nicht-todeszensierte Transplantatüberleben, jeweils für das erste (links) bzw. die ersten fünf postoperativen Jahre (rechts). Zusätzlich finden sich auch noch die zugehörigen p-Werte aus den log-rank Tests in den Feldern sowie die Anzahl der gefährdeten Patienten unter den Abbildungen.

### 3.5 Transplantat- und Patientenüberleben anhand des (L)KDPI

Auch der (L)KDPI Score wurde mittels Kaplan Meier Analysen auf den primären und sekundären Endpunkt untersucht (Abb. 9).

Analog zu Abb. 9 zeigen die oberen Darstellungen auch hier das todeszensierte Transplantatüberleben mit signifikanten Log-Rank-Tests sowohl für das Kurz- als auch das Langzeitüberleben (jeweils  $p < 0,001$ ). Bei Patienten, die Hochrisiko-Nierentransplantate erhielten, trat also häufiger ein Transplantatversagen ein als bei Patienten, die eine Niere mit niedrigem oder moderatem Risiko bekommen hatten.

Unten in Abb. 9 findet sich das nicht-todeszensierte Transplantatüberleben, welches ebenso signifikante Ergebnisse liefert (je  $p < 0,001$  für Ein- bzw. Fünf-Jahresbeobachtung).

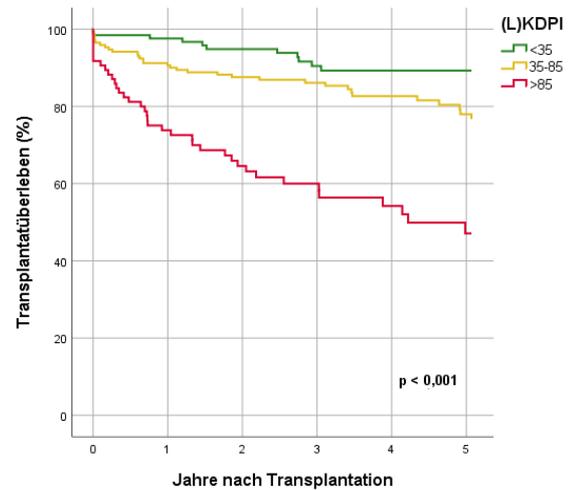
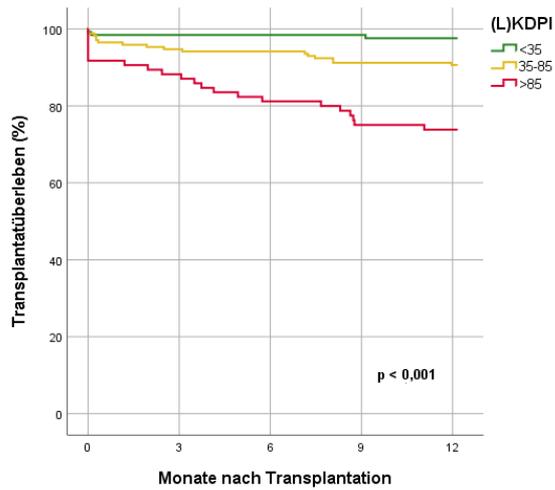
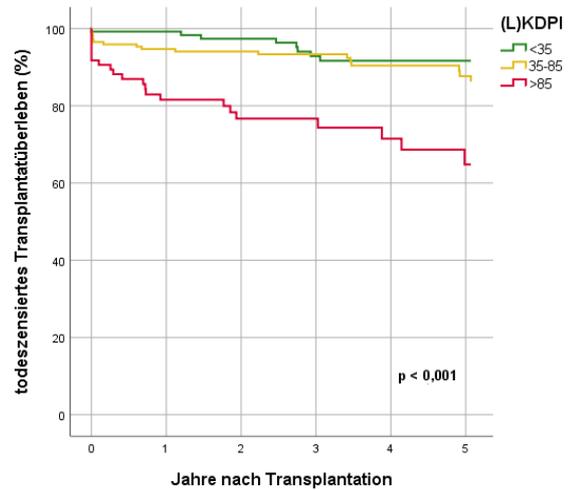
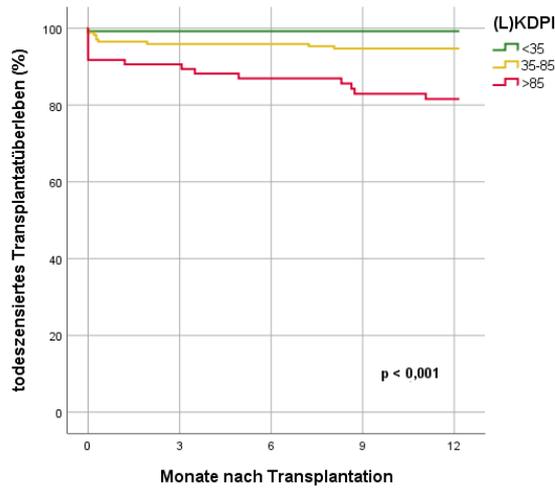
Das relative Risiko für einen Transplantatverlust der (L)KDPI Gruppe  $< 35\%$  verglichen mit den Gruppen  $35-85\%$  und  $> 85\%$  beträgt 2,155 und 5,264. Das deutlich erhöhte Risiko der (L)KDPI Gruppe  $\geq 85\%$  zeigt sich auch graphisch in Abb. 9. Diese Analysen zeigen, dass der (L)KDPI ebenfalls ein wichtiger Prädiktor für das Transplantatversagen ist.

#### Mittlere Überlebenszeiten

Tabelle 7 zeigt die mittleren Überlebenszeiten der (L)KDPI Gruppen bis zum Transplantatversagen. Auch hier zeigen sich beachtliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Speziell die Hochrisikogruppe (L)KDPI  $> 85\%$  wurde nochmals in drei Gruppen aufgeteilt.

**Tabelle 7:** Mittlere Transplantat-Überlebenszeiten (ÜLZ) der (L)KDPI Kategorien in Jahren.

	Anzahl (n)	ÜLZ (Jahre)
(L)KDPI $< 35$	127	10,5
(L)KDPI $35 - 85$	171	9,4
(L)KDPI $> 85$	85	7,7
- (L)KDPI $86 - 90$	24	8
- (L)KDPI $91 - 95$	22	6,9
- (L)KDPI $> 95$	39	6,2



No. at risk	0	3	6	9	12
(L)KDPI <35	127	124	124	118	112
(L)KDPI 35-85	171	162	161	155	153
(L)KDPI >85	85	75	69	61	59

No. at risk	0	1	2	3	4	5
(L)KDPI <35	127	112	99	78	64	51
(L)KDPI 35-85	171	153	135	112	81	64
(L)KDPI >85	85	59	46	33	25	17

**Abb. 9:** Kaplan Meier Überlebenskurven der Patienten, unterteilt in (L)KDPI Gruppen. Die Abbildungen zeigen analog zu Abb.10 das todeszensierte wie nicht-todeszensierte Transplantatüberleben, jeweils für das erste (links) bzw. die ersten fünf postoperativen Jahre (rechts). Zusätzlich finden sich auch noch die zugehörigen p-Werte aus den log-rank Tests in den Feldern sowie die Anzahl der gefährdeten Patienten unter den Abbildungen.

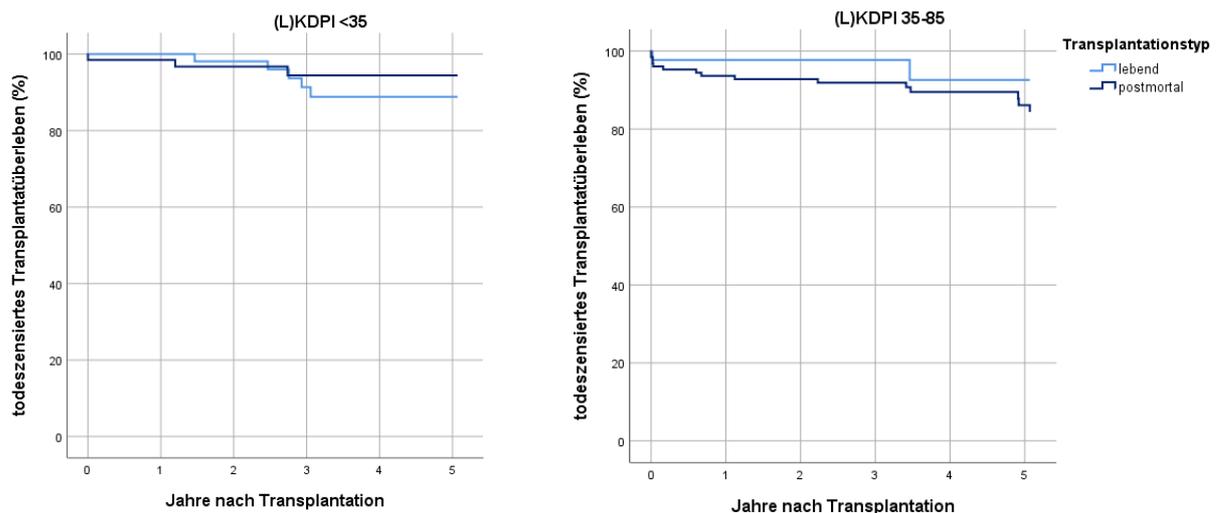
### 3.6 Vergleich KDPI und LKDPI

Aufgrund der Tatsache, dass die Prognosescores KDPI und LKDPI anhand unterschiedlicher Formeln berechnet werden, wurde untersucht, ob sie die gleiche Aussage auf das Transplantatüberleben haben.

In der Kaplan-Meier Analyse zeigt das todeszensierte Transplantatüberleben im Langzeitbeobachtungszeitraum von fünf Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen KDPI und LKDPI (log rank Test  $p = 0,617$ ), siehe dazu Abb. 10.

Die (L)KDPI Gruppe  $> 85\%$  wurde nicht dargestellt, da diese Gruppe nur einen Lebendspender enthält.

Das nicht-todeszensierte Transplantatüberleben liefert sehr ähnliche Überlebenskurven mit einer Signifikanz von  $p = 0,142$  im log-rank-Test.



No. at risk								No. at risk							
lebend	61	54	49	38	27	21	lebend	44	41	32	23	15	13		
postmortal	66	58	50	40	37	30	postmortal	127	112	103	89	66	51		

**Abb. 10:** Kaplan Meier Überlebenskurven der (L)KDPI Gruppen  $< 35$  und  $35-85$ , aufgeteilt in Lebend- bzw. Postmortalspenden im Fünf-Jahres-Beobachtungszeitraum.

### 3.7 SCD/ECD und (L)KDPI als Prädiktoren der Transplantatfunktion

Um zu testen, ob der (L)KDPI als longitudinale Variable und/oder die SCD/ECD Klassifikation einen Einfluss auf die Transplantatfunktion im Verlauf haben, wurde eine Korrelation mit den eGFR-Werten über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren untersucht. Siehe dazu Tabelle 8.

*Tabelle 8: Korrelation von (L)KDPI und SCD/ECD mit eGFR Werten im Laufe der Beobachtung. Die Korrelation von eGFR und (L)KDPI (als longitudinaler Variable) wurde mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet, die zwischen eGFR und SCD/ECD mithilfe des Eta-Koeffizienten.*

eGFR nach	(L)KDPI		SCD/ECD	
	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz
- 2 Wochen	-0,484	<0,001	0,317	<0,001
- 3 Monaten	-0,421	<0,001	0,326	<0,001
- 6 Monaten	-0,424	<0,001	0,343	<0,001
- 1 Jahr	-0,428	<0,001	0,354	<0,001
- 2 Jahren	-0,410	<0,001	0,348	<0,001
- 3 Jahren	-0,457	<0,001	0,305	<0,001

Alle im Verlauf erhobenen eGFR Werte korrelieren negativ, aber signifikant mit dem (L)KDPI. Das heißt, dass ein höherer (L)KDPI-Score mit einer niedrigeren Filtrationsrate und damit einer schlechteren Nierenfunktion einhergeht.

Dasselbe trifft auch für die Klassifikation des ECD Spenders zu. Der Eta-Koeffizient ist hier jedoch durchwegs niedriger als bei dem (L)KDPI Score.

### 3.8 Prädiktive Aussage von Einzelfaktoren

#### 3.8.1 Primärer Endpunkt Transplantatüberleben

Die univariate Cox-Regression zeigte mehrere Faktoren, die einen Einfluss auf das todeszensierte Transplantatüberleben haben (Tabelle 9).

Die (L)KDPI und SCD/ECD Klassifikation zeigen sich auch hier als signifikante prädiktive Faktoren. Das Hazard Ratio des (L)KDPI beträgt 1,019 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,009 bis 1,028 und einem p-Wert von  $< 0,001$ . Das bedeutet, dass das Risiko für einen Transplantatverlust bei einer (L)KDPI-Wertsteigerung von 1 um 1,9% steigt.

Bei der unterteilten Betrachtung des KDPI und LKDPI bleibt der KDPI weiterhin hochsignifikant, der LKDPI zeigt hingegen keinen Einfluss mehr auf das Transplantatüberleben.

Für den Vergleich der SCD mit der ECD Gruppe lag das Hazard Ratio bei 2,602 bei einem Konfidenzintervall von 1,539 bis 4,397 und einem Signifikanzniveau  $< 0,001$ .

An spenderbezogenen Risikofaktoren waren Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes und ein cerebrovaskuläres Ereignis als Todesursache prädiktiv für das Transplantatüberleben. Des Weiteren waren das Empfängeralter, die warme Ischämiezeit, die Anzahl der HLA Mismatches sowie die Höhe der PRA damit assoziiert.

Es zeigten sich außerdem einige Verlaufsparemeter prädiktiv für das Transplantatüberleben: eine verspätet einsetzende Transplantatfunktion, die Anzahl biopsiesicherer Abstoßungen (biopsy-proved rejection, BPR) im ersten Jahr sowie im gesamten Beobachtungszeitraum und die eGFR-Werte im Laufe der Beobachtung.

**Tabelle 9:** Univariate Cox-Regression: Spender-, Empfänger- und Transplantationsvariablen mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das todeszensierte Transplantatversagen.

Variablen	HR (95% KI)	Signifikanz
<b>Spender</b>		
(L)KDPI	1,019 (1,009 - 1,028)	<b>&lt;0,001</b>
- KDPI	1,026 (1,014 - 1,039)	<b>&lt;0,001</b>
- LKDPI	0,984 (0,959 - 1,010)	0,229
ECD	2,602 (1,539 - 4,397)	<b>&lt;0,001</b>
Alter	1,038 (1,018 - 1,059)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Tabelle 9: Fortsetzung</b>		
Geschlecht (w)	1,019 (0,610 - 1,702)	0,943
Größe	0,995 (0,973 - 1,017)	0,660
Gewicht	1,008 (0,993 - 1,024)	0,308
<b>Vorerkrankungen</b>		
- Hypertonus	2,347 (1,381 - 3,988)	<b>0,002</b>
- Diabetes	4,471 (2,462 - 8,119)	<b>&lt;0,001</b>
- Raucher	0,508 (0,264 - 0,979)	<b>0,043</b>
Tod durch CVA	1,888 (1,026 - 3,474)	<b>0,041</b>
letztes SCr	0,820 (0,492 - 1,366)	0,445
<b>Empfänger</b>		
Alter	1,023 (1,001 - 1,046)	<b>0,036</b>
BMI	1,050 (0,999 - 1,104)	0,057
Geschlecht (w)	0,929 (0,545 - 1,585)	0,787
CCI	1,047 (0,832 - 1,318)	0,696
<b>ESKD Grunderkrankung</b>		
- Glomerulonephritis	0,717 (0,399 - 1,288)	0,266
- Diabetes	1,639 (0,778 - 3,456)	0,194
- Art. Hypertonie	0,511 (0,204 - 1,279)	0,152
Erste NTX	1,396 (0,753 - 2,586)	0,289
Dialysedauer	1,005 (0,998 - 1,011)	0,145
Verwandt mit Spender	0,231 (0,049 - 1,088)	0,064
<b>Transplantation</b>		
Lebend- vs. Postmortal -TX	1,745 (0,882 - 3,452)	0,109
Kalte Ischämiezeit	1,022 (0,981 - 1,065)	0,297
Warme Ischämiezeit	1,011 (1,002 - 1,019)	<b>0,011</b>
Anzahl HLA-Mismatches	1,318 (1,090 - 1,595)	<b>0,004</b>
PRA	1,013 (1,006 - 1,021)	<b>0,001</b>
AB0 inkompatible TX	0,047 (0,000 - 16,966)	0,308
<b>Verlaufsparameter</b>		
DGF	2,138 (1,191 - 3,839)	<b>0,011</b>
Anzahl BPR im ersten Jahr	2,021 (1,607 - 2,541)	<b>&lt;0,001</b>
Anzahl aller BPR	0,613 (0,421 - 0,894)	<b>0,011</b>
2-Wochen-eGFR	0,971 (0,952 - 0,991)	<b>0,004</b>
3-Monate-eGFR	0,951 (0,930 - 0,972)	<b>&lt;0,001</b>
6-Monate-eGFR	0,944 (0,921 - 0,968)	<b>&lt;0,001</b>
1-Jahres-eGFR	0,958 (0,936 - 0,980)	<b>&lt;0,001</b>
2-Jahres-eGFR	0,959 (0,936 - 0,983)	<b>0,001</b>
3-Jahres-eGFR	0,957 (0,931 - 0,983)	<b>0,001</b>

### 3.8.2 Sekundärer Endpunkt nicht-todeszensiertes Transplantatüberleben

Auch hier bestätigten sich in den univariaten Cox-Regressionen (L)KDPI und ECD als wertvolle Prädiktoren für das Transplantatüberleben mit Hazard Ratios von 1,020 ((L)KDPI) und 2,223 (ECD), wobei der LKDPI allein kein signifikanter Einflussfaktor für das Transplantatüberleben ist. Als Übersicht dient Tabelle 10.

Analog zu der Analyse des primären Endpunktes (s.o.) zeichneten sich auch hier die Variablen Spenderalter, arterielle Hypertonie, Diabetes, Todesursache CVA, Empfängeralter, warme Ischämiezeit, Anzahl der HLA Mismatches und PRA als prädiktive Risikofaktoren aus.

Ebenso einen signifikanten Einfluss auf das nicht-todeszensierte Transplantatüberleben haben folgende empfangerspezifische Variablen: Charlson Comorbidity Score, Erhalt einer Postmortalspende, kalte Ischämiezeit sowie Diabetes als Grund für die terminale Nierenerkrankung. Des Weiteren waren auch hier einige Verlaufsparemeter signifikante Risikofaktoren: die Anzahl biopsiegesicherter Abstoßungen und eGFR-Werte im zeitlichen Verlauf.

Einen protektiven Einfluss auf das Transplantatüberleben hat hingegen die Glomerulonephritis als Grund für die terminale Nierenerkrankung.

**Tabelle 10:** Univariate Cox-Regression: Spender-, Empfänger- und Transplantationsvariablen mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das nicht-todeszensierte Transplantatversagen.

Variablen	HR (95% KI)	Signifikanz
<b>Spender</b>		
(L)KDPI	1,020 (1,013 - 1,027)	<0,001
- KDPI	1,023 (1,014 - 1,032)	<0,001
- LKDPI	0,995 (0,975 - 1,016)	0,659
ECD	2,223 (1,509 - 3,275)	<0,001
Alter	1,039 (1,024 - 1,055)	<0,001
Geschlecht (w)	1,271 (0,866 - 1,864)	0,221
Größe	0,989 (0,975 - 1,003)	0,115
Gewicht	1,000 (0,988 - 1,013)	0,949

<b>Tabelle 10: Fortsetzung</b>		
Vorerkrankungen		
- Hypertonus	1,656 (0,114 - 2,459)	<b>0,012</b>
- Diabetes	2,973 (1,818 - 4,863)	<b>&lt;0,001</b>
- Raucher	0,400 (0,243 - 0,659)	<b>&lt;0,001</b>
Tod durch CVA	1,950 (1,240 - 3,067)	<b>0,004</b>
letztes Serum-Kreatinin	0,818 (0,557 - 1,201)	0,305
<b>Empfänger</b>		
Alter	1,047 (1,028 - 1,066)	<b>&lt;0,001</b>
BMI	1,015 (0,976 - 1,056)	0,458
Geschlecht (w)	0,732 (0,483 - 1,111)	0,143
CCI	1,326 (1,142 - 1,540)	<b>&lt;0,001</b>
ESKD Grunderkrankung		
- Glomerulonephritis	0,618 (0,392 - 0,975)	<b>0,039</b>
- Diabetes	2,014 (1,198 - 3,386)	<b>0,008</b>
- Art. Hypertonie	1,137 (0,684 - 1,890)	0,621
Erste NTX	1,101 (0,669 - 1,810)	0,705
Dialysedauer	1,003 (0,998 - 1,008)	0,259
Verwandt mit Spender	0,454 (0,154 - 1,335)	0,151
<b>Transplantation</b>		
Lebend- vs. Postmortal - TX	2,150 (1,243 - 3,719)	<b>0,006</b>
Kalte Ischämiezeit	1,042 (1,011 - 1,074)	<b>0,007</b>
Warme Ischämiezeit	1,009 (1,002 - 1,017)	<b>0,012</b>
Anzahl HLA-Mismatches	1,263 (1,099 - 1,452)	<b>0,001</b>
PRA	1,007 (1,000 - 1,014)	<b>0,039</b>
AB0 inkompatible TX	0,240 (0,033 - 1,719)	0,155
<b>Verlaufparameter</b>		
Verspätete	1,514 (0,996 - 2,302)	0,052
Transplantatfunktion		
Anzahl BPR im ersten Jahr	1,802 (1,483 - 2,190)	<b>&lt;0,001</b>
Anzahl aller BPR	0,670 (0,506 - 0,886)	<b>0,005</b>
2-Wochen-eGFR	0,975 (0,962 - 0,988)	<b>&lt;0,001</b>
3-Monate-eGFR	0,961 (0,946 - 0,975)	<b>&lt;0,001</b>
6-Monate-eGFR	0,959 (0,943 - 0,975)	<b>&lt;0,001</b>
1-Jahres-eGFR	0,964 (0,947 - 0,980)	<b>&lt;0,001</b>
2-Jahres-eGFR	0,969 (0,952 - 0,986)	<b>&lt;0,001</b>
3-Jahres-eGFR	0,967 (0,949 - 0,986)	<b>0,001</b>

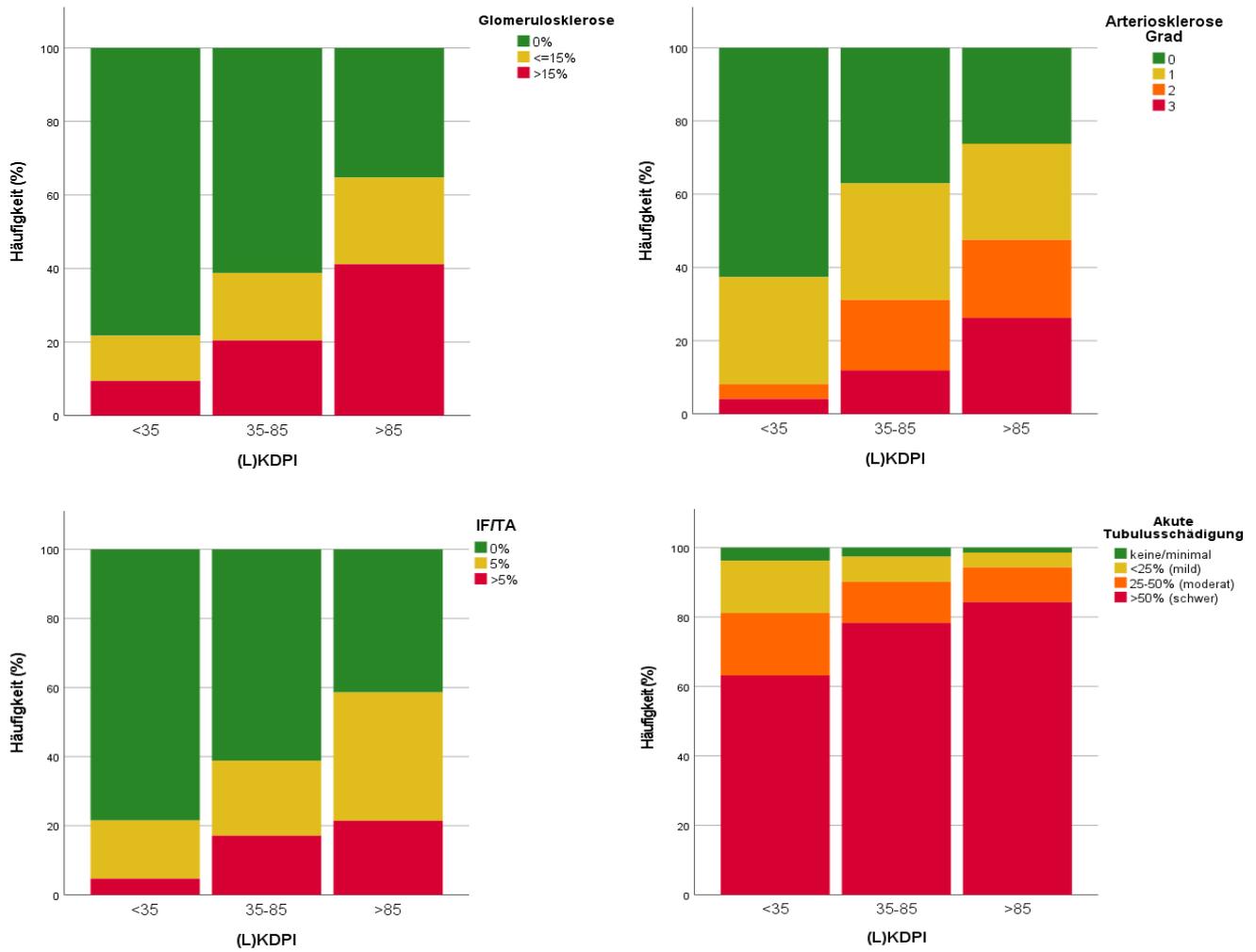
## 3.9 Nullbiopsie

### 3.9.1 Deskriptive Statistik der Gruppen

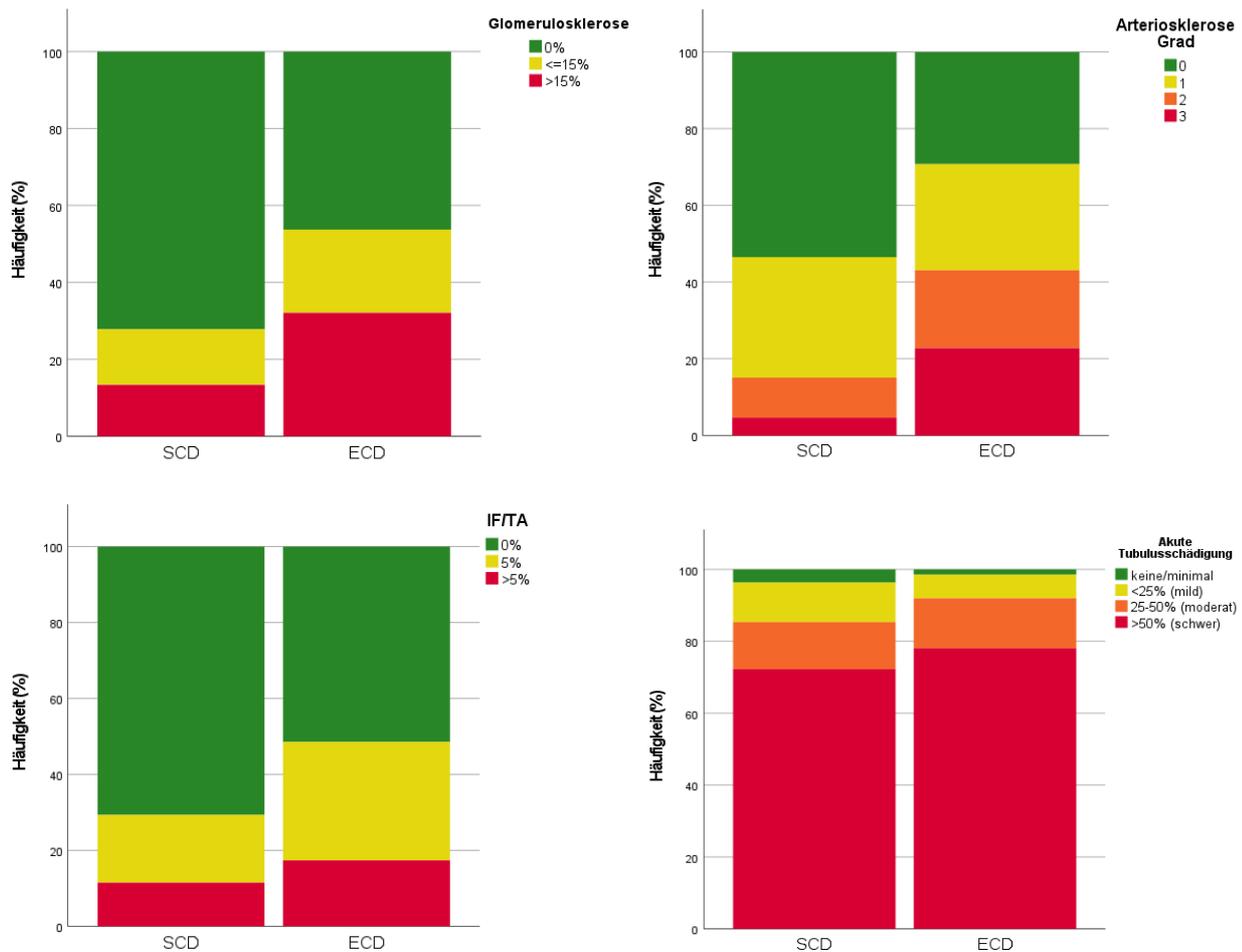
An Biopsiecharakteristika wurden vier Parameter erhoben: Glomerulosklerose, Arteriosklerose, Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IF/TA) und akute Tubulusschädigung (ATI). Tabelle 11 zeigt die Verteilung dieser Parameter auf die gesamte Kohorte, wie auch unterteilt in die SCD/ECD Klassifikation und in (L)KDPI Gruppen. Zur Übersicht ist die Verteilung der (L)KDPI Gruppen in Abb. 11 und die der SCD/ECD Klassifikation in Abb. 12 auch grafisch dargestellt.

**Tabelle 11:** Biopsieparameter der Spendernieren sowohl der gesamten zugrunde liegenden Kohorte, als auch unterteilt in SCD/ECD sowie in (L)KDPI Gruppen. Die kategorialen Daten werden in n (%) angegeben.

Biopsieparameter	Gesamt	SCD	ECD	(L)KDPI		
				<35	25 – 85	>85
Glomerulosklerose (n)	321	187	134	106	147	68
- 0%	197 (61)	135 (72)	62 (46)	83 (78)	90 (61)	24 (35)
- <=15%	56 (17)	27 (14)	29 (22)	13 (12)	27 (18)	16 (24)
- >15%	68 (21)	25 (13)	43 (32)	10 (9)	30 (20)	28 (41)
Arteriosklerose (n)	295	172	123	99	135	61
- Grad 0	128 (43)	92 (53)	36 (29)	62 (63)	50 (37)	16 (26)
- Grad I	88 (30)	54 (31)	34 (28)	29 (29)	43 (32)	16 (26)
- Grad II	43 (15)	18 (10)	25 (20)	4 (4)	26 (19)	13 (21)
- Grad III	36 (12)	8 (5)	28 (23)	4 (4)	16 (12)	16 (26)
IF/TA (n)	329	191	138	107	152	70
- 0%	206 (63)	135 (71)	71 (51)	84 (79)	93 (61)	29 (41)
- 5%	77 (23)	34 (18)	43 (31)	18 (17)	33 (22)	26 (37)
- >5%	46 (14)	22 (12)	24 (17)	5 (5)	26 (17)	15 (21)
ATI (n)	328	191	137	106	152	70
- 0%	9 (3)	7 (4)	2 (1)	4 (4)	4 (3)	1 (1)
- <25%	30 (9)	21 (11)	9 (7)	16 (15)	11 (7)	3 (4)
- 25-50%	44 (13)	25 (13)	19 (14)	19 (18)	18 (12)	7 (10)
- >50%	245 (75)	138 (72)	107 (78)	67 (63)	119 (78)	59 (84)



**Abb. 11:** Darstellung der Biopsieparameter verteilt auf (L)KDPI Gruppen.



**Abb. 12:** Darstellung der Biopsieparameter in der SCD/ECD Gruppe.

### 3.9.2 Korrelation der Biopsieparameter mit den Risikogruppen

Um der Hypothese nachzugehen, ob eine „schlechtere“ Spenderniere auch mit einem schlechteren Biopsiefund einhergeht, wurde die Korrelation aller Biopsieparameter sowohl mit dem SCD/ECD System als auch mit dem (L)KDPI Score untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgelistet.

**Tabelle 12:** Korrelation der Biopsieparameter mit SCD/ECD und (L)KDPI.

Für die SCD/ECD Berechnungen wurden der Eta-Koeffizient mit einfaktorieller Varianzanalyse und der Chi2-Test mit Phi-Nominalmaß verwendet, für den (L)KDPI die Korrelation nach Pearson und Spearman.

Biopsieparameter	SCD/ECD		(L)KDPI	
	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz
Glomerulosklerose	0,245	<0,001	0,300	<0,001
Arteriosklerose	0,340	<0,001	0,328	<0,001
IF/TA	0,161	0,003	0,282	<0,001
ATI	0,104	0,318	0,198	<0,001

Es zeigen sich hierbei (bis auf die Korrelation zwischen ATI und SCD/ECD) durchwegs signifikante Zusammenhänge. Das heißt, dass die Befunde der Nullbiopsie mit der Aussage der SCD/ECD Klassifikation bzw. des (L)KDPI Scores weitestgehend übereinstimmen.

### 3.9.3 Bedeutung der Biopsieparameter für das Transplantatüberleben

Um zu testen, ob die oben beschriebenen Biopsieparameter einen Einfluss auf das todeszensierte und nicht-todeszensierte Transplantatversagen haben, wurden weitere univariate Cox-Regressionen durchgeführt. Siehe dazu die Ergebnisse in Tabelle 13 und 14.

Glomerulosklerose, Arteriosklerose sowie IF/TA zeigen sich sowohl für den primären als auch den sekundären Endpunkt als statistisch signifikante Prädiktoren für das Transplantatüberleben. Lediglich die akute Tubulusschädigung lieferte keine statistisch relevanten Ergebnisse.

**Tabelle 13:** Univariate Cox-Regression: Biopsieparameter mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem 95% Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das todeszensierte Transplantatversagen.

Biopsieparameter	HR (95% KI)	Signifikanz
Glomerulosklerose	1,016 (1,001 – 1,032)	0,041
Arteriosklerose	1,380 (1,026 – 1,856)	0,033
IF/TA	1,056 (1,023 – 1,090)	0,001
ATI	1,250 (0,813 – 1,923)	0,309

**Tabelle 14:** Univariate Cox-Regression: Biopsieparameter mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem 95% Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das nicht-todeszensierte Transplantatversagen.

<b>Biopsieparameter</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>Signifikanz</b>
Glomerulosklerose	1,014 (1,001 – 1,026)	<b>0,029</b>
Arteriosklerose	1,288 (1,034 – 1,605)	<b>0,024</b>
IF/TA	1,042 (1,015 – 1,069)	<b>0,002</b>
ATI	1,335 (0,954 – 1,868)	0,092

### 3.10 Multivariate COX-Modelle

Um zu testen, ob der (L)KDPI Score und/oder der ECD Status unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren weiterhin einen signifikanten Einfluss auf das todeszensierte Transplantatüberleben haben, wurden Multivariate Cox-Regressionen erstellt (Tabelle 15).

Im ersten Modell zeigen sich (L)KDPI und PRA als unabhängige Risikofaktoren im Modell, adjustiert auf den ECD Status, Spenderalter, HLA-Mismatch und kalte Ischämiezeit.

Im zweiten Modell bleiben wiederum (L)KDPI und PRA unabhängige Risikofaktoren, aber zusätzlich auch HLA-Mismatch und IF/TA, adjustiert auf kalte Ischämiezeit und Dialysedauer.

Im dritten Modell zeigen sich ähnliche Werte, wenn man den (L)KDPI durch ECD ersetzt.

**Tabelle 15:** Multivariate Cox-Regression: Verschiedene Modelle und mit den zugehörigen Hazard Ratios (HR), dem 95% Konfidenzintervall sowie den Signifikanzen für das todeszensierte Transplantatversagen.

Modell 1: adjustiert auf Spenderalter und kalte Ischämiezeit

Modell 2 und 3: adjustiert auf kalte Ischämiezeit und Dialysedauer

Variablen	Modell 1		Modell 2		Modell 3	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
(L)KDPI	1,019 (1,000; 1,038)	<b>0,046</b>	1,021 (1,008; 1,033)	<b>0,002</b>		
ECD	1,244 (0,503; 3,080)	0,636			2,936 (1,564; 5,514)	<b>0,001</b>
HLA	1,206 (0,967; 1,504)	0,096	1,314 (1,014; 1,703)	<b>0,039</b>	1,314 (1,024; 1,686)	<b>0,032</b>
IF/TA			1,040 (1,002; 1,080)	<b>0,037</b>	1,049 (1,012; 1,088)	<b>0,009</b>
PRA	1,016 (1,008; 1,024)	<b>0,000</b>	1,015 (1,006; 1,024)	<b>0,001</b>	1,013 (1,005; 1,022)	<b>0,003</b>

### 3.11 Vergleich ECD und (L)KDPI

#### 3.11.1 C-Statistik

Die C-Statistik wurde verwendet, um die Fähigkeit eines Risikofaktors zur Ergebnisvorhersage zu beurteilen. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein zufällig ausgewählter Patient, bei dem ein Ereignis (Transplantatverlust) auftrat, einen höheren Risikoscore hatte als ein Patient ohne Ereignis. Tabelle 16 zeigt die einzelnen C-Statistiken jeweils für das Kurzzeitüberleben (ein Jahr) als auch für das Langzeitüberleben (fünf Jahre).

Der (L)KDPI ging als kontinuierliche Variable in die Analyse ein.

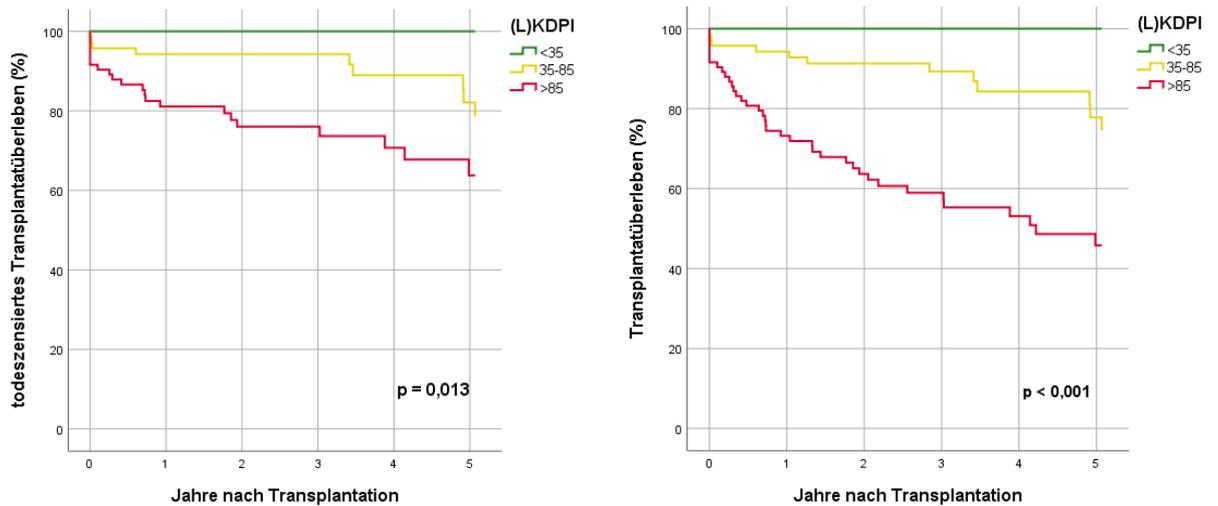
*Tabelle 16: C-Statistik ( $\pm$ Standardabweichung) der verschiedenen Risikofaktoren in der Kurz- und Langzeitbeobachtung*

	(L)KDPI	SCD/ECD	Spenderalter	Spenderalter >60	(L)KDPI + IFTA
1 Jahr	0,775 ( $\pm$ 0,046)	0,677 ( $\pm$ 0,044)	0,715 ( $\pm$ 0,053)	0,676 ( $\pm$ 0,047)	0,772 ( $\pm$ 0,056)
5 Jahre	0,692 ( $\pm$ 0,042)	0,634 ( $\pm$ 0,036)	0,662 ( $\pm$ 0,043)	0,625 ( $\pm$ 0,037)	0,714 ( $\pm$ 0,05)

### 3.12 Prädiktive Wert des (L)KDPI innerhalb der ECD-Gruppe

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 13 zeigt die Überlebenskurve der (L)KDPI Gruppen unter ECD-klassifizierten Spendernieren.

Hierbei zeigen sich sowohl bezogen auf das todeszensierte wie auch das nicht-todeszensierte Transplantatüberleben signifikante Unterschiede zwischen den (L)KDPI Gruppen. Das heißt, dass der (L)KDPI auch innerhalb der als ECD gekennzeichneten Spendernieren noch weiter differenzieren kann.



No. at risk								No. at risk							
(L)KDPI <35		7	6	6	6	5	4	(L)KDPI <35		7	6	6	6	5	4
(L)KDPI 35-85		70	64	54	45	31	24	(L)KDPI 35-85		70	64	54	45	31	24
(L)KDPI >85		83	57	45	32	24	16	(L)KDPI >85		83	57	45	32	24	16

**Abb. 13:** Kaplan Meier Überlebenskurven der Patienten, die eine ECD-Spenderniere erhielten, unterteilt in (L)KDPI Gruppen. Die Abbildungen zeigen das todeszensierte Transplantatüberleben sowie das Transplantatüberleben der ersten fünf postoperativen Jahre. Zusätzlich finden sich auch noch die zugehörigen p-Werte aus den log-rank Tests in den Feldern sowie die Anzahl der gefährdeten Patienten unter den Abbildungen.

Mithilfe einer univariaten Cox-Regression wurde diese Hypothese auch mit dem (L)KDPI als longitudinale Variable untersucht. Für das todeszensierte Transplantatüberleben ergab der (L)KDPI hier ein Hazard Ratio von 1,037 bei einem Konfidenzintervall von 1,009 bis 1,066 und einer Signifikanz von  $p=0,009$ .

Das nicht-todeszensierte Transplantatüberleben war ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ) mit einer Hazard Ratio von 1,042 (KI: 1,019 – 1,065).

## 4 Diskussion

Allgemein hat sich das Transplantatüberleben (auch im Langzeitverlauf) über die letzten Jahrzehnte hinweg gebessert (Jardine, Hartmann, & Holdaas, 2018). Coemans et al. zeigen in einer europäischen Studie mit über 100.000 Patienten zwischen 1986 und 2015 einen Anstieg des 5-Jahres-Transplantatüberlebens von 74,6% auf 84,4%, was im Schnitt einer jährlichen Risikoreduktion von etwa 3% beträgt. Unter Einbeziehung der veränderten Spender- und Empfängercharakteristik stagniert die Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens seit der Jahrtausendwende jedoch. (Coemans et al., 2018)

Dabei bleibt die optimale Allokation von Spenderorganen eine der größten Herausforderungen in der Transplantationsmedizin. Kliniker, die entscheiden, ob ein Nierenangebot angenommen oder abgelehnt werden soll, würden durch ein verlässliches Hilfsmittel in diesem Entscheidungsprozess profitieren.

### 4.1 SCD/ECD als Prädiktor des Transplantationserfolges

Durch den allgemeinen Organmangel ist die effizientere Nutzung von ECD-Nieren wichtiger geworden.

Die SCD/ECD Klassifikation ist in unserer Kohorte signifikant mit dem Transplantat- und Patientenüberleben, sowohl in der Kurzzeit- als auch Langzeitbeobachtung, assoziiert. Dabei haben ECD-klassifizierten Nieren ein 2,6-fach erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens gegenüber SCD-Nieren.

Auch die einzelnen Parameter, die zur Klassifikation benötigt werden, wurden auf ihren Einfluss auf das Transplantatversagen untersucht. Das Spenderalter, der Tod durch ein cerebrovaskuläres Ereignis sowie eine arterielle Hypertonie des Spenders waren signifikante Risikofaktoren, während das letzte Serum-Kreatinin des Spenders in unserer Kohorte keinen Effekt hatte.

Die dichotome Einteilung der Spendernieren ist außerdem mit den eGFR-Werten im Verlauf von zwei Wochen bis hin zu drei Jahren nach Transplantation assoziiert und kann damit die Transplantatfunktion voraussagen.

Die mittlere Überlebenszeit von SCD- und ECD-Nieren unterscheidet sich um fast zwei Jahre (10,2 versus 8,3 Jahre). Allerdings ist eine Niere mit mittlerer Überlebenszeit von über acht Jahren dem Verbleib an der Dialyse klar vorzuziehen, was gegen die Ablehnung einer Expanded Criteria Donor-Niere spricht. Somit ist die dichotome Einteilung in SCD- und ECD-Nieren kein geeignetes Hilfsmittel in der Entscheidung zu Organannahme oder -ablehnung.

## **4.2 (L)KDPI als Prädiktor des Transplantationserfolges**

Der (L)KDPI, der zum Zeitpunkt des Organangebots anhand spender- bzw. empfängerspezifischer Daten einfach und schnell berechnet werden kann, kann hingegen aufgrund seiner kontinuierlichen Skala eher ein nützliches Werkzeug bei der Entscheidungsfindung zu Organannahme/-ablehnung sein.

Wie die SCD/ECD Klassifikation sagt auch der (L)KDPI in unserer Kohorte das Transplantat- und Patientenüberleben im Kurz- und Langzeitverlauf signifikant voraus. Bei der Einteilung in drei Risikogruppen steigt das relative Risiko eines Transplantatversagens der (L)KDPI Gruppe < 35% verglichen mit den Gruppen 35-85% und > 85% auf das 2,2-fache bzw. 5,3-fache an. Untersucht man den (L)KDPI weiter nicht in Gruppen, sondern als longitudinalen Faktor, so wächst das Risiko eines Transplantatversagens bei der Erhöhung des (L)KDPI von einem Prozentpunkt signifikant um rund 2% (relatives Risiko 1,019).

In Bezug auf die KDPI-Input-Faktoren haben lediglich das Spenderalter, arterielle Hypertonie, Diabetes und Tod durch ein cerebrovaskuläres Ereignis einen relevanten Einfluss auf den primären Endpunkt. Gewicht, Größe und Serum-Kreatinin sind in unserer Kohorte keine signifikanten Risikofaktoren für das Transplantatüberleben. Drei weitere Faktoren (Ethnie, HCV-Infektion und Spende nach Herztod) variieren in unserer Kohorte nicht (siehe Unterabschnitt 2.3.1).

In Bezug auf die Transplantatfunktion stimmt der (L)KDPI als longitudinale Variable mit den eGFR-Werten im Verlauf bis zu drei Jahre nach Transplantation überein.

Zwischen den Kaplan-Meier-Überlebenskurven der (L)KDPI Gruppen fällt insbesondere ein beeinträchtigtes Transplantat- und Patientenüberleben der Gruppe > 85% auf. Andererseits zeigt diese Hochrisiko-Gruppe dennoch ein akzeptables durchschnittliches Transplantatüberleben von 7,7 Jahren (verglichen mit 9,4 und 10,5 Jahren der Mittel- und Niedrigrisikogruppe). Auch die Transplantatfunktion drei Jahre nach Transplantation der Gruppe (L)KDPI > 85% ist lediglich neun ml/min/1,73 m<sup>2</sup> unter dem Gesamtdurchschnitt (39 vs. 48 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Anhand dieser Ergebnisse sollte man ein Spenderorgan also nicht generell ablehnen, nur weil der (L)KDPI > 85% beträgt. Sogar Spendernieren mit (L)KDPI > 95% überlebten im Schnitt 6,2 Jahre.

Die Empfehlung diese Spendernieren zu verwenden sprechen auch andere deutsche Studien aus, welche für hohe bzw. sehr hohe KDPI-Nieren schlechtere, aber dennoch akzeptable Ergebnisse fanden (10-Jahres-todeszensierte Transplantatüberlebensrate von 62% bei KDPI > 85%) (Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018). Insbesondere erwähnen Massie et al. den Überlebensvorteil von einer Transplantation einer Niere mit KDPI > 85% gegenüber dem weiteren Warten an der Dialyse und Hernandez et al. zeigen keinen Überlebensvorteil von Spendernieren mittlerer Qualität verglichen mit schlechter Qualität in älteren Organempfängern (Hernandez, Malek, Milford, Finlayson, & Tullius, 2014; Massie et al., 2014).

### Vergleich KDPI und LKDPI

In Kaplan-Meier-Analysen zeigen KDPI und LKDPI den gleichen Effekt auf das Transplantatüberleben ohne signifikanten Unterschied im Log Rank Test. Nichtsdestotrotz zeigen univariate Cox-Regressionen, dass zwar der KDPI prädiktiv für Transplantat- und Patientenüberleben ist, der LKDPI jedoch nicht.

Ein möglicher Grund dafür liegt darin, dass bei den für die Berechnung des LKDPI benötigten Parametern in unserer Kohorte lediglich das Spenderalter und die Anzahl an HLA-Mismatches signifikant mit dem Transplantatversagen verknüpft sind. Die anderen neun Faktoren in der Formel zeigen keinen relevanten negativen Einfluss darauf. An der Stelle ist außerdem zu erwähnen, dass in die Berechnung anstatt des Faktors arterielle Hypertonie (ja/nein) der systolische Blutdruck des Lebendspenders verwendet wird. Eine so stark variierende Momentaufnahme kann die Präzision des Scores in unseren Augen nicht stärken.

In unseren Ergebnissen zeigte sich ein Nikotinabusus seitens des Organspenders als protektiver Faktor für das Transplantatüberleben. Dieses Ergebnis ist klar in Frage zu stellen, zumal in anderen Studien Rauchen als relevanter Risikofaktor berichtet wird (Foroutan et al., 2019). Das Ergebnis ist wahrscheinlich auf die hohe Anzahl fehlender Nikotinabusus-Werte (n=122, 32%) in unserer Analyse zurückzuführen.

Ein anderer Grund warum der LKDPI im Gegensatz zum KDPI in der Vorhersage des Transplantatüberlebens versagt mag in den Unterschieden der Spender- und Empfängerpopulation liegen. So sind Lebendorganspender seltener Diabetiker und haben bessere Serum-Kreatinin-Werte. Auch der mediane LKDPI ist mit 28% deutlich niedriger als der mediane KDPI (67%), wobei es interessanterweise keinen signifikanten Unterschied im Spenderalter beider Gruppen gibt.

Durch den Wegfall der Transporte ist die kalte Ischämiezeit bei Lebendnieren-transplantationen wesentlich kürzer als bei postmortalen Nierentransplantationen. Auch die Empfänger beider Gruppen unterscheiden sich in einigen Punkten: Sie sind jünger, haben weniger Vorerkrankungen, selten eine Nierentransplantation in der Vorgeschichte und sind deutlich kürzer dialysepflichtig.

Die Ergebnisse von Lebendnierentransplantationen sind gegenüber den postmortalen überlegen, da diese weniger Transplantatversagen, verzögerte Transplantatfunktion und Tod mit funktionierendem Transplantat haben und zudem im Verlauf bessere eGFR-Werte zeigen. Diese Ergebnisse stimmen mit bisherigen Studien überein, welche die Überlegenheit lebender gegenüber postmortalen Nierenspenden zeigen (Foroutan et al., 2019; Legendre et al., 2014; Mohan et al., 2017).

Ein weiterer Grund, warum der LKDPI in unseren Ergebnissen kein signifikanter Prädiktor des Transplantat- und Patientenüberlebens ist, mag an der geringen Fallzahl (n=106) liegen. In einer größeren deutschen Kohorte (n=1305) konnte er allerdings erfolgreich validiert werden (Rehse et al., 2019).

In diesem Zusammenhang bleibt noch zu sagen, dass die gemischte Untersuchung von KDPI und LKDPI in dieser Arbeit einerseits die Ergebnisse abschwächt. Andererseits konnten signifikante Erkenntnisse gewonnen werden, was zeigt, dass der KDPI umso stärker ist und die fehlende Aussagekraft des LKDPI überschattet hat.

### 4.3 Vergleich (L)KDPI mit SCD/ECD

Ein wichtiger Unterschied zwischen dem (L)KDPI und der SCD/ECD Klassifikation liegt darin, dass sich der (L)KDPI auf einer kontinuierlichen Skala bewegt, während die SCD/ECD Einteilung ein dichotomes Werkzeug darstellt. Obwohl die Einteilung in zwei Gruppen wie ein einfach anzuwendendes klinisches Hilfsmittel erscheint, haben mehrere Studien die unzureichende Leistung der SCD/ECD Klassifikation und insbesondere ihre insuffiziente Prognosefähigkeit auf die Transplantationsergebnisse demonstriert (Arias-Cabrales et al., 2018; A. P. Lee & Abramowicz, 2015; Querard et al., 2016; Woodside et al., 2012).

In unserer Kohorte hängen sowohl die SCD/ECD Klassifikation als auch der (L)KDPI mit der Transplantatfunktion zusammen, jedoch zeigt der (L)KDPI sogar als longitudinaler Faktor noch bessere Korrelationskoeffizienten mit den eGFR-Werten als die dichotome SCD/ECD Einteilung.

Des Weiteren unterscheiden sich die beiden Risikoklassifikationen signifikant in der Vorhersagekraft.

Schon der Originalstudie des KDPI wurde eine lediglich moderate Vorhersagekraft gezeigt, was Validierungsstudien bestätigten (Arias-Cabrales et al., 2018; Calvillo-Arbizu et al., 2018; Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018; Peters-Sengers et al., 2018; Rao et al., 2009). Dasselbe gilt für den LKDPI (Martinez-Mier et al., 2020; Massie et al., 2016; Rehse et al., 2019; Shantier et al., 2020). Auch in dieser Arbeit kommen wir für den (L)KDPI nur auf eine C-Statistik von 0,692 für das 5-Jahresüberleben. Bei dem Kurzzeittransplantatüberleben von einem Jahr zeigt sich allerdings ein höherer C-Index von 0,775. Diese Werte bedeuten, dass die Ergebnisse für Organe mit stark unterschiedlichen (L)KDPI-Werten präziser prognostiziert werden können als für Organe mit ähnlichen (L)KDPI-Werten. Somit kann die Verwendung eines exakten Grenzwertes zur Differenzierung in „gute und schlechte“ Nieren nicht empfohlen werden.

Zwei Studien haben kürzlich gezeigt, dass der KDPI im Vergleich zu dem einfachen Kriterium Spenderalter in der Vorhersage des Transplantatüberlebens keinen Vorteil bringt (Rose et al., 2018; Sexton et al., 2019). Unsere Analyse zeigt, dass das Spenderalter allein einen hochsignifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben hat. Im Vergleich zum (L)KDPI hat das Spenderalter als kontinuierliche Variable eine minimal schlechtere C-Statistik von 0,715 bzw. 0,662 für das Kurz- und Langzeittransplantatüberleben (ein bzw. fünf Jahre). Bei der Unterteilung des Spenderalters in zwei Gruppen ( $>$  und  $\leq$  60 Jahre) verminderten sich die C-

Indices und ergaben fast identische Werte wie die SCD/ECD Klassifikation. Dahmen et al. kamen mittels ROC-Analysen zu recht ähnlichen Ergebnissen: Auch sie zeigen, dass der KDPI und das Spenderalter allein eine ähnlich gute und damit bessere Vorhersagekraft als die SCD/ECD Klassifikation haben (Dahmen et al., 2019).

Die geringfügige Überlegenheit des (L)KDPI gegenüber der SCD/ECD Klassifikation kann dadurch begründet sein, dass für die Berechnung des (L)KDPI zehn bzw. zwölf Faktoren verwendet werden anstatt nur vier für die SCD/ECD Klassifikation. Zudem sind die drei Parameter arterielle Hypertonie, letztes Serum-Kreatinin und Tod durch CVA nur innerhalb des kurzen Zeitraums zwischen 50 und 59 Jahren für die SCD/ECD Klassifikation relevant. Allerdings gilt es zu sagen, dass auch in der Berechnung des (L)KDPI das Alter das höchste Gewicht hat. So hat ein junger gesunder Patient (20 Jahre, 80kg, 180cm, Kaukasier, keine Vorerkrankungen, an einem Schädel-Hirn-Trauma verstorben, Kreatinin 0,9 mg/dl) einen KDPI von 2%. Ein Patient mit den gleichen Parametern im Alter von 70 Jahren hat hingegen einen KDPI von 80%. (Organ Procurement and Transplantation Network, 2020; Julio Pascual & Pérez-Sáez, 2016)

Trotz des gravierenden Einflusses des Spenderalters konnten wir mithilfe eines auf das Spenderalter adjustierten Cox Modells zeigen, dass der (L)KDPI weiter einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben hat, der ECD-Status jedoch nicht mehr. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von Arias-Cabrales et al. überein, bei denen nur der KDPI in einer multivariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für einen Transplantatverlust verbunden war, nicht hingegen der ECD-Status und das Spenderalter (Arias-Cabrales et al., 2018).

Der (L)KDPI zeigt auch innerhalb der Gruppe ECD-klassifizierter Nieren einen signifikanten Einfluss auf das todeszensierte Transplantatüberleben mit einem relativen Risiko von 1,037, wie auch das nicht-todeszensierte Transplantatüberleben (HR = 1,042). Hier liefert der (L)KDPI differenziert prädiktive Informationen, wo die SCD/ECD Klassifikation nicht näher unterscheidet.

#### **4.4 Anwendung des (L)KDPI in Europa**

Im Vergleich zu den Vereinigten Staaten werden in Europa im Schnitt Organe von älteren Spendern transplantiert, der mediane KDPI ist höher sowie auch die Wartezeit bis zur Transplantation (Lehner et al., 2018). Während in Deutschland die Rate abgelehnter postmortalen Nierenspenden 2018 bei nur 4,2% lag, waren es in den USA etwa 20% (Eurotransplant International Foundation, 2020; Hart et al., 2020). Speziell die Nieren mit KDPI > 85% betrachtet, wurden in den Vereinigten Staaten sogar 60% nicht transplantiert (Hart et al., 2020).

Des Weiteren sind die großen Unterschiede im Gesundheitssystem zu erwähnen, wo zum Beispiel Organempfänger in den USA drei Jahre nach der Transplantation die Kosten für Immunsuppressiva selbst tragen müssen, was wiederum zu einer hohen Non-Compliance führt. Dies betrifft je nach Versicherungsstatus auch die medizinische Versorgung vor Transplantation sowie die Nachsorgeuntersuchungen. All das hat einen Einfluss darauf, dass es in den USA zwar zu einem ähnlichen Kurzzeit-Transplantatüberleben, jedoch schlechteren Ergebnissen fünf bzw. zehn Jahre nach Transplantation kommt. (Gaston, 2016; Ojo et al., 2013; Rehse et al., 2019)

Aufgrund dieser zahlreichen Unterschiede muss der (L)KDPI auf seine Anwendbarkeit unter europäischen Bedingungen getestet werden, bevor er standardisiert zum Einsatz kommen kann.

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, um die Fähigkeit des KDPI zur Bestimmung der Organqualität außerhalb der USA zu validieren (Arias-Cabrales et al., 2018; Calvillo-Arbizu et al., 2018; Han et al., 2014; Peters-Sengers et al., 2018; Philipse et al., 2017; Rose et al., 2018; Schulte et al., 2018). Auch in Deutschland (Münster und Berlin) wurden jüngst Studien durchgeführt, die den Nutzen des KDPI und LKDPI in Bezug auf die Beurteilung der Organqualität untersuchen (Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018; Rehse et al., 2019). Sie alle haben gemein, dass sie zwar eine Korrelation des Risikoscores mit dem Transplantatüberleben feststellen, aber sie fordern dennoch mehr Daten, bevor der (L)KDPI in Kliniken zum Einsatz kommen kann.

Unser medianer KDPI stimmt sehr gut mit den medianen KDPI-Werten anderer deutscher wie europäischer Studien überein und scheint somit die europäische Spenderpopulation zu repräsentieren (Arias-Cabrales et al., 2018; Dahmen et al., 2019; Lehner et al., 2018; Peters-Sengers et al., 2018; Rehse et al., 2019). Wie oben beschrieben bestätigt die vorliegende Arbeit

die Anwendbarkeit des (L)KDPI in einer Nierentransplantationskohorte in München indem sie zeigt, dass dieser das Transplantat- und Patientenüberleben sowie die Transplantatfunktion vorhersagen kann.

Dennoch sollte auch die Anwendung des (L)KDPI weiter in einer prospektiven Studie evaluiert werden. Unsere Studie enthält lediglich Daten aus einem Transplantationszentrum und unser retrospektiver Ansatz kann nur hypothesengenerierend sein. Des Weiteren wurden durch das Senior-Programm von Eurotransplant Organe mit höherem (L)KDPI vermehrt Empfängern mit höherem Alter, CCI-Score und schlechterem HLA-Mismatch zugeteilt, was das Transplantationsergebnis zusätzlich beeinflusst. Darüber hinaus enthält diese Studie keine Informationen über abgelehnte Nieren, insbesondere nicht über ihren (L)KDPI, ihr Alter, den Ablehnungsgrund und das Ergebnis einer potenziellen Transplantation. Daher müssen weitere Studien durchgeführt werden, um das Schicksal dieser Nieren zu klären.

Die Einführung des (L)KDPI im Entscheidungsprozess von Organannahme/-ablehnung kann auch einen Einfluss auf die Transplantationszahlen haben. Ein möglicher Nachteil des KDPI ist der sogenannte „Labelling Effect“. Damit ist die Gefahr gemeint, dass ein hoher KDPI abschreckend auf Transplantationsmediziner wirkt und es dadurch zu vermehrter Organablehnung kommt (Bae et al., 2016), während im Vergleich dazu ECD-klassifizierte Nieren allgemein als (für bestimmte Patienten) verwendbar gelten. In unserem Kollektiv traf diese Überschneidung ((L)KDPI > 85% und SCD) in zwei Fällen (0,5% der Gesamtkohorte) zu, wobei sich jedoch aufgrund nicht eingeschlossener abgelehnter Spendernieren keine valide Aussage zu einem Labelling Effect treffen lässt.

In 77 Fällen (20%) kam es in unserer Kohorte jedoch zur gegensätzlichen Überschneidung (ECD und (L)KDPI  $\leq$  85%). Das spricht dafür, dass manche Spendernieren fälschlicherweise als „schlecht“ klassifiziert werden und ihnen durch den überlegeneren Risikoscore ein besseres Transplantatüberleben vorhergesagt wird. Wie Philipse et al. mittels einer prospektiven Studie in den Niederlanden zeigen, kann es durch die Einführung des KDPI auch zu einer Erhöhung der Transplantationszahlen kommen (Philipse et al., 2017). Um zu erfahren, ob mit der Verwendung des (L)KDPI die Anzahl an akzeptierten Spendernieren steigt oder sinkt braucht es allerdings noch weitere prospektive Studien, welche insbesondere auch abgelehnte Nieren mituntersuchen.

## 4.5 Nierenbiopsie und (L)KDPI

Abseits der Risikoscores wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse von Nierenbiopsien der Spendernieren untersucht. Dabei wurde eine signifikante Korrelation der Biopsieparameter Glomerulosklerose, Arteriosklerose und IF/TA mit der SCD/ECD Klassifikation sowie den (L)KDPI Gruppen festgestellt. Somit bildet die Nullbiopsie ab, was man anhand der Risikoscores erwarten würde, wie bereits in anderen Studien gezeigt wurde (Chen et al., 2019; J. H. Lee et al., 2018).

Darüber hinaus waren Glomerulosklerose, Arteriosklerose und IF/TA einzeln prädiktive Faktoren hinsichtlich des Transplantat- und Patientenüberlebens. Des Weiteren war IF/TA auch in einem multivariaten Cox-Modell adjustiert auf ECD bzw. (L)KDPI sowie weiteren Risikovariablen ein signifikanter Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben.

In der Hoffnung, dass die Nullbiopsie bzw. deren Parameter IF/TA in Kombination mit dem (L)KDPI dessen Vorhersagekraft steigert, haben wir die C-Statistik dieser Kombination berechnet. Die C-Statistik lag hier bei 0,772 für den Kurzzeitverlauf bzw. bei 0,714 im Langzeitverlauf (ein bzw. fünf Jahre). Damit ergibt sich zur singulären C-Statistik des (L)KDPI lediglich ein kleiner Unterschied im Langzeitverlauf (Differenz = 0,022), womit sich die Hypothese leider nicht bestätigen lässt.

## 4.6 Ausblick

Zusammenfassend kann der (L)KDPI in Deutschland zur Entscheidungsfindung bezüglich Organannahme/-ablehnung genutzt werden. Er ist insbesondere besser geeignet als die bisher zum Teil verwendete SCD/ECD Klassifikation.

Aufgrund der jedoch nicht unerheblichen Differenzen zwischen der amerikanischen und europäischen Bevölkerung wäre die Erstellung eines KDPI und LKDPI sinnvoll, die an die europäischen Bedingungen angepasst sind (Calvillo-Arbizu et al., 2018; Peters-Sengers et al., 2018). In der Hoffnung auf eine präzisere Vorhersagefähigkeit können diese im Entscheidungsprozess zu Organannahme oder -verwurf sicher angewendet werden.

Solange dieser europäische (L)KDPI nicht verfügbar ist, kann – wie oben beschrieben – eine ECD-klassifizierte Spenderniere anhand des jetzigen (L)KDPI weiter differenziert werden, wie kürzlich eine polnische Studie vorgeschlagen hat (Serwanska-Swietek et al., 2018).

Wie mehrere Studien und unsere Ergebnisse zeigen, sollen als marginal gekennzeichnete Organe (ECD bzw. (L)KDPI > 85%) nicht verworfen werden, nachdem sie akzeptable Überlebensraten liefern und im Langzeitverlauf ein niedrigeres Mortalitätsrisiko verglichen mit dem Verbleib an der Dialyse bringen (Heldal et al., 2010; Jay et al., 2017; Massie et al., 2014; Merion et al., 2005; Rao et al., 2007; Savoye et al., 2007). Daher ist es insbesondere in solch komplexen Fällen sinnvoll, den (L)KDPI zu berechnen und gleichzeitig zusätzliche Informationen wie das Alter des Empfängers, seine Vorerkrankungen oder die Gewebeübereinstimmung miteinzubeziehen und sie für die Einzelentscheidung zu nutzen.

Darüber hinaus können auch vorhandene Biopsieergebnisse genutzt werden. In unserer Arbeit sind die Biopsieparameter post reperfusionem signifikant mit dem Transplantatüberleben verknüpft und können im Einzelfall einen zusätzlichen prädiktiven Wert haben (Chen et al., 2019; Jackson et al., 2020; Ruggerenti et al., 2017). Beispielsweise könnten ja zwei Spendernieren denselben (L)KDPI haben, sich aber anhand der histologischen Ergebnisse unterscheiden.

Ein weiterer Ansatz wäre, mithilfe von Prätransplantationsbiopsien zu entscheiden, ob Nieren mit hohem KDPI dual oder einzeln transplantiert werden (Ekser, Powelson, Fridell, Goggins, & Taber, 2018; Gandolfini et al., 2014; Sanchez-Escuredo et al., 2017). Bei einer dualen Transplantation werden beide Nieren eines postmortalen Spenders einem Empfänger transplantiert. Allgemein ist das Langzeit-Transplantatüberleben von dual transplantierten

Patienten besser als das derer, die nur eine Niere bekommen (Fernandez-Lorente et al., 2012; Montero et al., 2018). Aber auch speziell Nieren mit einem KDPI > 90% zeigen ein besseres Überleben nach dualer Transplantation (Tanriover et al., 2014). Eine biopsiegestützte Strategie anhand derer älterer Spenderorgane entweder dual oder einzeln transplantiert werden führt darüber hinaus zu dem gleichen Transplantatüberleben wie die Transplantation von jüngeren Spendernieren (Cravedi et al., 2011; Remuzzi et al., 2006; Traynor et al., 2017).

Einerseits könnte mit dieser Strategie die Anzahl abgelehnter Organe sinken. Andererseits haben biopsierte Nieren allgemein ein höheres Risiko abgelehnt zu werden (Tanriover et al., 2014) und auch die Auswirkung vermehrter dualer Transplantationen auf die Warteliste ist unbekannt.

Für die Anwendung im europäischen bzw. deutschen Raum ist allerdings zu bedenken, dass hier bisher keine Nullbiopsien zu Allokationszwecken durchgeführt werden (Naesens, 2016).

### KDPI in der Organallokation

Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung des KDPI als Kriterium bei der Organallokation von postmortalen Spendernieren einzusetzen, wie in den Vereinigten Staaten. Dort wird mithilfe von KDPI- und EPTS-Score ein Überlebens-Matching zwischen Spender und Empfänger angestrebt, womit erwartetes Transplantatüberleben und Lebenserwartung der Empfänger einander entsprechen soll. Schulte et al. zeigen in einer deutschen Studie, dass KDPI und EPTS-Score genauso wie Spender- und Empfängeralter im Eurotransplant-Allokationssystem leider nur schlecht korrelieren (Schulte et al., 2018). Während ältere Patienten mit funktionsfähigen Transplantaten versterben, müssen jüngere Patienten durch ein reduziertes Transplantatüberleben frühzeitig wieder an die Dialyse, was das Potential der vorhandenen postmortalen Spenderorgane reduziert (Meier-Kriesche, Schold, Gaston, Wadstrom, & Kaplan, 2005). Für jüngere Patienten bedeutet eine erneute Dialysepflichtigkeit nach Transplantatversagen eine schlechtere Prognose für eine erneute Transplantation, da jede Transplantation zu einer Immunisierung der Patienten mit höherem Rejektionsrisiko für nachfolgende Transplantationen führt.

Das ETKAS und ESP-Programm von Eurotransplant soll nun aber nicht durch den KDPI ersetzt werden. Der KDPI (insbesondere eine auf europäische Bedingungen adaptierte Version) könnte

in diese Programme integriert werden und das Alters-Matching verbessern. Auch dazu sind jedoch noch weitere große Studien nötig.

### Erweiterung der Spenderzahlen

Eine Möglichkeit dem Organmangel entgegenzuwirken wäre, Organspenden nach kontrolliertem Herztod des Spenders in Deutschland zu ermöglichen. Summers et al. haben gezeigt, dass sich drei Jahre nach Transplantation kein Unterschied im Transplantatüberleben zwischen Spenden nach Hirn- bzw. Herztod findet. Zudem haben Organempfänger ebenfalls kein erhöhtes Risiko eines Transplantatversagens, wenn es sich um Spender mit Herztod über 60 Jahren handelt (verglichen mit Spendern nach Hirntod derselben Altersklasse). (Summers et al., 2013)

Weitere Arbeiten kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Spende nach Herztod verglichen mit hirntoten Spendern keinen Unterschied im Transplantat- und Patientenüberleben sowohl auf kurze als auch lange Sicht zeigt. Allerdings ist die Inzidenz einer verzögert einsetzenden Transplantatfunktion bei herztoten Spendern höher. (Gentil et al., 2016; Kootstra & van Heurn, 2007)

Es gibt keine Daten, wie viele Nierenspenden durch diese Änderung in Deutschland gewonnen werden könnten. In den Niederlanden liegt der Anteil an herztoten Nierenspendern jedoch bei fast 50% (Kootstra & van Heurn, 2007).

Durch die Erweiterung des Spenderkreises würde es zu kürzeren Wartezeiten bis zur Transplantation mit verbesserter Lebensqualität und Überleben der Patienten auf der Warteliste kommen.

## 4.7 Fazit

Anhand unserer Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass der (L)KDPI verwendet werden kann, um die Kurz- und Langzeiterfolge einer Nierentransplantation abzuschätzen. In der Entscheidungsfindung zu Organannahme oder -ablehnung ist er insbesondere ein besseres Hilfsmittel als die bisher zum Teil verwendete SCD/ECD Klassifikation und gibt eine objektive Aussage zur Organqualität.

Aufgrund seiner limitierten Aussagekraft sollte er jedoch nicht als alleiniges Entscheidungsmerkmal genutzt werden, sondern in Kombination mit weiteren Parametern, die eine prädiktive Aussage auf den Transplantationserfolg haben. Hierbei hat das Spenderalter den größten Einfluss auf den (L)KDPI und ist bei alleiniger Betrachtung in der prädiktiven Wertigkeit dem (L) KDPI nur gering unterlegen.

Ein auf europäische Bedingungen angepasster (L)KDPI könnte eine starke Verbesserung darstellen. Wahrscheinlich wird jedoch auch dieser nie eine perfekte Aussagekraft erreichen, da in realen Szenarien unzählige Einflussfaktoren das Transplantationsergebnis beeinflussen können.

Unsere Ergebnisse bringen uns auch zu dem Schluss, dass Nieren schlechterer Qualität (ECD bzw. (L)KDPI > 85%) nicht leichtfertig abgelehnt werden sollen, da sie akzeptable Überlebenszeiten haben und gegenüber einer weiteren Dialysetherapie eindeutig vorzuziehen sind. Dies sollte vor allem bei älteren Patienten auf der Warteliste in Erwägung gezogen werden. Das bedeutet jedoch nicht, dass jede Spenderniere transplantabel ist, vor allem nachdem unsere Analyse nur transplantierte Nieren einschließt.

Eben deshalb ist es für über 7.000 wartende Patienten in Deutschland von essenzieller Bedeutung, dass die Entscheidung über Annahme oder Ablehnung eines Organs die Richtige ist.

## 5 Zusammenfassung

Der steigende Organmangel in Deutschland und das dadurch vermehrte Zurückgreifen auf vorerkrankte, ältere Organspender führt häufig zu schwierigen Entscheidungen bei der Organannahme oder -ablehnung.

Die SCD/ECD Klassifikation wird vielerorts angewendet um Spendernieren in eine Hoch- und eine Niedrigrisikogruppe zu unterteilen. Diese dichotome Einteilung bringt jedoch nicht die gewünschte Aussagekraft für das Transplantatüberleben, weshalb kürzlich mithilfe des (L)KDPI Risikoscores eine breitere Unterteilung gefunden wurde.

In dieser Arbeit wurde erstmals die Anwendung des (L)KDPI an einem Münchner Transplantationszentrum untersucht und in der Vorhersagekraft für ein Transplantatversagen mit der SCD/ECD Klassifikation sowie mit weiteren, in der Literatur relevanten Risikofaktoren für das Transplantatüberleben verglichen.

Ausgewertet wurden 383 Patienten, die zwischen 2006 und 2016 am Klinikum rechts der Isar eine Transplantatnieren erhalten haben. Es wurden zahlreiche spender- und empfängerspezifische Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Transplantation, wie auch der klinische Verlauf der nierentransplantierten Patienten erfasst.

Insgesamt trat in 47 Fällen (12%) ein Transplantatversagen auf. Die mittlere Überlebenszeit der SCD- bzw. ECD-Spendernieren lag bei 10,2 bzw. 8,3 Jahren und war signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Die Spendernieren mit  $(L)KDPI \leq 85$  und die  $> 85$  überlebten im Mittel 10 bzw. 7,7 Jahre ( $p < 0,001$ ).

In Bezug auf die Vorhersagekraft eines Transplantatversagens zeigte sich der (L)KDPI der SCD/ECD Klassifikation leicht überlegen mit einer C-Statistik von 0,692 versus 0,643 im Langzeitverlauf (fünf Jahre). Der stärkste Risikofaktor in allen Analysen war das Spenderalter, welches als kontinuierliche Variable allein zu einer C-Statistik von 0,662 im Langzeitverlauf führt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der (L)KDPI Kurz- und Langzeiterfolge einer Nierentransplantation statistisch signifikant vorhersagen kann und der SCD/ECD Klassifikation sowie dem Spenderalter allein überlegen ist. Da die Genauigkeit der Vorhersage allerdings durchweg lediglich moderat ist, kann der (L)KDPI allein nicht über Organannahme

bzw. -ablehnung entscheiden, sondern muss im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren, insbesondere des Spenderalters als einflussreichster Variable gesehen werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATG	Antithymozytenglobulin
ATI	acute tubular injury (akute Tubulusschädigung)
BKV	Polyomavirus BK
BMI	body mass index
BPR	biopsy-proved rejection (biopsie-gesicherte Abstoßung)
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIT	cold ischemia time (kalte Ischämiezeit)
CMV	Cytomegalievirus
CVA	cerebrovascular accident (cerebrovaskuläres Ereignis)
DCD	donation after cardiac death (Spende nach Herztod)
DGF	delayed graft function (verzögert einsetzende Transplantatfunktion)
dl	Deziliter = $10^{-1}$ Liter
D/RWR	donor/recipient weight ratio (Verhältnis des Spendergewichts zum Empfängergewicht)
ECD	Expanded Criteria Donor
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
ENIS	Eurotransplant Network Information System
EPTS	Estimated Post Transplant Survival (erwartetes Überleben nach Transplantation)
ESP	Eurotransplant Senior Program
ESKD	end stage kidney disease (terminale Nierenerkrankung)

ET	Eurotransplant
et al.	et alii (und andere)
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
h	Stunde
HLA	human leukocyte antigen (humanes Leukozyten-Antigen)
IF/TA	Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDPI	Kidney Donor Profile Index
KDRI	Kidney Donor Risk Index
kg	Kilogramm = $10^3$ Gramm
LKDPI	Living Kidney Donor Profile Index
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm = $10^{-3}$ Gramm
min	Minute
ml	Milliliter = $10^{-3}$ Liter
n	Anzahl der Patienten
NTX	Nierentransplantation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
PRA	Panel-reaktive Antikörper
ROC	receiver operating characteristic
SCD	Standard Criteria Donor
SCr	Serum-Kreatinin
TX	Transplantation
UNOS	United Network for Organ Sharing

## 7 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Anzahl der verfügbaren, postmortalen gespendeten Nieren im Laufe der Jahre.....	2
<b>Abb. 2:</b>	Studienaufbau .....	27
<b>Abb. 3:</b>	Prozentuale Verteilung des Charlson Comorbidity Index (CCI) innerhalb der (L)KDPI Kategorien .....	35
<b>Abb. 4:</b>	Prozentuale Verteilung des Auftretens einer verzögerten Transplantat- funktion innerhalb der (L)KDPI Gruppen .....	36
<b>Abb. 5:</b>	Zeitlicher Verlauf der eGFR-Werte der verschiedenen (L)KDPI Kategorien.....	37
<b>Abb. 6:</b>	Histogramm des (L)KDPI, unterteilt in Lebend- und Postmortalspenden. ....	40
<b>Abb. 7:</b>	Histogramm der (L)KDPI Verteilung mit Unterteilung hinsichtlich der SCD/ECD Klassifikation .....	41
<b>Abb. 8:</b>	Kaplan Meier Überlebenskurven der Patienten, unterteilt in Expanded vs. Standard Criteria Donor .....	43
<b>Abb. 9:</b>	Kaplan Meier Überlebenskurven der Patienten, unterteilt in (L)KDPI Gruppen....	45
<b>Abb. 10:</b>	Kaplan Meier Überlebenskurven der (L)KDPI Gruppen < 35 und 35-85, aufgeteilt in Lebend- bzw. Postmortalspenden im Fünf-Jahres- Beobachtungszeitraum.....	46
<b>Abb. 11:</b>	Darstellung der Biopsieparameter verteilt auf (L)KDPI Gruppen. ....	53
<b>Abb. 12:</b>	Darstellung der Biopsieparameter in der SCD/ECD Gruppe. ....	54
<b>Abb. 13:</b>	Kaplan Meier Überlebenskurven der Patienten, die eine ECD-Spenderniere erhielten, unterteilt in (L)KDPI Gruppen .....	59

## 8 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Medianes Transplantatüberleben (mTÜL) und 5-Jahres- Transplantatüberlebensquoten (5-J-TÜL) der KDPI Gruppen .....	11
<b>Tabelle 2:</b>	Demographische und klinische Charakteristika der Spender und Empfänger der zugrunde liegenden Kohorte .....	29
<b>Tabelle 3:</b>	Parameter der Organqualität und des Transplantationsprozesses und -verlaufes aufgeteilt auf die Zeiträume 2006-2011 und 2012-2016 .....	31
<b>Tabelle 4:</b>	Demographische und klinische Charakteristika der Spender und Empfänger der zugrunde liegenden Kohorte (n=383), unterteilt anhand der SCD/ECD Klassifikation (links), sowie in (L)KDPI Gruppen (rechts).....	33
<b>Tabelle 5:</b>	Demographische und klinische Charakteristika der Spender und Empfänger der zugrunde liegenden Kohorte (n=383), unterteilt in Lebend- und Postmortalnierentransplantationen.....	38
<b>Tabelle 6:</b>	Mittlere Transplantat-Überlebenszeiten (ÜLZ) der SCD/ECD Kategorien in Jahren .....	42
<b>Tabelle 7:</b>	Mittlere Transplantat-Überlebenszeiten (ÜLZ) der (L)KDPI Kategorien in Jahren .....	44
<b>Tabelle 8:</b>	Korrelation von (L)KDPI und SCD/ECD mit eGFR Werten im Laufe der Beobachtung .....	47
<b>Tabelle 9:</b>	Univariate Cox-Regression: Spender-, Empfänger- und Transplantationsvariablen mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das todeszensierte Transplantatversagen .....	48
<b>Tabelle 10:</b>	Univariate Cox-Regression: Spender-, Empfänger- und Transplantationsvariablen mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das nicht-todeszensierte Transplantatversagen .....	50
<b>Tabelle 11:</b>	Biopsieparameter der Spendernieren sowohl der gesamten zugrunde liegenden Kohorte, als auch unterteilt in SCD/ECD sowie in (L)KDPI Gruppen.....	52
<b>Tabelle 12:</b>	Korrelation der Biopsieparameter mit SCD/ECD und (L)KDPI.....	55

<b>Tabelle 13:</b> Univariate Cox-Regression: Biopsieparameter mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem 95% Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das todeszensierte Transplantatversagen.....	55
<b>Tabelle 14:</b> Univariate Cox-Regression: Biopsieparameter mit den korrespondierenden Hazard Ratios (HR), dem 95% Konfidenzintervall und den Signifikanzen für das nicht-todeszensierte Transplantatversagen. ....	56
<b>Tabelle 15:</b> Multivariate Cox-Regression: Verschiedene Modelle und mit den zugehörigen Hazard Ratios (HR), dem 95% Konfidenzintervall sowie den Signifikanzen für das todeszensierte Transplantatversagen.....	57
<b>Tabelle 16:</b> C-Statistik ( $\pm$ Standardabweichung) der verschiedenen Risikofaktoren in der Kurz- und Langzeitbeobachtung.....	58

## 9 Literaturverzeichnis

- Anglicheau, D., Loupy, A., Lefaucheur, C., Pessione, F., Letourneau, I., Cote, I., . . . Legendre, C. (2008). A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*, 8(11), 2325-2334. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02394.x
- Arias-Cabrales, C., Perez-Saez, M. J., Redondo-Pachon, D., Buxeda, A., Burballa, C., Bermejo, S., . . . Pascual, J. (2018). Usefulness of the KDPI in Spain: A comparison with donor age and definition of standard/expanded criteria donor. *Nefrologia*, 38(5), 503-513. doi:10.1016/j.nefro.2018.03.003
- Aubert, O., Kamar, N., Vernerey, D., Viglietti, D., Martinez, F., Duong-Van-Huyen, J. P., . . . Loupy, A. (2015). Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ*, 351, h3557. doi:10.1136/bmj.h3557
- Azancot, M., Moreso, F., Salcedo, M., Cantarell, C., Perello, M., Torres, I. B., . . . Seron, D. (2014). The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney International*, 85(5), 1161-1168. doi:10.1038/ki.2013.461
- Bae, S., Massie, A. B., Luo, X., Anjum, S., Desai, N. M., & Segev, D. L. (2016). Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *American Journal of Transplantation*, 16(7), 2202-2207. doi:10.1111/ajt.13769
- Calvillo-Arbizu, J., Perez-Valdivia, M. A., Gentil-Govantes, M. A., Castro-de-la-Nuez, P., Mazuecos-Blanca, A., Rodriguez-Benot, A., . . . Roa-Romero, L. M. (2018). Does the Kidney Donor Profile Index (KDPI) predict graft and patient survival in a Spanish population? *Nefrologia*, 38(6), 587-595. doi:10.1016/j.nefro.2018.06.009
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Chen, L. X., Francalacci, L. C., Bang, H., De Mattos, A., Perez, R. V., & Jen, K. Y. (2019). Histopathologic Findings on Implantation Renal Allograft Biopsies Correlate With Kidney Donor Profile Index and 30-Day Serum Creatinine. *Transplant Proc*, 51(3), 639-646. doi:10.1016/j.transproceed.2018.12.027
- Cicciarelli, J., Cho, Y., Mateo, R., El-Shahawy, M., Iwaki, Y., & Selby, R. (2005). Renal biopsy donor group: the influence of glomerulosclerosis on transplant outcomes. *Transplant Proc*, 37(2), 712-713. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.108
- Coemans, M., Susal, C., Dohler, B., Anglicheau, D., Giral, M., Bestard, O., . . . Naesens, M. (2018). Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int*, 94(5), 964-973. doi:10.1016/j.kint.2018.05.018
- Cravedi, P., Ruggenti, P., & Remuzzi, G. (2011). Old donors for kidney transplantation: how old? *Gerontology*, 57(6), 513-520. doi:10.1159/000320720
- Curran, S. P., Famure, O., Li, Y., & Kim, S. J. (2014). Increased recipient body mass index is associated with acute rejection and other adverse outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*, 97(1), 64-70. doi:10.1097/TP.0b013e3182a688a4
- Dahmen, M., Becker, F., Pavenstädt, H., Suwelack, B., Schütte-Nütgen, K., & Reuter, S. (2019). Validation of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) to assess a deceased

- donor's kidneys' outcome in a European cohort. *Scientific Reports*, 9(1), 11234. doi:10.1038/s41598-019-47772-7
- Dare, A. J., Pettigrew, G. J., & Saeb-Parsy, K. (2014). Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: from macroscopic appearance to molecular biomarkers. *Transplantation*, 97(8), 797-807. doi:10.1097/01.TP.0000441361.34103.53
- De Vusser, K., Lerut, E., Kuypers, D., Vanrenterghem, Y., Jochmans, I., Monbaliu, D., . . . Naesens, M. (2013). The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 24(11), 1913-1923. doi:10.1681/ASN.2012111081
- Debout, A., Foucher, Y., Trebern-Launay, K., Legendre, C., Kreis, H., Mourad, G., . . . Dantan, E. (2015). Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int*, 87(2), 343-349. doi:10.1038/ki.2014.304
- Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2020). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019 (PDF). Retrieved from <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> on 03.05.2020
- Ekser, B., Powelson, J. A., Fridell, J. A., Goggins, W. C., & Taber, T. E. (2018). Is the kidney donor profile index (KDPI) universal or UNOS-specific? *Am J Transplant*, 18(4), 1031-1032. doi:10.1111/ajt.14538
- Eurotransplant International Foundation. (2020). Eurotransplant Statistics Report Library (Webpage). Retrieved from [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=&search\\_organ=kidney&search\\_region=Germany&search\\_period=&search\\_characteristic=&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=kidney&search_region=Germany&search_period=&search_characteristic=&search_text=&search_collection=) on 20.04.2020
- Fernandez-Lorente, L., Riera, L., Bestard, O., Carrera, M., Goma, M., Porta, N., . . . Cruzado, J. M. (2012). Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant*, 12(10), 2781-2788. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04153.x
- First, M. R. (2003). Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, 18 Suppl 1, i3-6. doi:10.1093/ndt/gfg1027
- Foroutan, F., Friesen, E. L., Clark, K. E., Motaghi, S., Zyla, R., Lee, Y., . . . Meade, M. O. (2019). Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14(11), 1642-1650. doi:10.2215/CJN.05560519
- Frei, U., Noeldeke, J., Machold-Fabrizii, V., Arbogast, H., Margreiter, R., Fricke, L., . . . Bernasconi, C. (2008). Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*, 8(1), 50-57. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02014.x
- Fritsche, L., Horstrup, J., Budde, K., Reinke, P., Giessing, M., Tullius, S., . . . Frei, U. (2003). Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant*, 3(11), 1434-1439. doi:10.1046/j.1600-6135.2003.00251.x
- Gandolfini, I., Buzio, C., Zanelli, P., Palmisano, A., Cremaschi, E., Vaglio, A., . . . Maggiore, U. (2014). The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant*, 14(11), 2515-2525. doi:10.1111/ajt.12928

- Gaston, R. S. (2016). Improving Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation: Towards a New Paradigm of Post-Transplant Care in the United States. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 127, 350-361. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066070>
- Gentil, M. A., Castro de la Nuez, P., Gonzalez-Corvillo, C., de Gracia, M. C., Cabello, M., Mazuecos, M. A., . . . Alonso, M. (2016). Non-Heart-Beating Donor Kidney Transplantation Survival Is Similar to Donation After Brain Death: Comparative Study With Controls in a Regional Program. *Transplant Proc*, 48(9), 2867-2870. doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.036
- Gwinner, W., Hinzmann, K., Erdbruegger, U., Scheffner, I., Broecker, V., Vaske, B., . . . Mengel, M. (2008). Acute Tubular Injury in Protocol Biopsies of Renal Grafts: Prevalence, Associated Factors and Effect on Long-Term Function. *American Journal of Transplantation*, 8(8), 1684-1693. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02293.x
- Hall, I. E., Parikh, C. R., Schröppel, B., Weng, F. L., Jia, Y., Thiessen-Philbrook, H., . . . Doshi, M. D. (2018). Procurement Biopsy Findings Versus Kidney Donor Risk Index for Predicting Renal Allograft Survival. *Transplantation Direct*, 4(8), 573-582. doi:10.1097/txd.0000000000000816
- Hall, I. E., Reese, P. P., Weng, F. L., Schroppel, B., Doshi, M. D., Hasz, R. D., . . . Parikh, C. R. (2014). Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(3), 573-582. doi:10.2215/CJN.08270813
- Han, M., Jeong, J. C., Koo, T. Y., Jeon, H. J., Kwon, H. Y., Kim, Y. J., . . . Yang, J. (2014). Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. *Clin Transplant*, 28(3), 337-344. doi:10.1111/ctr.12318
- Hariharan, S., McBride, M. A., Cherikh, W. S., Tolleris, C. B., Bresnahan, B. A., & Johnson, C. P. (2002). Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*, 62(1), 311-318. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x
- Hart, A., Smith, J. M., Skeans, M. A., Gustafson, S. K., Wilk, A. R., Castro, S., . . . Israni, A. K. (2020). OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*, 20 Suppl s1, 20-130. doi:10.1111/ajt.15672
- Heemann, U., & Renders, L. (2018). Nierenallokation in Deutschland. *Der Nephrologe*, 13(5), 355-365. doi:10.1007/s11560-018-0275-x
- Heldal, K., Hartmann, A., Grootendorst, D. C., de Jager, D. J., Leivestad, T., Foss, A., & Midtvedt, K. (2010). Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant*, 25(5), 1680-1687. doi:10.1093/ndt/gfp681
- Hernandez, R. A., Malek, S. K., Milford, E. L., Finlayson, S. R., & Tullius, S. G. (2014). The combined risk of donor quality and recipient age: higher-quality kidneys may not always improve patient and graft survival. *Transplantation*, 98(10), 1069-1076. doi:10.1097/TP.0000000000000181
- Hill, C. J., Courtney, A. E., Cardwell, C. R., Maxwell, A. P., Lucarelli, G., Veroux, M., . . . McCaughan, J. A. (2015). Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 30(8), 1403-1411. doi:10.1093/ndt/gfv214
- Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. (2019). Jahresbericht 2018 zur Qualität in der Dialyse (PDF). . Retrieved from [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3977/2019-09-19\\_QSD-RL\\_IQTIG-Jahresbericht-2018-Datenanalysten.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3977/2019-09-19_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2018-Datenanalysten.pdf) on 29.04.2020
- Israni, A. K., Salkowski, N., Gustafson, S., Snyder, J. J., Friedewald, J. J., Formica, R. N., . . . Kasiske, B. L. (2014). New national allocation policy for deceased donor kidneys in

- the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 25(8), 1842-1848. doi:10.1681/ASN.2013070784
- Jackson, K. R., Munivenkatappa, R. B., Wesson, R. N., Garonzik-Wang, J., Massie, A., & Philosophe, B. (2020). What's the score? A comparison of deceased donor kidney scoring systems and correlation with graft outcome. *Clinical Transplantation*, 34(3), e13802. doi:10.1111/ctr.13802
- Jardine, A. G., Hartmann, A., & Holdaas, H. (2018). Long-term renal allograft survival: a quiet revolution. *Kidney Int*, 94(5), 853-855. doi:10.1016/j.kint.2018.08.005
- Jay, C. L., Washburn, K., Dean, P. G., Helmick, R. A., Pugh, J. A., & Stegall, M. D. (2017). Survival Benefit in Older Patients Associated With Earlier Transplant With High KDPI Kidneys. *Transplantation*, 101(4), 867-872. doi:10.1097/TP.0000000000001405
- Karpinski, J., Lajoie, G., Cattran, D., Fenton, S., Zaltzman, J., Cardella, C., & Cole, E. (1999). Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation*, 67(8), 1162-1167. doi:10.1097/00007890-199904270-00013
- Kootstra, G., & van Heurn, E. (2007). Non-heartbeating donation of kidneys for transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3(3), 154-163. doi:10.1038/ncpneph0426
- Kwan, J. M., Hajjiri, Z., Metwally, A., Finn, P. W., & Perkins, D. L. (2016). Effect of the Obesity Epidemic on Kidney Transplantation: Obesity Is Independent of Diabetes as a Risk Factor for Adverse Renal Transplant Outcomes. *PLoS One*, 11(11), e0165712. doi:10.1371/journal.pone.0165712
- Lee, A. P., & Abramowicz, D. (2015). Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrol Dial Transplant*, 30(8), 1285-1290. doi:10.1093/ndt/gfu304
- Lee, J. H., Park, W. Y., Kim, Y. S., Choi, B. S., Park, C. W., Yang, C. W., . . . Chung, B. H. (2018). Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-transplant clinical outcomes: A multicenter cohort study. *PLoS One*, 13(10), e0205011. doi:10.1371/journal.pone.0205011
- Legendre, C., Canaud, G., & Martinez, F. (2014). Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*, 27(1), 19-27. doi:10.1111/tri.12217
- Lehner, L. J., Kleinstauber, A., Halleck, F., Khadzhynov, D., Schrezenmeier, E., Duerr, M., . . . Staack, O. (2018). Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(8), 1465-1472. doi:10.1093/ndt/gfy030
- Liapis, H., Gaut, J. P., Klein, C., Bagnasco, S., Kraus, E., Farris, A. B., 3rd, . . . Banff Working, G. (2017). Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant*, 17(1), 140-150. doi:10.1111/ajt.13929
- Lloveras, J., Arcos, E., Comas, J., Crespo, M., & Pascual, J. (2015). A paired survival analysis comparing hemodialysis and kidney transplantation from deceased elderly donors older than 65 years. *Transplantation*, 99(5), 991-996. doi:10.1097/TP.0000000000000474
- Martinez-Mier, G., Vazquez-Crespo, L. V., Angeles-Hernandez, F., Vinas-Dozal, J. C., Moreno-Ley, P. I., Budar-Fernandez, L. F., . . . Fuentes-Zamudio, E. E. (2020). Retroactive Application of a New Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation to Renal Transplants in Veracruz, Mexico. *Transplant Proc*, 52(4), 1077-1080. doi:10.1016/j.transproceed.2020.01.059

- Massie, A. B., Leanza, J., Fahmy, L. M., Chow, E. K., Desai, N. M., Luo, X., . . . Segev, D. L. (2016). A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant*, 16(7), 2077-2084. doi:10.1111/ajt.13709
- Massie, A. B., Luo, X., Chow, E. K., Alejo, J. L., Desai, N. M., & Segev, D. L. (2014). Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am J Transplant*, 14(10), 2310-2316. doi:10.1111/ajt.12830
- Meier-Kriesche, H. U., Schold, J. D., Gaston, R. S., Wadstrom, J., & Kaplan, B. (2005). Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant*, 5(7), 1725-1730. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00923.x
- Merion, R. M., Ashby, V. B., Wolfe, R. A., Distant, D. A., Hulbert-Shearon, T. E., Metzger, R. A., . . . Port, F. K. (2005). Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*, 294(21), 2726-2733. doi:10.1001/jama.294.21.2726
- Mohan, S., Campenot, E., Chiles, M. C., Santoriello, D., Bland, E., Crew, R. J., . . . Markowitz, G. (2017). Association between Reperfusion Renal Allograft Biopsy Findings and Transplant Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(10), 3109-3117. doi:10.1681/asn.2016121330
- Montero, N., Redondo-Pachon, D., Perez-Saez, M. J., Crespo, M., Cruzado, J. M., & Pascual, J. (2018). Dual kidney transplantation as a strategy to use expanded criteria donors: a systematic review. *Transpl Int*, 31(8), 838-860. doi:10.1111/tri.13157
- Munivenkatappa, R. B., Schweitzer, E. J., Papadimitriou, J. C., Drachenberg, C. B., Thom, K. A., Perencevich, E. N., . . . Philosophe, B. (2008). The Maryland Aggregate Pathology Index: A Deceased Donor Kidney Biopsy Scoring System for Predicting Graft Failure. *American Journal of Transplantation*, 8(11), 2316-2324. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02370.x
- Naesens, M. (2016). Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*, 100(7), 1425-1439. doi:10.1097/TP.0000000000001018
- Nyberg, S. L., Matas, A. J., Kremers, W. K., Thostenson, J. D., Larson, T. S., Prieto, M., . . . Stegall, M. D. (2003). Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant*, 3(6), 715-721. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00111.x
- Nyberg, S. L., Matas, A. J., Rogers, M., Harmsen, W. S., Velosa, J. A., Larson, T. S., . . . Stegall, M. D. (2001). Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am J Transplant*, 1(2), 162-170. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099365>
- Ojo, A. O., Hanson, J. A., Meier-Kriesche, H., Okechukwu, C. N., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., . . . Port, F. K. (2001). Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*, 12(3), 589-597. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181808>
- Ojo, A. O., Morales, J. M., Gonzalez-Molina, M., Steffick, D. E., Luan, F. L., Merion, R. M., . . . Spanish Chronic Allograft Study, G. (2013). Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant*, 28(1), 213-220. doi:10.1093/ndt/gfs287
- Oniscu, G. C., & Forsythe, J. L. (2006). Which index is optimal for assessment of baseline comorbidities in kidney transplant recipients? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2(2), 74-75. doi:10.1038/ncpneph0096
- Organ Procurement and Transplantation Network. (2018a, 23.04.2018). A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) (PDF). Retrieved from

- [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide\\_to\\_calculating\\_interpreting\\_kdpi.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf) on 21.08.2018
- Organ Procurement and Transplantation Network. (2018b, 09.03.2018). KDRI to KDPI Mapping Table (PDF). Retrieved from [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2150/kdpi\\_mapping\\_table.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2150/kdpi_mapping_table.pdf) on 06.09.2018
- Organ Procurement and Transplantation Network. (2020). KDPI Calculator (Webpage). Retrieved from <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdpi-calculator/> on 21.04.2020
- Organ Procurement and Transplantation Network. (n.y.). Kidney Allocation System: Frequently Asked Questions (PDF). Retrieved from [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1235/kas\\_faqs.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1235/kas_faqs.pdf) on 01.05.2020
- Ortiz, F., Paavonen, T., Tornroth, T., Koskinen, P., Finne, P., Salmela, K., . . . Honkanen, E. (2005). Predictors of renal allograft histologic damage progression. *J Am Soc Nephrol*, *16*(3), 817-824. doi:10.1681/ASN.2004060475
- Pascual, J., & Pérez-Sáez, M. J. (2016). Kidney Donor Profile Index: Can it be extrapolated to our environment? *Nefrología (English Edition)*, *36*(5), 465-468. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.005
- Pascual, J., Zamora, J., & Pirsch, J. D. (2008). A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis*, *52*(3), 553-586. doi:10.1053/j.ajkd.2008.06.005
- Pessione, F., Cohen, S., Durand, D., Hourmant, M., Kessler, M., Legendre, C., . . . Hiesse, C. (2003). Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*, *75*(3), 361-367. doi:10.1097/01.TP.0000044171.97375.61
- Peters-Sengers, H., Heemskerk, M. B. A., Geskus, R. B., Kers, J., Homan van der Heide, J. J., Berger, S. P., & Bemelman, F. J. (2018). Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. *Transplantation*, *102*(1), 162-170. doi:10.1097/tp.0000000000001889
- Philipse, E., Lee, A. P. K., Bracke, B., Hartman, V., Chapelle, T., Roeyen, G., . . . Abramowicz, D. (2017). Does Kidney Donor Risk Index implementation lead to the transplantation of more and higher-quality donor kidneys? *Nephrol Dial Transplant*, *32*(11), 1934-1938. doi:10.1093/ndt/gfx257
- Port, F. K., Bragg-Gresham, J. L., Metzger, R. A., Dykstra, D. M., Gillespie, B. W., Young, E. W., . . . Held, P. J. (2002). Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*, *74*(9), 1281-1286. doi:10.1097/00007890-200211150-00014
- Querard, A. H., Foucher, Y., Combescure, C., Dantan, E., Larmet, D., Lorent, M., . . . Gillaizeau, F. (2016). Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*, *29*(4), 403-415. doi:10.1111/tri.12736
- Querard, A. H., Le Borgne, F., Dion, A., Giral, M., Mourad, G., Garrigue, V., . . . Dantan, E. (2018). Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts: Toward increasing the pool of marginal donors. *Am J Transplant*, *18*(5), 1151-1157. doi:10.1111/ajt.14651
- Rao, P. S., Merion, R. M., Ashby, V. B., Port, F. K., Wolfe, R. A., & Kayler, L. K. (2007). Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*, *83*(8), 1069-1074. doi:10.1097/01.tp.0000259621.56861.31

- Rao, P. S., & Ojo, A. (2009). The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD-- fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(11), 1827-1831. doi:10.2215/CJN.02270409
- Rao, P. S., Schaubel, D. E., Guidinger, M. K., Andreoni, K. A., Wolfe, R. A., Merion, R. M., . . . Sung, R. S. (2009). A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88(2), 231-236. doi:10.1097/TP.0b013e3181ac620b
- Rehse, G., Halleck, F., Khadzhynov, D., Lehner, L. J., Kleinstaub, A., Staeck, A., . . . Staeck, O. (2019). Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant*, 34(6), 1063-1070. doi:10.1093/ndt/gfy118
- Remuzzi, G., Cravedi, P., Perna, A., Dimitrov, B. D., Turturro, M., Locatelli, G., . . . Dual Kidney Transplant, G. (2006). Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*, 354(4), 343-352. doi:10.1056/NEJMoa052891
- Remuzzi, G., Grinyo, J., Ruggenti, P., Beatini, M., Cole, E. H., Milford, E. L., & Brenner, B. M. (1999). Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol*, 10(12), 2591-2598. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589699>
- Rose, C., Schaeffner, E., Frei, U., Gill, J., & Gill, J. S. (2015). A Lifetime of Allograft Function with Kidneys from Older Donors. *J Am Soc Nephrol*, 26(10), 2483-2493. doi:10.1681/ASN.2014080771
- Rose, C., Sun, Y., Ferre, E., Gill, J., Landsberg, D., & Gill, J. (2018). An Examination of the Application of the Kidney Donor Risk Index in British Columbia. *Can J Kidney Health Dis*, 5, 1-10. doi:10.1177/2054358118761052
- Roufosse, C., Simmonds, N., Clahsen-van Groningen, M., Haas, M., Henriksen, K. J., Horsfield, C., . . . Becker, J. U. (2018). A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*, 102(11), 1795-1814. doi:10.1097/TP.0000000000002366
- Ruggenti, P., Silvestre, C., Boschiero, L., Rota, G., Furian, L., Perna, A., . . . Rigotti, P. (2017). Long-term outcome of renal transplantation from octogenarian donors: A multicenter controlled study. *Am J Transplant*, 17(12), 3159-3171. doi:10.1111/ajt.14459
- Salvadori, M., Rosati, A., Bock, A., Chapman, J., Dussol, B., Fritsche, L., . . . Bertoni, E. (2006). Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation*, 81(2), 202-206. doi:10.1097/01.tp.0000188135.04259.2e
- Sanchez-Escuredo, A., Sagasta, A., Revuelta, I., Rodas, L. M., Paredes, D., Musquera, M., . . . Oppenheimer, F. (2017). Histopathological evaluation of pretransplant donor biopsies in expanded criteria donors with high kidney donor profile index: a retrospective observational cohort study. *Transpl Int*, 30(10), 975-986. doi:10.1111/tri.12966
- Savoye, E., Tamarelle, D., Chalem, Y., Rebibou, J. M., & Tuppin, P. (2007). Survival benefits of kidney transplantation with expanded criteria deceased donors in patients aged 60 years and over. *Transplantation*, 84(12), 1618-1624. doi:10.1097/01.tp.0000295988.28127.dd
- Schold, J. D., Kaplan, B., Baliga, R. S., & Meier-Kriesche, H. U. (2005). The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant*, 5(4 Pt 1), 757-765. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00770.x
- Schulte, K., Klasen, V., Vollmer, C., Borzikowsky, C., Kunzendorf, U., & Feldkamp, T. (2018). Analysis of the Eurotransplant Kidney Allocation Algorithm: How Should We

- Balance Utility and Equity? *Transplant Proc*, 50(10), 3010-3016.  
doi:10.1016/j.transproceed.2018.08.040
- Serwanska-Swietek, M., Wszola, M., Domagala, P., Berman, A., Bieniasz, M., Kieszek, R., . . . Kwiatkowski, A. (2018). Analysis of Distribution of Expanded- and Standard-Criteria Donors and Complications Among Polish Recipients by Kidney Donor Risk Index Value. *Transplant Proc*, 50(6), 1686-1690.  
doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.132
- Sexton, D. J., O'Kelly, P., Kennedy, C., Denton, M., de Freitas, D. G., Magee, C., . . . Conlon, P. J. (2019). Assessing the discrimination of the Kidney Donor Risk Index/Kidney Donor Profile Index scores for allograft failure and estimated glomerular filtration rate in Ireland's National Kidney Transplant Programme. *Clin Kidney J*, 12(4), 569-573.  
doi:10.1093/ckj/sfy130
- Shantier, M., Li, Y., Ashwin, M., Famure, O., & Singh, S. K. (2020). Use of the Living Kidney Donor Profile Index in the Canadian Kidney Transplant Recipient Population: A Validation Study. *Can J Kidney Health Dis*, 7, 1-10.  
doi:10.1177/2054358120906976
- Summers, D. M., Johnson, R. J., Hudson, A., Collett, D., Watson, C. J., & Bradley, J. A. (2013). Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *The Lancet*, 381(9868), 727-734. doi:10.1016/s0140-6736(12)61685-7
- Tanriover, B., Mohan, S., Cohen, D. J., Radhakrishnan, J., Nickolas, T. L., Stone, P. W., . . . Hardy, M. A. (2014). Kidneys at higher risk of discard: expanding the role of dual kidney transplantation. *Am J Transplant*, 14(2), 404-415. doi:10.1111/ajt.12553
- Traynor, C., Saeed, A., O'Ceallaigh, E., Elbadri, A., O'Kelly, P., de Freitas, D. G., . . . O'Seaghda, C. M. (2017). Pre-transplant histology does not improve prediction of 5-year kidney allograft outcomes above and beyond clinical parameters. *Ren Fail*, 39(1), 671-677. doi:10.1080/0886022X.2017.1363778
- Tullius, S. G., & Rabb, H. (2018). Improving the Supply and Quality of Deceased-Donor Organs for Transplantation. *N Engl J Med*, 378(20), 1920-1929.  
doi:10.1056/NEJMra1507080
- Wang, C. J., Wetmore, J. B., Crary, G. S., & Kasiske, B. L. (2015). The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation*, 15(7), 1903-1914. doi:10.1111/ajt.13213
- Watson, C. J., Johnson, R. J., Birch, R., Collett, D., & Bradley, J. A. (2012). A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*, 93(3), 314-318. doi:10.1097/TP.0b013e31823f14d4
- Wohlfahrtova, M., & Viklicky, O. (2015). New strategies for evaluating the quality of kidney grafts from elderly donors. *Transplant Rev (Orlando)*, 29(4), 212-218.  
doi:10.1016/j.trre.2015.04.002
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., . . . Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23), 1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
- Woodside, K. J., Merion, R. M., Leichtman, A. B., de los Santos, R., Arrington, C. J., Rao, P. S., & Sung, R. S. (2012). Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. *Am J Transplant*, 12(8), 2106-2114. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04146.x

Wu, C., Evans, I., Joseph, R., Shapiro, R., Tan, H., Basu, A., . . . Unruh, M. (2005). Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol*, *16*(11), 3437-3444. doi:10.1681/ASN.2005040439

## 10 Danksagung

Die Durchführung dieser Arbeit wäre nicht ohne die Mithilfe anderer möglich gewesen, weshalb ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken möchte, die mich auf diesem Weg unterstützt haben:

Herzlichen Dank an PD Dr. med. Christoph Schmaderer für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Forschungsgruppe durchzuführen, sein herausragendes Engagement als Doktorvater und seine stets offene Tür.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Stephan Kemmner, der mich bei aufkommenden Fragen unkompliziert und schnell unterstützt hat. Danke, dass du immer ein offenes Ohr für mich hattest, rund um die Uhr, selbst am Wochenende, beratend zur Stelle warst und nie die Geduld mit mir verloren hast.

Darüber hinaus möchte ich mich auch bei PD Dr. Bernhard Haller für die Beratung in statistischen Fragen herzlich bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meinen großzügigen Eltern, die mich immer unterstützt und hinter mir gestanden haben und ohne die ich heute nicht da wäre, wo ich bin.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden, insbesondere Alexander und Sandrina bedanken, die sich mehrfach als wahre Stützen in meinem Leben erwiesen haben.