



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Fakultät für Medizin

Zentrumsinterne Evaluation der Transplantationsergebnisse nach Rescue-allozierter Nierentransplantation

Svea Caren Misselwitz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Volker Aßfalg
2. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer

Die Dissertation wurde am 17.08.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022 angenommen.

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Werken vorveröffentlicht:

Publikation

Volker Aßfalg*, **Svea Misselwitz***, Lutz Renders, Norbert Hüser, Alexander Novotny, Carsten Jäger, Maïke Büttner-Herold, Kerstin Amann, Christoph Schmaderer, Uwe Heemann, Ming Wen, Flora Haberfellner, Carlos Torrez, Quirin Bachmann und Stephan Kemmner.

* Erstautoren

Kidney transplantation after rescue allocation - meticulous selection yields the chance for excellent outcome.

Nephrology Dialysis Transplantation (NDT), Band 36, Ausgabe 3, Seiten 551-560;
Eingereicht am 12.03.2020, angenommen am 18.09.2020, veröffentlicht am 26.12.2020;
DOI: 10.1093/ndt/gfaa286.

Vortrag

Svea Misselwitz, Lutz Renders, Stephan Kemmner, Volker Aßfalg.

Kidney Transplantation after Rescue Allocation - Meticulous selection yields the chance for excellent outcome.

19th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), Kopenhagen, Dänemark, 15.-18.09.2019.

Für meine Eltern Regina und Tjark Misselwitz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Organisation Eurotransplant.....	1
1.2 Postmortale Organspende.....	2
1.2.1 Unterschiede in den politischen Herangehensweisen.....	2
1.2.2 Auswirkung der politischen Herangehensweise.....	3
1.2.3 Fehlende Meldung von Organspendekandidaten durch die Krankenhäuser	5
1.3 Standard Nierenallokation (SA).....	6
1.3.1 Kombinierte Organtransplantationen.....	6
1.3.2 Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)	6
1.3.3 Acceptable Mismatch Program (AM).....	10
1.3.4 Fullhouse Match	10
1.4 Abgewandelte Allokationsalgorithmen	11
1.4.1 Hintergründe der Einführung abgewandelter Allokationsalgorithmen	11
1.4.2 Eurotransplant Senior Program (ESP)	13
1.4.3 Rescue Allokation (RA)	14
1.5 Derzeitiger Organmangel	16
1.5.1 Mangel an Organspendern.....	16
1.5.2 Warteliste	17
1.6 Handhabung von Organangeboten der Rescue Allokation am MRI	19
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	21
2 Patienten und Methodik	22
2.1 Ethische Rechtfertigung	22
2.2 Auswahl der Patienten.....	22
2.3 Vervollständigung der Daten	23
2.3.1 Spenderdaten.....	24
2.3.2 Empfängerdaten.....	24
2.3.3 Internationaler Vergleich mit Eurotransplant	25
2.4 Nähere Datenbestimmung.....	26
2.4.1 Mathematische Formeln und Rechenwege.....	26
2.4.2 Angewandte Definitionen	27
2.5 Statistische Methodik zur Datenauswertung	30
2.5.1 Deskriptive Statistik	30
2.5.2 Statistische Tests	30
2.5.3 Vier-Gruppen-Vergleich mit Eurotransplant	32

3 Ergebnisse	33
3.1 Vergleich der demographischen und klinischen Spender- und Empfängerdaten.....	33
3.2 Vergleich der Überlebensdaten.....	38
3.2.1 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier.....	38
3.2.2 Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen	40
3.2.3 Explorative Überlebenszeitanalysen	42
3.3 Ergebnisse der Nullbiopsien.....	43
3.3.1 Akute und chronische Transplantatschäden	43
3.3.2 Explorative lineare Korrelationen der Ergebnisse der Nullbiopsien	43
3.4 Internationaler Vier-Gruppen-Vergleich mit Eurotransplant	45
3.4.1 Vergleich der demographischen Ausgangsdaten.....	45
3.4.2 Vergleich der Überlebensraten.....	46
4 Diskussion	47
4.1 Demographische Daten der Transplantation nach Rescue Allokation.....	47
4.2 Diskussion der Überlebensraten nach Rescue Allokation	50
4.2.1 Transplantatüberleben und –funktion nach Rescue Allokation	50
4.2.2 Patientenüberleben nach Rescue Allokation.....	51
4.3 Diskussion der Ergebnisse der Nullbiopsien	52
4.4 Defizite beim immunologischen Matching	53
4.5 Diskussion des Vier-Gruppen-Vergleichs mit Eurotransplant	54
4.6 Lösungsansätze im Hinblick auf den Organmangel und den Ablauf der Rescue Allokation	55
4.6.1 Objektivierung der Nierenqualität anhand von klinischen Parametern.....	55
4.6.2 Biopsie der Niere vor Transplantation.....	56
4.6.3 Zentrumsinterne Kriterien.....	58
4.6.4 Auswirkung der Nierenbeurteilung vor Transplantation	59
4.7 Möglichkeiten und Einschränkungen der Studie	60
5 Zusammenfassung	62
6 Literaturverzeichnis	64
7 Abbildungsverzeichnis	73
8 Tabellenverzeichnis	74
9 Anhang	75
9.1 Verteilung der Todesursache der Spender	75
9.2 Verteilung der Grunderkrankung der Empfänger	75
10 Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

A	
a	Jahr(e)
Abb.	Abbildung
AM	Acceptable Mismatch
ANOVA	Analysis of Variance = einfaktorielle Varianzanalyse
Anti-CMV-IgG	Anti-Cytomegalievirus-Antikörper vom Typ Immunglobulin G im Serum
ATI	Acute Tubular Injury = akute tubuläre Schädigung
B	
BMI	Body Mass Index
BPR	Biopsy Proven Rejection = bioptisch gesicherte Abstoßungsreaktion
bspw.	beispielsweise
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
bzw.	beziehungsweise
C	
ca.	circa
CCO	Competitive Center Offer
CIT	Cold Ischemia Time = kalte Ischämiezeit
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	Cytomegalievirus
D	
d	Tag(e)
DCD	Donation after Circulatory Determination of Death = Organspende nach kardiovaskulärer Todesursache
DGF	Delayed Graft Function
DM	Diabetes mellitus
dl	Deziliter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DwFG	Death with Functioning Graft = Tod mit noch funktionierendem Transplantat
E	
ECD	Expanded Criteria Donor
ELoT	Early Loss of Transplant = früher Transplantatverlust
ENIS	Eurotransplant Network Information System
ESP	Eurotransplant Senior Program
ESRD	End-Stage Renal Disease = Nierenerkrankung im Endstadium
ET	Eurotransplant International Foundation, Leiden, Niederlande
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
ET-RA	Eurotransplant-Rescue Allokation
ET-SA	Eurotransplant-Standard Allokation
EW	Einwohner
F	
FSGS	fokal segmentale Glomerulosklerose
G	
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GMHTP	Transplantationszentrum des Klinikums rechts der Isar, München, Deutschland
H	
HR	Hazard Ratio
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HI	hochimmunisiert
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen = humanes Leukozytenantigen
HU	High Urgency = hohe Dringlichkeit
I	
I	immunisiert
IFTA	interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
IgG	Immunglobulin G
IHA	irreversibler Hirnfunktionsausfall
IQR	Inter Quartile Range = Interquartilsabstand

K	
Kap.	Kapitel
KDPI	Kidney Donor Profile Index
KDRI	Kidney Donor Risk Index
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	
l	Liter
M	
m	Meter
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
mg	Milligramm
min	Minute(n)
Mio.	Million(en)
MM	Mismatch
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRI	Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland
MW	Mittelwert
N	
n	Anzahl = Summe von natürlichen Zahlen
NV	Normalverteilung
NPTX	Nieren-Pankreas-Transplantation
NT	nicht transplantabel
NTX	Nierentransplantation
O	
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
OR	Odds Ratio
P	
PNF	Primary Non-Function = primäre Non-Funktion
PRA	Panel Reactive IgG Antibody = Panel-reaktive IgG-Antikörper
Priv.-Doz.	Privatdozent
R	
R	removed = entfernt
RA	Rescue Allokation (REAL, CCO)
RR	Riva-Rocci $\hat{=}$ Blutdruck
REAL	Recipient Oriented Extended Allocation
S	
s	Spearman-Korrelationskoeffizient
SA	Standard Allokation (ETKAS, ESP, AM)
SAB	Subarachnoidalblutung
SCr	Serumkreatinin
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
T	
T	transplantabel
Tab.	Tabelle
TPG	Transplantationsgesetz
TUM	Technische Universität München, München, Deutschland
U	
UNOS	United Network for Organ Sharing
V	
vs.	versus
W	
w	Woche(n)
Z	
z.B.	zum Beispiel
Sonstiges	
α	alpha
Δ	delta
χ^2	chi-Quadrat
%	Prozent

1 Einleitung

Die Nierentransplantation (NTX) gilt für Patientinnen und Patienten¹ mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung als Therapie der ersten Wahl. Statistisch bietet sie gegenüber chronisch nephrologisch erkrankten Nichttransplantierten einerseits eine Verlängerung der Lebenserwartung sowie andererseits eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Befreiung von der Dialyse. Eine Erhöhung der kardiovaskulären Stabilität konnte ebenfalls gezeigt werden [Bundesärztekammer (2013); Wolfe, Ashby et al. (1999); Ojo, Hanson et al. (2001)].

Da mit der Verweildauer an der Dialyse eine Verkürzung der Lebenserwartung einhergeht [Bundesärztekammer (2013)], wäre es somit optimal, jeden geeigneten Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD = End Stage Renal Disease) noch vor Beginn seiner Dialysetherapie (präemptiv) zu transplantieren.

1.1 Organisation Eurotransplant

Die Koordination aller postmortalen NTX übernimmt in Deutschland die 1967 unter Prof. Dr. Jon J. van Rood gegründete Organisation Eurotransplant International Foundation (ET) mit ihrem Sitz im niederländischen Leiden. Derzeit koalieren in diesem Bündnis neben den bereits 1970 beigetretenen Mitgliedsstaaten Belgien, Deutschland, Luxemburg, Niederlande und Österreich auch die später hinzugekommenen Staaten Slowenien (seit 1999), Kroatien (seit 2007) und Ungarn (seit 2013) [ET (2020b)]. Mitwirkende Instanzen, zwischen welchen ET vermittelt, sind dabei alle Transplantationszentren, die entsprechenden Gewebetypisierungslaboratorien sowie alle Krankenhäuser, in denen Organexplantationen durchgeführt werden [ET (2020a)]. In Deutschland wird die Explantation durch chirurgische Entnahmeteams sowie der Organtransport inklusive der zugehörigen Koordination von der „Deutschen Stiftung Organtransplantation“ (DSO) durchgeführt [DSO Jahresbericht 2018 (2019)].

Oberstes Ziel von ET ist es, trotz des bestehenden Organmangels, mithilfe eines möglichst großen Spenderorganpools jedem Patienten das zugleich immunologisch, physiologisch und anatomisch passendste Transplantat zur Verfügung zu stellen. Die elementaren Faktoren Gerechtigkeit und Objektivität bei der Verteilung dieser postmortal gespendeten Organe werden mithilfe eines sowohl medizinisch als auch ethisch konzipierten Allokationsschemas erzielt. Des Weiteren können die notwendige Transparenz und Reproduzierbarkeit bei der Organvergabe anhand eines streng kalkulierten, von ET entwickelten Punktesystems aufrechterhalten werden [ET (2020a); ET Manual Chapter 4 (2017)].

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden in der Regel das männliche Geschlecht verwendet. Gemeint sind selbstverständlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

1.2 Postmortale Organspende

Als grundsätzliche Voraussetzung für die postmortale Entnahme von Organen gilt die Bestätigung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls (IHA). Dies entspricht einer unwiederbringlich erloschenen Hirnfunktion bei intensivmedizinisch aufrecht erhaltener Herz-Kreislauf-Funktion [Brandt, Angstwurm (2018)]. Im deutschen Transplantationsgesetz (TPG) ist vermerkt, dass „der endgültige, nicht behebbare Ausfall der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms“ (§ 3 TPG) „durch zwei dafür qualifizierte Ärzte [...], die den Organ- oder Gewebespende unabhängig voneinander untersucht haben“ festgestellt werden muss (§ 5 TPG) [TPG (2019)].

Im Jahr 2018 ergab sich dabei nachstehende Rangfolge der häufigsten Todesursachen der Organspender in Deutschland:

1. Intrakranielle Blutungen (53,6 %)
2. Ischämisch-hypoxische Hirnschäden (20,8 %)
3. Schädelhirntraumata (12,9 %)
4. Hirninfarkte (11,5 %) [DSO Jahresbericht 2018 (2019)].

1.2.1 Unterschiede in den politischen Herangehensweisen

Zwischen den ET-Mitgliedsstaaten bestehen, die Regelung der postmortalen Organspende betreffend, große rechtliche Unterschiede. Während in Belgien, Kroatien, Luxemburg, Österreich, Slowenien und Ungarn die Widerspruchslösung gilt, wird in einigen Nicht-ET-Ländern, wie z.B. in Dänemark, Großbritannien, Litauen, Rumänien und der Schweiz, nach der erweiterten Zustimmungslösung verfahren. Deutschland bildet hierbei eine Ausnahme und hat das Prinzip der Entscheidungslösung entwickelt [BZgA (2020)], welche trotz der von November 2019 bis Januar 2020 abgehaltenen Debatten zur Einführung einer doppelten Widerspruchslösung, die Bundesgesundheitsminister, Herr J. Spahn, und der gesundheitspolitische Sprecher der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands, Herr K. Lauterbach, favorisierten, beibehalten wurde [Deutscher Bundestag (2020)]. In den Niederlanden wurde lang nach der Zustimmungslösung entschieden. Jedoch wurde eine Änderung zur Widerspruchslösung am 13. Februar 2018 vom Senat beschlossen und trat am 1. Juli 2020 in Kraft [BZgA (2020); Deutsches Ärzteblatt (2018); SRF (2020)].

Bei der Widerspruchslösung, welche auch als „opt-in“ bezeichnet wird, gilt jeder Bürger als möglicher Organspender, der sich zu Lebzeiten nicht ausdrücklich dagegen entschieden hat. Nur in manchen Ländern können die Angehörigen dem noch entsagen, was dann als doppelte Widerspruchslösung bezeichnet wird [BZgA (2020)].

Die erweiterte Zustimmungslösung, auch als „opt-out“ definiert, besagt, dass der Spender zu Lebzeiten ausdrücklich erklärt haben muss, nach Eintreffen des Todes seinen Körper für die Organspende zur Verfügung zu stellen. „Erweitert“ deshalb, da postmortal auch noch die Angehörigen nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen entscheiden dürfen [BZgA (2020)]. Eine hinzukommende Ergänzung bildet die am 1. November 2012 vom deutschen Bundestag verabschiedete Entscheidungslösung, welche die 1997 eingeführte erweiterte Zustimmungslösung ablöste [DTG (2018)]. Eine „opt-out“, welche die geringen deutschen Organspenderzahlen zur Vergrößerung des deutschen Organpools fördern soll. Die Krankenkas-

sen wurden dazu verpflichtet, ihre Versicherten ab dem vollendeten 16. Lebensjahr alle zwei Jahre neutral über die Systematik der Organspende zu informieren und sie bezüglich ihrer Spendebereitschaft zu befragen. Letztendlich sind die Bürger dann dazu angehalten, ihre Entscheidung auf einem vorgedruckten, kostenlosen Organspendeausweis (in Zukunft auf der elektronischen Gesundheitskarte) festzuhalten. Während der Besitz dieses Ausweises in Deutschland nicht obligatorisch ist, kommt es allerdings bei fehlender Entscheidung oder Dokumentation im Todesfall zu großer Unsicherheit mit oftmals nachfolgender Ablehnung durch die Angehörigen [BZgA (2020)].

Einen Überblick über die verschiedenen politischen Herangehensweisen gibt Tab. 1.2.1.

Tab. 1.2.1: Gegenüberstellung der unterschiedlichen politischen Regelungen der Organspende in ausgewählten europäischen Nationen			
Lösung	Widerspruchslösung = „opt-in“	Erw. Zustimmungslösung = „opt-out“	Entscheidungslösung = „opt-out“
Länder	Belgien, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien, Ungarn	Dänemark, Großbritannien, Irland, Litauen, Rumänien, Schweiz	Deutschland
Beschreibung	Jeder Bürger, der sich zu Lebzeiten nicht ausdrücklich dagegen entschieden hat, gilt als Organspender.	Der Verstorbene muss zu Lebzeiten ausdrücklich einer Organspende zugestimmt haben.	Die Krankenversicherten werden alle zwei Jahre zu ihrer Organspendebereitschaft befragt und ihre Entscheidung wird schriftlich festgehalten.
Angehörige...	... haben (in einigen Ländern) ein Widerspruchsrecht.	... dürfen nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen entscheiden („erweitert“).	... dürfen nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen entscheiden.

[BZgA (2020)]

1.2.2 Auswirkung der politischen Herangehensweise

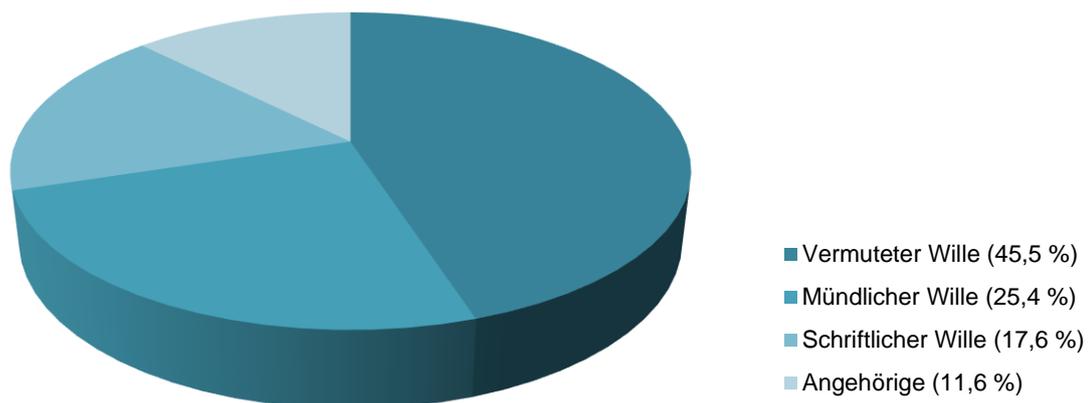
Deutlich wird die Bedeutung der politischen Herangehensweise, wenn man die Zahl der realisierten postmortalen Organspender pro Land pro 1 Million (Mio.) Einwohner (EW) vergleicht. Während Kroatien mit 36,8 Spendern / 1 Mio. EW die ET-Nationen anführt, bildet Deutschland mit 11,3 Spendern / 1 Mio. EW ihr Schlusslicht (Tab. 1.2.2) [ET Annual Report 2018 (2019)].

Tab. 1.2.2: Realisierte Spenderzahlen pro Nation im Jahr 2018			
ET-Nation	Realisierte Spenderzahl absolut [n]	Realisierte Spenderzahl relativ [Spender / 1 Mio. EW]	Politische Regelung
Kroatien	151	36,8	Opt-in
Belgien	335	29,4	Opt-in
Österreich	202	22,9	Opt-in
Slowenien	40	19,4	Opt-in
Ungarn	167	17,1	Opt-in
Niederlande	273	15,9	Opt-in
Luxemburg	7	11,6	Opt-in
Deutschland	933	11,3	Opt-out

n = 2.108 [ET Annual Report 2018 (2019)]

Außerdem konnten Davidai, Gilovich et al. zeigen, dass durch das politische Konzept die Einstellung, Präferenz und schließlich auch Entscheidung der Menschen zur Organspende sehr stark beeinflusst werden kann. So gilt die Spende in „opt-out“-Ländern als außergewöhnlich altruistisch und bemerkenswert sowie nur äußerst tugendhaften Personen vorbehalten. Dagegen wird ihre Position in „opt-in“-Ländern allgemein viel selbstverständlicher, normaler, bedeutungsloser und weniger substantiell eingeordnet. Personen, die einer Spende entsagen, ragen hier sogar eher als menschenfeindlich heraus [Davidai, Gilovich et al. (2012)]. Durch die Widerspruchslösung („opt-in“) kann also somit die Organspende im gesellschaftlichen Normen- und Wertesystem ganz anders verankert werden [DTG (2018)].

Im Jahr 2018 war dabei die Zustimmung zur Organspende der 1.037 Fälle in Deutschland gemäß Abb. 1.2.1 unterteilt.



n = 1.037 [DSO Jahresbericht 2018 (2019)]

Abb. 1.2.1: Prozentuale Verteilung der Arten der Zustimmung zur Organspende in Deutschland 2018

1.2.3 Fehlende Meldung von Organspendekandidaten durch die Krankenhäuser

Ein weiteres Problem stellt die fehlende Meldung von Organspendekandidaten durch die Krankenhäuser dar, denn die Spendebereitschaft ist laut Umfragen auch in Deutschland nicht schlecht. Sie lag in einer Befragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) von November 2017 bis Februar 2018 bei 84 % der 4.001 Befragten. Jedoch hatten 2018 nur 36 % der Befragten einen Organspendeausweis oder ihren Willen schriftlich dokumentiert [BZgA (2018)].

Dank der ständigen Aufklärungsarbeit nahmen jedoch kürzlich die organspendebezogenen Kontakte bundesweit von 2.245 (2015) auf 2.811 (2018) zu. Im Jahr 2018 befanden sich darunter 874 (31,1 %) durch Universitätskliniken, 982 (34,9 %) durch Krankenhäuser mit sowie 955 (34,0 %) durch Krankenhäuser ohne Abteilung für Neurochirurgie. Während sich der absolute Anteil unter allen drei Kategorien zu je einem Drittel ziemlich gleichmäßig verteilte, hatten die Universitätskliniken durchschnittlich 25,0, die Krankenhäuser mit 8,0 sowie die Krankenhäuser ohne Abteilung für Neurochirurgie nur 0,9 organspendebezogene Kontakte im Jahr 2018. Neben der noch ausbaufähigen Kontaktrate der kleineren Häuser könnte dies als erster kleiner Schritt in die richtige Richtung angesehen werden [DSO Jahresbericht 2018 (2019)].

Zur Erhöhung der Zahl der postmortalen Organspenden bedarf es trotz der Ablehnung der doppelten Widerspruchslösung im Januar 2020 weiterhin politischen Handelns und ausgesprochen vielseitiger, möglichst jeden Mitbürger (inklusive Mediziner) erreichender Aufklärungsarbeit. Denn trotz der hohen Spendebereitschaft werden vermutlich vor allem in kleineren Krankenhäusern ohne Neurochirurgie nicht alle potentiellen Spender an die DSO gemeldet [DSO Jahresbericht 2018 (2019)]. Zusätzlich muss das Meldeverfahren in den Kliniken allgemein besser organisiert und politisch gestärkt werden, um letzte Unsicherheiten auf medizinischer Seite, gegebenenfalls entstanden durch erfolgte Allokationsskandale, zu beseitigen. Hierzu könnte das am 1. April 2019 in Kraft getretene Gesetz zur Stärkung der Organspende (GZSO) beitragen, durch welches mehr Zeit und finanzielle Vergütung für die Entnahmeklinik bereitgestellt wird [Hoehl and Hommel (2019)].

Die Notwendigkeit der weiteren Förderung wird vor allem deutlich, wenn man beachtet, dass nach der Einführung der deutschen Entscheidungslösung im November 2012 im Jahr 2013 nur 865 für eine Transplantation genutzte Spender vermerkt wurden, während es 2010 noch 1.271 waren [ET Statistics Report Library (2020)].

1.3 Standard Nierenallokation (SA)

Der Begriff „Allokation“ beschreibt die möglichst optimale Verteilung prinzipiell knapper Ressourcen (der gespendeten Nieren) auf alternative Verwendungszwecke (verschiedene Empfänger Kandidaten) zur Erzeugung von Gleichberechtigung (Dringlichkeit vs. Wartezeit) und Vermeidung von Verschwendung (Verwerfen gespendeter Organe) [Wirtschaftslexikon 24 (2020)].

Alle in den ET-Staaten entnommenen Organe werden ET elektronisch gemeldet, wodurch sämtliche Spenderinformationen direkt in das Allokationsprogramm „Eurotransplant Network Information System“ (ENIS) übertragen werden können. Vermerkt werden hierbei für die Transplantation wichtige Informationen zum Spender, wie unter anderem Blutgruppe mit Rhesusfaktor, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, Größe, Todesursache, Zeitpunkt des IHA, Serologie, Virologie, medizinische Vorgeschichte, Bestehen von Sepsis oder Meningitis sowie genetische Ausprägung der Histokompatibilitätsantigene (HLA = Human Leukocyte Antigen = humanes Leukozytenantigen). Zusätzlich werden logistische Aspekte dokumentiert, welche den möglichen Transport der Transplantatorgane betreffen könnten. Eine ET-Spendernummer wird generiert und die organspezifische Allokation beginnt [ET Manual Chapter 3 (2016)].

1.3.1 Kombinierte Organtransplantationen

Für folgende Organe sind bei ET Allokationsalgorithmen festgelegt: Pankreas, Dünndarm, Herz, Leber, Lunge und Niere. Ist ein ESRD-Patient aufgrund von Komorbiditäten neben einer Niere gleichzeitig noch für ein weiteres Organ bei ET gelistet, wird nach dem „leitenden“ Organ alloziert. Hierbei ist folgende Rangfolge zu berücksichtigen:

Herz + Lunge / Herz → Lunge → Leber → Dünndarm → Pankreas → Niere.

Bei jeglicher kombinierter NTX wird also das Allokationsschema des zusätzlich benötigten Organs in Kraft treten [ET Manual Chapter 3 (2016)].

Um eine chancengleiche sowie aufgrund des bestehenden Organmangels ressourcenschonende Verteilung zu gewährleisten, sind diverse, im Folgenden aufgezählte Schemata zur Allokation einer gespendeten Niere entwickelt worden:

1.3.2 Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS)

Das 1996 eingeführte „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) bildet die Grundlage der gegenwärtigen Nierenallokation. Es ist ein sowohl medizinisch als auch ethisch ausbalanciertes Verfahren und gewährleistet eine objektive Organvergabe anhand eines Punktesystems [ET (2020b)]. Voraussetzung für die Allokation nach ETKAS ist eine AB0-identische Organvergabe [ET Manual Chapter 4 (2017)].

Folgende Parameter gehen in das Punktesystem des ETKAS ein:

A) Wartezeit

Die Wartezeit stellt einen Dringlichkeitsfaktor dar, da die Dauer der Dialyse bei einem irreversiblen Nierenversagen mit einer Lebensverkürzung einhergeht [Bundesärztekammer (2013); Meier-Kriesche and Kaplan (2002)]. Eine Besonderheit bei der Nierenallokation ist, dass die Wartezeit nicht ab dem Tag der Listung bei ET berechnet wird. Wenn bereits vorher eine regelmäßige Hämo- oder Peritonealdialyse ohne Unterbrechung von über 90 Tagen durchgeführt wurde, beginnt die Zählung ab dem ersten Datum des Nierenersatzverfahrens [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Es werden pro Jahr 33,3 Punkte vergeben (= täglich 0,091 Punkte), welche unbegrenzt gesammelt werden können [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 4 (2017)]. Bei Transplantatverlust beginnt die Wartezeit erneut ab dem ersten Tag der Dialyse nach der letzten NTX. Versagt ein Organ jedoch innerhalb von höchstens 90 Tagen nach einer NTX, eine sogenannte primäre Non-Funktion (PNF = Primary Non-Function), so bleibt die Transplantation unberücksichtigt und die Wartezeit zählt weiter [Bundesärztekammer (2013)].

B) HLA-Mismatches

Für ein möglichst passendes immunologisches Matching zwischen Spender und Empfänger werden derzeit nur die HLA-Loci A, B und DR berücksichtigt. Je weniger HLA-Mismatches (MM) vorhanden sind, desto mehr Punkte werden vergeben [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Die genaue Punkteverteilung sowie deren Häufigkeitsaufteilung im Jahr 2018 sind in Tab. 1.3.1 dargestellt.

HLA-MM ⁺ [n]	0	1	2	3	4	5	6
Punkte	400	333,3	266,67	200	133,33	66,67	0
Häufigkeit* [%]	9,0	6,2	20,8	31,9	20,5	8,8	2,8

[Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 4 (2017)]

⁺HLA-MM = Mismatches der humanen Leukozytenantigene der Loci A, B und DR

*Häufigkeit: Angabe durchschnittlich innerhalb aller ET-Nationen für 2018, n = 3.268 transplantierte Nieren [ET Statistics Report Library (2020)]

Eine Besonderheit stellt der Zustand eines vollständigen Matches (0 MM) dar. Hier wird entsprechend des in Kap. 1.3.4 beschriebenen „Fullhouse-Match“ Prinzips vorgegangen [ET Manual Chapter 4 (2017)].

Zusätzlich zu den HLA-MM-Punkten werden weitere 0-100 Punkte anhand der MM-Wahrscheinlichkeit vergeben. Sie bezeichnet die Probabilität eines Empfängers, ein in den untersuchten HLA-Merkmalen weitgehend übereinstimmendes (≤ 1 MM) Organ zu erhalten. Berechnungsgrundlage ist dabei die Häufigkeitsverteilung der HLAs in der Bevölkerung unter Berücksichtigung der Blutgruppenallokationsregeln [Bundesärztekammer (2013)].

C) Dringlichkeitsstatus

Um immer aktuelle Daten zu den gelisteten Empfänger Kandidaten erhalten zu können, muss der Dringlichkeitsstatus eines jeden Patienten regelmäßig überprüft und entsprechend angepasst werden. Differenziert wurde bis 2020 zwischen sechs Codes, welche sich aus Unterschieden in der jeweiligen Transplantabilität, der medizinischen Dringlichkeit sowie des zum Transplantationszeitpunkt vorhandenen Prozentwerts an präformierten Antikörpern, gemessen als sogenannte „Panel Reactive IgG Antibodies“ (PRA = Panel-reaktive IgG-Antikörper), zusammensetzten (Tab. 1.3.2) [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Seit 2020 wird nur noch in den Kategorien T, I, HU sowie NT bzw. R unterschieden, die Kategorie HI wurde I zugeordnet.

Tab. 1.3.2: Veranschaulichung der verschiedenen Dringlichkeitsstatus der gelisteten Empfänger Kandidaten					
Dringlichkeitsstatus		Transplantabilität	Medizinische Dringlichkeit	PRA⁺ [%]	Häufigkeit* [%]
T	= transplantabel	✓	Normal	< 6	85,1
I	= immunisiert	✓	Normal	≥ 6 und < 85	11,2
HI	= hochimmunisiert	✓	Normal	≥ 85	3,7
HU	= high urgency	✓	Dringlich	0-100	-
NT	= nicht transplantabel	X	-	-	-
R	= removed	X	-	-	-

[ET Manual Chapter 4 (2017)]

⁺PRA: Panel Reactive IgG Antibody = Panel-reaktive IgG-Antikörper;

*Häufigkeit: Angabe durchschnittlich innerhalb aller ET-Nationen für 2018, n = 3.268 transplantierte Nieren [ET Statistics Report Library (2020)]

Der HU-Status wird bei Erfüllung von mindestens einer der folgenden lebensbedrohlichen Situationen vergeben, was von zwei unabhängigen, von der betreffenden Vermittlungsstelle beauftragten Auditoren überprüft wird [Aßfalg, Hüser et al. (2016); Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 4 (2017)]:

- Bei drohendem Verlust des sowohl vaskulären als auch peritonealen Dialysezugangs,
- Bei psychiatrisch attestierter psychischer Dekompensation an der Dialyse mit drohendem Suizid,
- Nach einer kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation (NPTX) bei Harnblasenproblemen aufgrund der versagenden transplantierten Niere mit jedoch funktionierendem, blasendrainiertem Pankreastransplantat sowie
- In nichtdeutschen ET-Ländern bei einer schweren (urämischen) Polyneuropathie.

Dem betreffenden Empfänger Kandidaten werden dann 500 Extrapunkte im ETKAS zugeteilt, um dadurch die Wartezeit zu reduzieren [Bundesärztekammer (2013)]. Zu beachten ist bei der Nierenvergabe außerdem, dass die HLA-MM-Kriterien nun nicht mehr berücksichtigt werden [ET Manual Chapter 4 (2017)].

Der Anteil der HU-NTX innerhalb der ET-Zone liegt seit Jahren bei 1,1 – 2,5 % [ET Statistical Report 2017 (2018)].

D) Distanz zwischen Spender- und Empfängerzentrum

Die Beachtung der geographischen Entfernung zwischen Spender- und Empfängerzentrum spielt vor allem im Hinblick auf die Minimierung der kalten Ischämiezeit (CIT = Cold Ischemia Time) eine große Rolle. Jede ET-Nation kann 300 Punkte mit unterschiedlicher Gewichtung im ETKAS-Algorithmus für Regionalität oder Nationalität selbst vergeben.

In Deutschland erhält jeder Empfänger, der in einem Transplantationszentrum der gleichen DSO-Region gemeldet ist, in welcher sich der Spender befindet, 200 Punkte. Wird eine Spende in Deutschland gemeldet, erhalten alle dort gelisteten Kandidaten in diesem Allokationsverfahren (weitere) 100 Punkte [ET Manual Chapter 4 (2017)].

E) Internationales Nieren-Import-Export-Gleichgewicht

Um aufgrund der bestehenden Diskrepanz von Spenderanzahl und wartenden Empfängern zwischen den verschiedenen ET-Staaten einen übermäßigen Export aus Spende-starken Ländern bzw. einen übermäßigen Import in Spende-schwache Länder zu vermeiden, existieren zwei unterschiedliche Import-Export-Formeln. Sie werden täglich unter Berücksichtigung aller gespendeten, exportierten und transplantierten Nieren pro Land unter Einbezug der letzten 365 Tage neu berechnet. Manuell werden seit 1. April 2019 die Bilanzen für die vier Alterskategorien (0-15 a; 16-55 a; 56-64 a; ≥ 65 a) aufgeteilt, um eine Balance der Organe von Spendern verschiedenen Alters zusätzlich aufrecht zu erhalten [ET Manual Chapter 4 (2017); ET Manual Chapter 4 (2019)].

Dennoch gilt Deutschland seit Jahren als Organimporteur und importierte beispielsweise im Jahr 2018 568 Organe, wobei nur 421 exportiert wurden [DSO Jahresbericht 2018 (2019)].

F) Kinderbonus

Kinder und Jugendliche sind infolge erheblicher Auswirkungen eines irreversiblen Nierenversagens auf ihre Gesundheit und Entwicklung besonders zu berücksichtigen [Bundesärztekammer (2013)]. ESRD-Patienten, welche vor ihrem 16. Geburtstag mit der Dialyse begonnen haben oder deren Registrierung auf der Warteliste vor dem 16. Geburtstag erfolgte und der Dialysebeginn vor dem 17. Geburtstag stattfand, gewährt ET einen Kinderbonus [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Nach Vollendung des 16. Lebensjahres kann zusätzlich anhand einer Röntgenaufnahme der nicht-dominanten Hand ein noch bestehender Reifungsvorgang bewiesen und dadurch nachträglich der Kinderbonus trotzdem erteilt werden [Bundesärztekammer (2013)]. Entsprechende Empfänger Kandidaten erhalten neben einem Bonus von 100 Zusatzpunkten eine Verdopplung der HLA-MM-Punkte, wodurch sich die Wartezeit für diese jungen Patienten erheblich verkürzt [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 4 (2017)].

Aus den für jedes freigegebene Organ neu errechneten Punkten erhält nun das Transplantationszentrum mit dem Empfänger mit der höchsten Punktzahl das primäre Angebot. Das entsprechende Zentrum hat als erstes das Recht, einer Organannahme zuzustimmen, wobei dies bei Nierenspenden innerhalb von 60 Minuten erfolgen muss [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Werden beide Nieren eines verstorbenen Spenders vermittelt, so hat das Transplantationszentrum dieses Erstgelisteten das Recht, sich für die linke oder rechte Spenderniere zu entscheiden [Bundesärztekammer (2013)], was im Falle von anatomischen Besonderheiten oder Schäden im Rahmen der Organentnahme von großer Relevanz sein kann.

Zeitgleich wird ein zweiter Empfänger anhand der nächsthöchsten Punktzahl mit dem Ziel ermittelt, im Fall einer Ablehnung wertvolle Zeit zu sparen. Auch für diese Organannahme besteht wieder ein Zeitlimit von 60 Minuten [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Alle Ablehnungen müssen unter Angabe des Grundes an ET gemeldet werden und sind dann entsprechend im ENIS zu vermerken. Die häufigsten Ursachen für Organrejektionen belaufen sich dabei auf medizinische (bspw. schlechte Organqualität) oder logistische (bspw. zu erwartende lange CIT) Argumente [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Ein interner Rückblick des Transplantationszentrums Köln ergab, dass zu 90,7 % ein medizinischer sowie zu 5,6 % ein logistischer Grund angegeben wurde. Die verbleibenden 3,7 % entstanden durch einen NT-Status der Empfänger [Wahba, Teschner et al. (2011)].

Sollte eine Niere aus bestimmten Gründen nicht nach dem ETKAS-Algorithmus vergeben werden können (Kap. 1.4.3), so weicht ET vom Standard-Allokationsschema ab, um einem Verlust der gespendeten Niere möglichst vorzubeugen [ET Manual Chapter 3 (2016)].

1.3.3 Acceptable Mismatch Program (AM)

Das „Acceptable Mismatch Program“ (AM) wurde für hochimmunisierte Empfänger entwickelt, die aufgrund von HLA-Sensibilisierungen über einen hohen Anteil an präformierten Antikörpern verfügen und deshalb auf dem gewöhnlichen Allokationsweg nahezu aussichtslos auf eine postmortal gespendete Niere warten würden [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Bei jeder an ET gemeldeten Spenderniere wird zunächst überprüft, ob ein Kandidat des AM hierfür als Empfänger in Frage kommt. Wird eine passende Niere gespendet, hat der entsprechende Empfängerkandidat Priorität gegenüber allen konventionell wartenden ESRD-Patienten und erhält das Organ [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Während beim ETKAS-Algorithmus ausschließlich bei AB0-identischen Blutgruppen transplantiert werden darf, ist im Rahmen des AM auch die AB0-kompatible NTX erlaubt [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 4 (2017)]. Im Jahr 2018 lag der Anteil der nach AM transplantierten Nieren in Deutschland bei 5,6 % (n = 86) [ET Statistics Report Library (2020)].

1.3.4 Fullhouse Match

Noch bevor im Anschluss an das AM der ETKAS-Algorithmus Anwendung findet, werden diejenigen Kandidaten auf der Warteliste, deren HLA-Loci (HLA-A, -B und -DR) mit denen des Spenders vollständig übereinstimmen (0 HLA-MM), identifiziert. Trifft dies zu, wird innerhalb dieser Gruppe eine Rangfolge entsprechend des ETKAS-Punktesystems gebildet. Der höchstbepunktete Empfänger erhält nun das Organ aufgrund des sogenannten „Fullhouse Match“-Prinzips [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Dieses soll Transplantationen fördern, bei welchen angesichts der sehr gut passenden Immunität eine ausgesprochen geringe Abstoßungsreaktion und damit ein langes Transplantatüberleben zu erwarten sind.

Trifft für ein Organangebot weder das AM-Program noch das Fullhouse Match-Prinzip auf einen der Wartenden zu, so wird nach dem herkömmlichen ETKAS-Algorithmus verfahren.

1.4 Abgewandelte Allokationsalgorithmen

1.4.1 Hintergründe der Einführung abgewandelter Allokationsalgorithmen

Veränderter Spenderpool

Das zunehmend höhere Lebensalter der Organspender ist durch den demographischen Wandel begründbar. Waren 2010 noch 540 der 2.187 ET-weiten Spender (= 24,7 %) über 64 Jahre alt, so waren es 2018 bereits 584 der 2.159 Spender (= 27,0 %) [ET Annual Report 2018 (2019); ET Statistics Report Library (2020)].

Auch außerhalb von ET spiegelt sich diese Entwicklung wider. Beispielsweise waren 2018 in Großbritannien 38 % der postmortalen Spender mindestens 60 Jahre alt, während es 2010 noch 30 % waren [NHS Activity Report 2018/19 (2019)]. Auch in den USA stellte der Anteil älterer, multimorbider Spender das relativ größte Wachstum der Herkunft transplantierte postmortaler Nieren dar [Ojo, Hanson et al. (2001)].

Durch diese Veränderung des Spenderpools nimmt die Qualität der gespendeten Nieren aufgrund der steigenden Zahl an Komorbiditäten und akkumulierten Organschädigungen im Alter immer mehr ab [Abfalg, Hüser et al. (2017)].

Zunehmende Ablehnung von Nierenangeboten

Von den im Jahr 2018 4.310 bei ET gemeldeten, postmortal gespendeten Nierentransplantaten wurden 99,2 % (n = 4.276 Nieren) den entsprechenden Transplantationszentren angeboten, jedoch nur 81,5 % (n = 3.513 Nieren) tatsächlich transplantiert [ET Annual Report 2018 (2019)]. Demgegenüber wurden 2010 in Gesamt-ET 4.262 postmortal gespendete Nierentransplantate gemeldet, von welchen 98,1 % (n = 4.183 Nieren) den Transplantationszentren angeboten und 87,7 % (n = 3.738) tatsächlich transplantiert wurden [ET Statistics Report Library (2020)]. Trotz der niedrigeren Angebotsrate wurden also 2010 durchschnittlich 6,2 % mehr Nieren transplantiert.

2018 wurden in Deutschland 2.811 organspendebezogene Kontakte gezählt. Von diesen schieden 1.856 potentielle Spender unter anderem aufgrund einer medizinische Kontraindikation, einer fehlenden Todesfeststellung oder ausbleibender Zustimmung der Angehörigen aus, sodass Organe von nur einem Drittel (n = 955 Spender) entnommen werden konnten [DSO Jahresbericht 2017 (2018)]. Vor allem das Ausbleiben der Diagnostik des IHA sowie ausbleibende Gespräche mit den Angehörigen sind dabei vermeidbare Gründe.

Auch in Großbritannien konnte eine Zunahme der verworfenen postmortal gespendeten Nieren verzeichnet werden, wobei es im Jahr 2003 noch 5 %, jedoch 2012 bereits 12 % der gespendeten Nierentransplantate waren [Callaghan, Harper et al. (2014); White, Roberts et al. (2015)]. Die Entscheidung zur Organablehnung könnte dabei neben einer schlechteren Organqualität zusätzlich von der grundlegenden Einstellung des Transplantationszentrums, der Erfahrung der verantwortlichen Entscheidungsträger sowie der Häufigkeit durchgeführter NTX im jeweiligen Zentrum beeinflusst werden [White, Roberts et al. (2015)].

Außerdem konnte gezeigt werden, dass in Großbritannien mindestens 20 % der verworfenen postmortal gespendeten Nieren von unabhängigen Transplantationschirurgen doch noch als transplantabel eingestuft wurden [Callaghan, Harper et al. (2014)], was auf ein unnötiges Verwerfen bei mindestens jeder fünften Spende hinweist.

Erläuterung „marginales Organ“

Um postmortal gespendete Nieren mit vermeintlich schlechterer Qualität zusammenzufassen, wurde der nicht unumstrittene Begriff des „marginalen Organs“ eingeführt. Grundlegend sind damit alle Nieren mit einem potentiell höheren Risiko eines Transplantatversagens gemeint. Alle anderen Organe gelten demgegenüber als „ideales“ Transplantat.

Eine genaue, allumfassende Definition „marginaler Organe“ ist aufgrund der Vielfalt von Ursachen und Einzelheiten für eine eventuelle Funktionsminderung nicht möglich [Bundesärztekammer (2013)]. Dadurch bestehen bezüglich der Organqualität eines „marginalen Organs“ große Unterschiede. Bspw. gilt bei ET bereits ein Spenderalter von über 64 Jahren als die Organqualität einschränkende Kriterium [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Auch bestimmte Komorbiditäten des Spenders, wie z.B. mehr als zehn Jahre bestehender Diabetes mellitus (DM) oder arterielle Hypertonie [Ojo, Hanson et al. (2001)], maligne Tumoren in der Anamnese, Drogenabhängigkeit, Virushepatitis, Sepsis mit positiver Blutkultur oder Meningitis [Bundesärztekammer (2013)], charakterisieren ein Transplantat von „marginaler“ Qualität. Die enger gefasste Definition eines Expanded Criteria Donor (ECD), welche 2002 vom „Organ Procurement and Transplantation Network“ (OPTN) / „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) aufgestellt wurde, bezeichnet nebensächlich einen Spender, der entweder mindestens 60 Jahre alt ist oder ein Alter von 50 bis 59 Lebensjahren erreicht hat und mindestens zwei der folgenden Kriterien zusätzlich erfüllt: bekannte arterielle Hypertonie, Serumkreatinin (SCr) > 1,5 mg/dl (\cong > 133 mmol/l) oder cerebrovaskuläre Todesursache [Port, Bragg-Gresham et al. (2002)].

Typischerweise sind bei Transplantationen von „marginalen Nieren“ das Spender- und Empfängeralter sowie die CIT signifikant höher, was den Ursprung dieser Organe sowie die logistischen Hürden aufgrund von Reallokationen und verlängerten Entscheidungszeiten untermalt [Ojo, Hanson et al. (2001); White, Roberts et al. (2015)].

Derzeit werden laut OPTN jährlich 20 % der postmortal entnommenen Nieren nicht transplantiert. Dabei wurden über 60 % der Nieren von über 64-jährigen Spendern verworfen. Von den entnommenen, aber verworfenen Nieren hatten 45 % der Spender einen DM, 35 % eine arterielle Hypertonie, 35 % ein zuletzt gemessenes SCr von > 1,5 mg/dl sowie 30 % eine kardiovaskuläre Todesursache [Hart, Smith et al. (2020)]. Die hohe Rate dieser verworfenen „marginalen Nieren“ könnte mitunter durch die Angst vor einer erhöhten Anfälligkeit für ischämische Reperfusionsschäden begründet sein [Stratta, Farney et al. (2016)]. So wurden bei ECD-Kriterienerfüllung höhere Raten an verzögerter Funktionsaufnahme (DGF = Delayed Graft Function), PNF sowie Episoden an akuten Abstoßungsreaktionen gezeigt [Filiopoulos and Boletis (2016); Palkoci, Vojtko et al. (2018)].

Trotzdem konnte auch bei der NTX von „nur“ ECD-Organen ein Anstieg der Lebenserwartung gegenüber der Fortführung der Dialyse gezeigt werden [Fraser, Rajasundaram et al. (2010); Ojo, Hanson et al. (2001)]. Die Todesrate belief sich beispielsweise bei Patienten, die auf der Warteliste verblieben, auf 6,3 % pro Jahr und bei Nierenempfängern, welche ein „marginales Organ“ erhielten, auf 4,7 %, also nur knapp höher als bei Empfängern einer „idealen Niere“ (3,3 %). Außerdem steigerte sich die Lebenserwartung gegenüber an der Dialyse verbleibender ESRD-Patienten bei Transplantation einer „marginalen Niere“ um fünf und

einer idealen Niere sogar um 13 Jahre. Letztendlich konnte in allen verglichenen Subgruppen der Erhalt eines „marginalen Transplantats“ das Patientenüberleben nie negativ beeinflussen [Ojo, Hanson et al. (2001)]. Zusätzlich gibt es Wirtschaftsanalysen, die unterbreiten, dass die Transplantation einer „marginalen Niere“ nach 6,6 Jahren kosteneffektiver als die Fortführung der Dialyse ist. Nach NTX einer idealen Niere benötigt man demnach sogar nur 2,9 Jahre bis zum finanziellen Ausgleich [Whiting, Zavala et al. (1999)]. Andere Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass ECD-Organen letztendlich vor allem für nichtimmunisierte, über 40-jährige Empfänger mit DM oder arterieller Hypertonie genutzt werden sollten [Ko, Kim et al. (2018); Merion, Ashby et al. (2005); Querard, Le Borgne et al. (2018)].

1.4.2 Eurotransplant Senior Program (ESP)

Bereits im Januar 1999 wurde zur Ausweitung des Spenderpools das „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) entwickelt. Es zielt darauf ab, Organe von mindestens 65-jährigen Spendern an ebenso alte Empfänger zu vermitteln [ET (2020b); ET Manual Chapter 4 (2017)]. Durch diese „old for old“-Nierenallokation sollen Organe älterer Spender effizienter genutzt und dadurch der Anteil verworfener Nieren weiter vermindert werden. Das ESP wird, wie auch das ETKAS und das AM, zur SA gezählt [ET Manual Chapter 4 (2017)].

Die Erfolgsaussichten solcher NTX sind insbesondere vom Ausmaß des ischämischen Schadens abhängig [Bundesärztekammer (2013)]. So wird die CIT von vornherein dadurch minimiert, dass nur Empfänger mit örtlicher Nähe zum Spenderzentrum (in Deutschland eingeteilt anhand der sieben DSO-Regionen mit ihren 15 Untereinheiten) für ein jeweiliges Organ verglichen werden [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Auch wird die Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger nicht geprüft, da ihr auf längerfristige Sicht aufgrund der kürzeren Lebenserwartung der „Empfänger 65 plus“ eine geringere Bedeutung zukommt [Bundesärztekammer (2013)].

Demnach werden die regional passenden Empfänger AB0-identisch erstens nach Dringlichkeit und zweitens nach Wartezeit in einer Organvergebeargliste angeordnet [ET Manual Chapter 4 (2017)]. In Deutschland müssen entsprechend alte Empfänger entscheiden, ob sie nach diesem Schema oder nach ETKAS gelistet werden wollen, beides ist nicht möglich [ET Manual Chapter 4 (2017)].

Seit der Einführung des ESP verdoppelte sich die Anzahl transplantierte Organe von über 64-Jährigen und die Wartezeit der hier gelisteten Patienten nahm stark ab. Auch das Ziel der Reduktion der CIT konnte erreicht werden und zusätzlich wurden geringere DGF-Raten detektiert. Allerdings zeigte sich ein um 5-10 % höherer Anteil an Organrejektionen in der ESP-Gruppe (durchschnittlich 29,1 % akute Abstoßungsreaktionen), was an der fehlenden HLA-Typisierung liegen könnte. Verglichen mit ETKAS konnten positiverweise aber bei jeweils mindestens 65 Jahre alten Spender-Empfänger-Paaren keine Einbußen in Organ- oder Patientenüberleben festgestellt werden [Frei, Noeldeke et al. (2008)].

1.4.3 Rescue Allokation (RA)

Unter bestehendem Zeitdruck, basierend auf der stetig zunehmenden CIT, welche durch Verzögerungen bei der Organablehnung (60 Minuten Bedenkzeit pro Nierenangebot (Kap. 1.3.2)) weiter gesteigert wird, können noch nicht vermittelte Organe mithilfe der beschleunigten Rescue Allokation (RA) oftmals doch noch vergeben werden. „Marginale Organe“ sollen identifiziert und dadurch der Anteil verworfener Nieren minimiert werden [Callaghan, Harper et al. (2014)]. Um Missbrauch zu vermeiden, ist ET nach den Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur NTX der Bundesärztekammer unter folgenden Umständen dazu berechtigt, eine postmortal gespendete Niere entsprechend der RA zu vergeben:

- Bei drohendem Organverlust wegen einer Kreislaufinstabilität des Spenders oder aus logistisch-organisatorischen Gründen [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 3 (2016); Vinkers, Smits et al. (2009)],
- Falls aus spender- oder organbedingten Gründen fünf Zentren das Angebot dieser Niere abgelehnt haben [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 3 (2016); Vinkers, Smits et al. (2009)] oder
- Wenn bei mindestens 65-jährigen Spendern die CIT einen Wert von über fünf Stunden ohne erfolgreiche Organannahme erreicht hat [ET Manual Chapter 4 (2019)].

ESRD-Patienten dürfen nur nach ihrem schriftlich festgehaltenen Einverständnis ein Organ aus der RA erhalten. Folgend ist die Untergliederung der RA-Kategorien aufgeführt:

Recipient Oriented Extended Allocation (REAL)

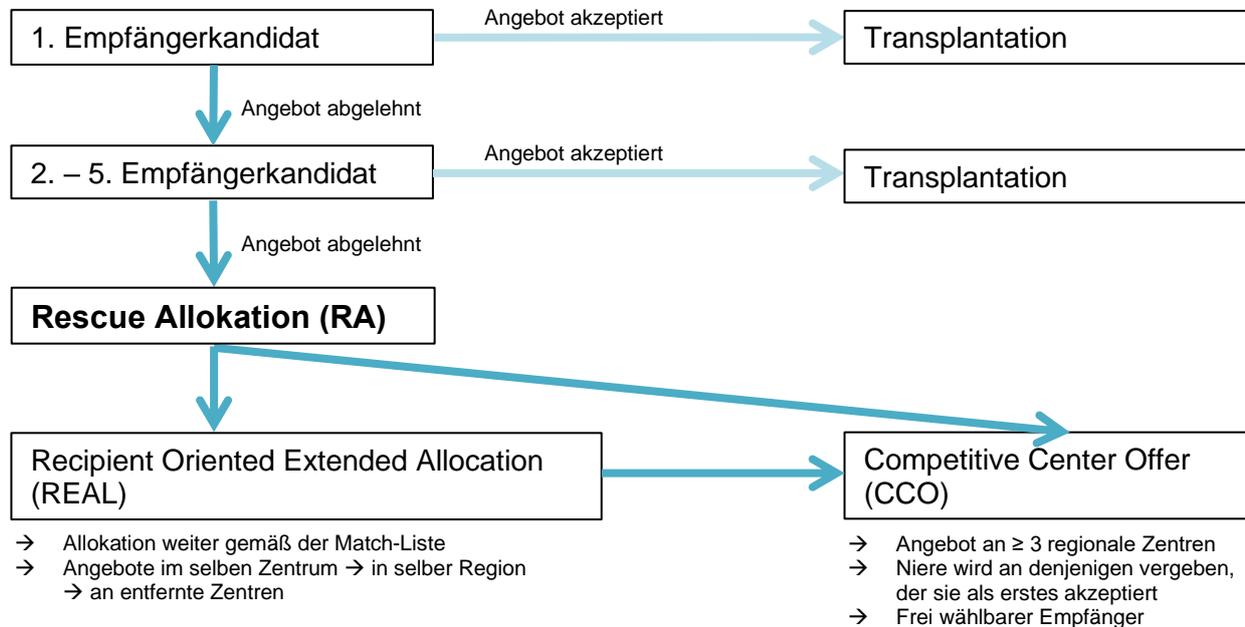
Zuerst wird für gewöhnlich nach der „Recipient Oriented Extended Allocation“ (REAL), welche im Dezember 2013 von ET eingeführt wurde, alloziert. Sie wurde erarbeitet, um die Transparenz der RA zu steigern, immunologisch besser passende Spender-Empfänger-Paare zu bilden, in ETKAS verwendete Punktekriterien beizubehalten sowie die Vergabeprozesse für häufig abgelehnte Organe mit dadurch bereits längerer CIT zu beschleunigen [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Hierbei werden Zentren in der Nähe des Ortes, in dem sich das zu transplantierende Organ befindet, telefonisch kontaktiert. Die jeweiligen Transplantationsverantwortlichen wählen dann von einer von ET vorgegebenen Liste (gemäß der Allokationspunkte) bis zu zwei Empfängerkandidaten aus und teilen ET ihre Entscheidung innerhalb von 30 Minuten (Deutschland) bzw. 60 Minuten (alle anderen ET-Nationen) mit [ET Manual Chapter 4 (2019)]. Nach Ablauf der Zeit erhält derjenige Empfängerkandidat mit der höchsten ETKAS-Punktzahl die Niere [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Es konnte gezeigt werden, dass sich seit der Einführung der REAL die CIT signifikant verkürzt hat [Wahba, Suwelack et al. (2017)].

Competitive Center Offer (CCO)

Falls die gespendete Niere weiterhin noch nicht angenommen wurde, tritt das „Competitive Center Offer“ (CCO) in Kraft. Es werden mindestens drei Zentren in örtlicher Nähe kontaktiert und derjenige Empfängerkandidat, dessen Zentrum sich als erstes dazu bereit erklärt, die Niere zu transplantieren, erhält sie. Für das CCO dürfen AB0-kompatible Empfängerkandidaten entweder nach Dringlichkeit oder nach Wartezeit von zentrumsinternen Listen gewählt werden. Wichtig ist dabei die Angabe im ENIS, warum dieser Patient bestimmt wurde und wer dafür verantwortlich ist. Bei bereits weit fortgeschrittener CIT mit drohendem Organverlust ist auch eine direkte Einleitung des CCO möglich [ET Manual Chapter 3 (2016)].

Zentrumsangebot

Im äußersten Notfall, beispielsweise bei Organen mit stark fortgeschrittener CIT, anatomischen Besonderheiten oder Explantationsverletzungen, tritt das reine Zentrumsangebot in Kraft. Die Niere wird nur noch dem Zentrum, in dem sie sich derzeit befindet, angeboten [Aßfalg, Hüser et al. (2017)].



[ET Manual Chapter 3 (2016)]

Abb. 1.4.1: Schematische Darstellung der vom gängigen Schema abweichenden Allokation

Bei der NTX von RA-Nieren wird häufig die Wartezeit des jeweiligen Empfängers stark verkürzt. Dadurch wird die Zeit der Patienten an der Dialyse verringert, was nachgewiesenermaßen zu einem Überlebensvorteil gegenüber ESRD-Patienten ohne Nierenangebot [Meier-Kriesche and Kaplan (2002); Ojo, Hanson et al. (2001); Wolfe, Ashby et al. (1999)] oder denjenigen, die einer ECD-Spende entsagen, um für ein „ideales“ Organ auf der Warteliste zu verbleiben [Merion, Ashby et al. (2005)], führt.

Außerdem verändert sich die Zielgruppe der Empfänger. Ein ideales Organ bewirkt bei einem Nicht-Diabetiker zwischen 20 bis 44 Jahren eine durchschnittliche Lebenszeitverlängerung von 31 Jahren und im Gegensatz dazu bei einem 60- bis 74-jährigen Diabetiker von nur acht Jahren [Port, Wolfe et al. (1993)]. Dies begründet unter anderem, dass die RA mit ihren „marginalen Organen“ vor allem für ältere, schwer kranke, multimorbide Empfänger genutzt wird [Filiopoulos and Boletis (2016)]. So könnten ideale Organe, welchen eine größere Steigerung der Überlebenschancen zugeschrieben wird, für jüngere, gesündere Patienten vorbehalten werden.

Über die Jahre stieg der Anteil der durchgeführten NTX nach RA in den ET-Mitgliedsstaaten von 5,2 % 2010 (n = 177) auf 11,9 % 2018 (n = 419) um durchschnittlich 0,74 % pro Jahr an [ET Annual Report 2018 (2019); ET Statistics Report Library (2020)] (Tab. 1.4.1), ein Zeichen für die erfolgreiche und sich mit den Jahren etablierende Anwendung der RA.

Jahr	NTX nach RA [n]	Alle NTX [n]	Relativer Anteil der NTX nach RA an allen NTX [%]
2010	177	3.422	5,2
2011	207	3.301	6,3
2012	211	3.179	6,6
2013	220	2.967	7,4
2014	274	3.122	8,8
2015	343	3.208	10,7
2016	344	3.074	11,2
2017	425	3.130	13,6
2018	419	3.513	11,9

[ET Annual Report 2018 (2019); ET Statistics Report Library (2020)]

NTX: Nierentransplantation; RA: Rescue Allokation

Am Ende bleibt die Grundlage der Wahl für die individuell passende Allokation für jeden Empfänger Kandidaten eine fundierte gemeinsame Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) zwischen Patient und Transplantationsmedizinern [Wahba, Teschner et al. (2011); Wahba, Suwelack et al. (2017)].

Der Allokationsprozess endet, sobald die gespendete Niere transplantiert worden ist oder kein Empfänger gefunden und hiermit das Organ nicht akzeptiert wurde [ET Manual Chapter 3 (2016)].

1.5 Derzeitiger Organmangel

Durch die große Diskrepanz zwischen niedrigen Spenderzahlen und durchgängig enorm hoher Zahlen bedürftiger ESRD-Patienten hat sich über die Jahre eine Liste Wartender entwickelt, welche trotz erfolgreicher Transplantationen und häufiger Todesfälle der gelisteten Patienten konstant hoch bleibt [ET Statistical Report 2017 (2018)]. Dieser kritische Organmangel stellt heutzutage eine der größten Herausforderungen der Transplantationsmedizin dar.

1.5.1 Mangel an Organspendern

Die Daten der gespendeten Organe in Deutschland zeigten über Jahre einen dramatischen Rückgang. Spendeten im Jahr 2010 noch 1.271 Personen nach ihrem Tod in Deutschland ein Organ, so waren es 2017 nur noch 769 postmortale Spender. Im Jahr 2018 war demgegenüber mit 933 Spendern seit langem ein erstmaliger Anstieg der Spenderzahlen in Deutschland feststellbar [ET Statistics Report Library (2020)]. Die absoluten Zahlen der postmortal gespendeten, transplantierten Nieren verhielten sich dementsprechend ähnlich (Tab. 1.5.1). Von den 933 realisierten postmortalen Spendern in Deutschland 2018 konnten 3.113 Organe entnommen werden, was 3,3 Organen pro Spender entspricht [DSO Jahresbericht 2018 (2019)].

Tab. 1.5.1: Verlauf der Zahl an Organspendern und transplantierten Nieren						
Jahr	Organspender mit realisierter Organtransplantation [n]			Postmortal gespendete sowie transplantierte Nieren [n]		
	Deutschland	ET-gesamt	Anteil* [%]	Deutschland	ET-gesamt	Anteil* [%]
2010	1.271	2.187	58,1	2.294	3.422	67,0
2011	1.176	2.190	53,7	2.090	3.301	63,3
2012	1.024	2.106	48,6	1.842	3.179	52,9
2013	865	1.975	43,8	1.557	2.967	52,5
2014	851	2.041	41,7	1.527	3.122	48,9
2015	863	2.063	41,8	1.567	3.209	48,8
2016	834	2.021	41,2	1.512	3.074	49,2
2017	769	1.942	39,6	1.383	2.909	47,5
2018	933	2.159	43,2	1.671	3.268	51,1

[ET Statistics Report Library (2020)]

ET: Eurotransplant; *: Anteil Deutschland an ET-gesamt

Zu berücksichtigen sind hier weiterhin die Unterschiede zwischen der Zahl der postmortal gespendeten, transplantierten Nieren in Relation zur Einwohnerzahl zwischen den verschiedenen ET-Nationen. Während im Jahr 2018 pro 1 Mio. EW die Organe von in Kroatien 28,0, in Belgien 22,7 sowie in Österreich 20,4 Spendern für eine NTX genutzt werden konnten, so waren es hierzulande nur Organe von 8,5 Spendern pro 1 Mio. EW. Damit liegt Deutschland deutlich unterhalb des ET-weiten Durchschnitts von 12,1 Nierenspendern / 1 Mio. EW, von welchen die Organe transplantiert werden konnten [ET Statistics Report Library (2020)].

1.5.2 Warteliste

Da der Bedarf an Nierentransplantaten bei Weitem das Angebot an postmortal gespendeten Organen übersteigt, konnten in Deutschland 2018 bei 7.239 gelisteten Empfänger Kandidaten nur 1.671 Nieren nach postmortaler Spende transplantiert werden. ET-weit sank die Zahl der transplantierten Nieren von 4.971 (2010) auf 3.517 (2018) [DSO Jahresbericht 2018 (2019); ET Annual Report 2018 (2019)].

Um den niedrigen Spenderzahlen entgegenzuwirken, werden seit Jahren höhere Raten an NTX nach Lebendspende durchgeführt. In Deutschland verhielt sich diese Zahl von 665 (2010) sowie 638 (2018) relativ konstant, wodurch insgesamt zwischen 25,2 % bis 39,1 % der Wartenden transplantiert werden konnten [ET Statistics Report Library (2020)] (Tab. 1.5.2). Trotzdem muss festgehalten werden, dass aufgrund der geringen, aber nicht zu verleugnenden Risiken für die Lebendspender dies nur ein Ausweg aus dem Organmangel sein darf.

Als grundlegende Indikation zur NTX gilt das irreversible, terminale Nierenversagen, welches zur Lebenserhaltung eine Dialysebehandlung erforderlich macht oder in Kürze notwendig machen wird. Letzteres gilt, wenn bereits technische Vorbereitungen zur Dialysebehandlung, z.B. Anlage eines Shunts, getroffen werden [Bundesärztekammer (2013)]. Die dafür ursächlichen Krankheiten belaufen sich der Häufigkeit nach unter anderem auf die zystische als auch chronische Nierenkrankheit, das chronisch nephritische Syndrom, den DM sowie die hypertensive Nierenkrankheit [DSO Jahresbericht 2017 (2018)].

Die Anzahl der Empfängerkandidaten auf der aktiven Warteliste für eine postmortal gespendete Niere blieb von 2010 bis 2017 relativ konstant auf Werten von durchschnittlich 7.609 Patienten. Erstmals 2018 konnte ein kleiner Rückgang auf 7.239 Kandidaten beobachtet werden. Ursächlich hierfür war allerdings nicht die höhere Rate an erfolgreich durchgeführten NTX, denn es wurden 2018 mit 31,6 % (n = 2.291 NTX) sogar deutlich weniger Patienten transplantiert als noch 2010 mit 39,1 % (n = 2.937). Vielmehr entwickelte sich über die Jahre eine niedrigere Rate an Neu- / Wiederholungsanmeldungen und es wurden etwas mehr Patienten aus gesundheitlichen Gründen von der Liste genommen [ET Statistics Report Library (2020)]. Ein weiteres Problem stellte, bedingt durch den demographischen Wandel, der Anstieg des Anteils der über 64-jährigen ESRD-Patienten von 2010 noch 2,1 % auf mehr als das Fünffache mit 11,1 % im Jahr 2018 dar.

Die durchschnittliche Wartezeit auf eine postmortal gespendete Niere beträgt in Deutschland derzeit ca. sechs bis acht Jahre [Bundesverband Niere (2020)]. Zusätzlich warten immer mehr Empfängerkandidaten mindestens fünf Jahre ab Dialysebeginn. Waren dies 2010 noch 35,2 % (n = 2.642), so kam es bis 2018 zu einem Zuwachs von 8,9 % auf 44,1 % (n = 3.190) [ET Statistics Report Library (2020)] (Tab. 1.5.2). Hierdurch stieg allgemein die kumulative Verweildauer an der Dialyse mit negativen Auswirkungen auf Lebensqualität, Morbidität, Mortalität, Kosten für das Gesundheitssystem sowie Transplantatüberleben nach NTX [Aßfalg, Hüser et al. (2016)]. Drastisch wird der Unterschied erkennbar, wenn man den deutschen Anteil der Wartezeit ab Dialysebeginn von mindestens fünf Jahren von 2018 von 44,1 % mit anderen ET- Nationen vergleicht: Ungarn: 6,4 %; Slowenien: 6,9 %; Niederlande: 7,6 %; Österreich: 8,7 %; Belgien 12,6 %; Kroatien: 12,9 % [ET Statistics Report Library (2020)].

Durch diese sehr lange Wartezeit musste Deutschland im Vergleich zu allen anderen ET-Nationen viel mehr gegen einen stetig steigenden Anteil älterer und kränkerer Empfängerkandidaten ankämpfen, was dazu führte, dass Wartende immer häufiger verstarben oder als NT von der Liste genommen wurden, bevor sie ein adäquates Organangebot erhielten. 2018 verstarben in Deutschland 6,4 % (n = 462) der Wartenden und 2,9 % (n = 210) wurden aus anderen gesundheitlichen Gründen von der Liste genommen [ET Statistics Report Library (2020)] (Tab. 1.5.2). Allgemein verstarben in Deutschland täglich drei Personen auf der Warteliste, egal für welches Organ sie warten [Mende (2012)].

Da derzeit weder die politischen Voraussetzungen noch die Akzeptanz bzw. Unterstützung durch die Bevölkerung in Deutschland ausreichend gegeben sind und die Anzahl an gemeldeten Organspendern noch nicht ausreichend angestiegen ist, muss, um die Wartezeiten auf eine rettende NTX zu verkürzen, somit unbedingt eine möglichst maximale und dennoch differenzierte Ausschöpfung aller gespendeten Nieren gefördert werden. Nur so kann die maximale Zahl primär transplantabler Patienten vor einem Tod auf der Warteliste bewahrt werden.

Tab. 1.5.2: Verlauf der Patientenzahl auf der Warteliste für eine Niere (nur reine NTX) in Deutschland

Jahr	Aktive Warteliste					Anmeldungen ⁺ [n]	Abmeldungen					
	Gesamt	Alter ≥ 65 a		Wartezeit [§] ≥ 5a			verstorben		Zu krank		Transplantiert ^{&}	
		n	n	[%]*	n	[%]*	n	[%]*	n	[%]*	n	[%]*
2010	7.515	674	9,0	2.642	35,2	3.710	395	5,3	176	2,3	2.937	39,1
2011	7.573	724	9,6	2.769	36,6	3.795	399	5,3	185	2,4	2.850	37,6
2012	7.645	742	9,7	3.009	39,4	3.520	396	5,2	208	2,7	2.586	33,8
2013	7.671	804	10,5	3.147	41,0	3.049	426	5,6	226	2,9	2.272	29,6
2014	7.717	855	11,1	3.306	42,8	3.096	413	5,4	218	2,8	2.127	27,6
2015	7.530	856	11,4	3.271	43,4	3.076	421	5,6	178	2,4	2.196	29,2
2016	7.598	876	11,5	3.255	42,8	3.348	454	6,0	204	2,7	2.094	27,6
2017	7.620	876	11,5	3.340	43,8	3.054	447	5,9	223	2,9	1.921	25,2
2018	7.239	807	11,1	3.190	44,1	2.692	462	6,4	210	2,9	2.291	31,6

[ET Statistics Report Library (2020)]

§: Wartezeit ab Dialysebeginn; +: Neu- und Wiederholungsanmeldungen; *: Relativer Anteil an gesamter aktiver Warteliste; &: NTX nach Lebend- und postmortaler Spende

1.6 Handhabung von Organangeboten der Rescue Allokation am MRI

Um dem bestehenden Organmangel entgegenzuwirken, wurde in den Transplantationszentren in den letzten Jahren vermehrt auf „marginale Organe“ zurückgegriffen [Callaghan, Harper et al. (2014)]. Als äußerst schwierig gilt bei diesen Rescue-Nierenangeboten anhand der Papierform des Spenderprotokolls zu erkennen, ob sie den zentrumsinternen Ansprüchen bezüglich zu erwartender Primär- bzw. Langzeitfunktion sowie Empfängerüberleben gerecht werden.

Häufig ist zusätzlich nicht klar ersichtlich, warum eine Niere entsprechend des Algorithmus der RA vergeben wurde. Es können dabei entweder profane Gründe, wie bspw. Infekte des erstgenannten Empfängers, ein positives Crossmatch oder gar ein Nicht-Erreichen des Primärempfängers, vorliegen. Sie führen zu einer drastischen Verlängerung der CIT und die RA soll nun eine beschleunigte Organvergabe ermöglichen. Auch können gravierende Ursachen, die ein tatsächlich „marginales Organ“ beschreiben, bestehen. Hierunter können einerseits bestimmte Komorbiditäten des Spenders, wie z.B. lang bestehender DM oder arterieller Hypertonus oder auch der Nachweis bestimmter Nierentumoren, sowie andererseits chirurgische Entnahmefehler, wie bspw. durchtrennte, funktionell relevante, technisch-chirurgisch jedoch nicht rekonstruierbare Unterpolararterie, fallen.

In vorliegender Arbeit wurden 88,4 % der angenommenen RA-Nieren über das CCO alloziert. Als Vergabekriterium ist den Transplantationszentren hierbei von ET entweder die Wahl nach Dringlichkeit oder nach Wartezeit gestattet. Im Jahr 2010 entschied sich das interdisziplinäre NTX-Gremium des Transplantationszentrums des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) (ET-Centercode: GMHTP) dazu, die Nieren entsprechend eines Algorithmus für ESRD-Patienten mit erhöhter medizinischer Dringlichkeit anzunehmen. Hierfür wurden Kandidaten mit relevanten Komorbiditäten, verschlechtertem Allgemeinzustand sowie dadurch drohender Abmeldung von oder gar Tod auf der Warteliste ausgewählt.

Durch diese Wählbarkeit ist die RA ein von jedem Transplantationszentrum individuell steuerbares Konzept, welches mit der zentral über ET gesteuerten Vergabe des HU-Status des

ETKAS vergleichbar ist [Aßfalg, Hüser et al. (2016)]. Da unter Zeitdruck nicht alle Empfänger Kandidaten des jeweiligen Zentrums gemäß des ETKAS-Punktesystems verglichen werden können, ist demnach nicht verwunderlich, dass Nierenempfänger nach CCO deutlich weniger ETKAS-Punkte haben [Wahba, Suwelack et al. (2017)], wodurch neben dem schlechteren immunologischen Matching auch die Distanz von Entnahme- und Transplantationszentrum oder die Wartezeit weniger Beachtung finden.

Für die zentrumsinterne Dringlichkeitsliste ausgeschlossen wurden alle ESRD-Patienten unter 18 Lebensjahren sowie möglichst alle Hochimmunisierten ($PRA \geq 85\%$) oder bereits zuvor Nierentransplantierten. Dadurch sollte das bestehende Risiko eines positiven Cross-Matches, einer ausbleibenden Eignung vor Transplantation oder eines schlechteren Outcomes weiter reduziert werden. Vor allem, da diese Komplikationen zu einer längeren CIT (bei notwendiger präoperativer Plasmapherese) oder zu einer höheren Gefahr für Abstoßungsreaktionen (bei hoher Rate an PRA) führen könnten. Zusätzlich sollte dadurch auch dem fehlenden immunologischen Matching durch ET Rechnung getragen werden. Des Weiteren gelten bei Rescue-Angeboten die in Tab. 1.6.1 dargestellten, zentrumsinternen Ablehnungskriterien.

Die schriftliche Einwilligung aller Empfänger Kandidaten, die für eine RA in Frage kämen und dieser zustimmen würden, wurde vor der entsprechenden Warteliste eingeholt.

Tab. 1.6.1: Zentrumsinterne Kriterien zur <u>Ablehnung</u> von Nierenangeboten nach RA
Absolut
Spenderalter < 5 Lebensjahre oder Spendergewicht < 15 kg
Altersdifferenz, bei der der Spender > 20 Jahre älter ist als der Empfänger
Spender mit unbehandelter / schlecht eingestellter arterieller Hypertonie ($RR \geq 140/90$ mmHg)
Spender mit unbehandeltem / schlecht eingestelltem Diabetes mellitus ($HbA_{1C} > 6,5\%$)
Spender mit eingestelltem Diabetes mellitus, aber eingeschränkter Nierenfunktion
Spender mit Proteinurie (semiquantitativ $\geq ++$)
Zu erwartende Überschreitung der CIT von > 20 h
Relativ
Tumorerkrankungen, deren Tragweite durch die verantwortlichen Transplantationsmediziner in Hinblick auf Staging, Grading, Nachsorgeergebnis und zeitlichen Rahmen beurteilt wird*
Bestimmte Infektionskrankheiten (bspw. Humanes Immundefizienz Virus (HIV) oder Hepatitis B Virus (HBV)) ⁺

*: *Bekanntes malignes Melanom / Mamma-Karzinom: Meist Ablehnungsgrund, da bekannt für Entstehung später Metastasen / Tumorrekurrenz;*

⁺: *Hepatitis C Virus (HCV): Seit Zulassung von Elbasvir / Grazoprevir ist eine HCV-Genotyp 1b-Infektion des Spenders kein Ablehnungsgrund mehr [Durand, Bowring et al. (2018)]*

1.7 Zielsetzung der Arbeit

In ersten Studien konnte bereits die Vergleichbarkeit des Outcomes von RA- vs. SA-Nierentransplantaten außerhalb der ET-Länder gezeigt werden [White, Roberts et al. (2015)]. Jedoch liegen ausgesprochen wenige Daten über Ergebnisse der RA von ET vor. Auch über das Outcome solcher Nieren kurz nach Transplantation (Primär-) oder im zeitlichen Verlauf betrachtet (Langzeitfunktion) der in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des MRI der TUM durchgeführten NTX gibt es bislang keine Daten.

Zur Einschätzung der Ergebnisse der NTX nach RA und damit einer Bewertung der bis dato durchgeführten Annahme- bzw. Ablehnungspolitik von „marginalen Nieren“ wurde diese Studie im November 2017 als retrospektive Datenbankanalyse geplant. Die zu untersuchende Hypothese vorliegender Analyse lautet dabei, dass die praktizierte Annahme- bzw. Ablehnungspolitik bei Rescue-Angeboten ein mit den Standard-allozierten Nierentransplantaten vergleichbares Ergebnis hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben sowie Transplantatfunktion liefert. Es wird der primäre Endpunkt „vergleichbares Patienten- sowie Transplantatüberleben fünf Jahre nach Transplantation“ nach RA vs. SA untersucht. Auch werden diverse sekundäre Zielgrößen, wie bspw. Wartezeitunterschiede, Anteil an PNF oder DGF, SCr nach sechs und zwölf Monaten oder akute Abstoßungsreaktionen früh nach NTX ausgewertet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Nullbiopsien (Feinnadelbiopsie der Transplantatnieren kurz nach Reperfusion am offenen Situs) zwischen den beiden Kohorten des MRI verglichen, wodurch die Aussagekraft der histologischen Einschätzbarkeit der Nierenqualität zum Zeitpunkt der Transplantation bewertet werden könnte.

Das Ergebnis der Studie soll allen beteiligten Medizinerinnen des MRI mehr Sicherheit bei der Entscheidungsfindung geben, eine über die RA angebotene Niere anzunehmen oder abzulehnen, und dabei klären, ob die Kriterien der Annahmepolitik den Widersprüchen zwischen „marginaler“ Organqualität sowie Reduzierung des Mortalitätsrisikos gerecht wird.

2 Patienten und Methodik

2.1 Ethische Rechtfertigung

Für vorliegende Arbeit wurde der Ethikantrag „Nierentransplantation nach Rescue Allokation (Ethikvotum: 315/18S)“ bei der Ethikkommission des MRI der TUM eingereicht und genehmigt.

Von allen Empfängern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Auswertung einschließlich der Gewebeproben der routinemäßig im Rahmen aller NTX am MRI entnommenen Nullbiopsien eingeholt. Die retrospektiv erhobenen Daten wurden hinsichtlich Spender- und Empfängeridentität vollständig anonymisiert.

Dabei befolgt die Studie stets nationale Gesetze und Richtlinien [TPG (2019)] sowie die Angaben der Erklärung von Istanbul [TTS (2019)].

2.2 Auswahl der Patienten

Für den Vergleich des Outcomes der transplantierten Nieren nach den verschiedenen Allokationsalgorithmen wurden alle Empfänger des MRI, deren NTX nach postmortaler Organspende zwischen dem 1. Dezember 2010 bis zum 13. Juni 2018 (Transplantationszeitraum) stattfand, betrachtet.

Dabei wurden folgende Patientengruppen von vornherein ausgeschlossen:

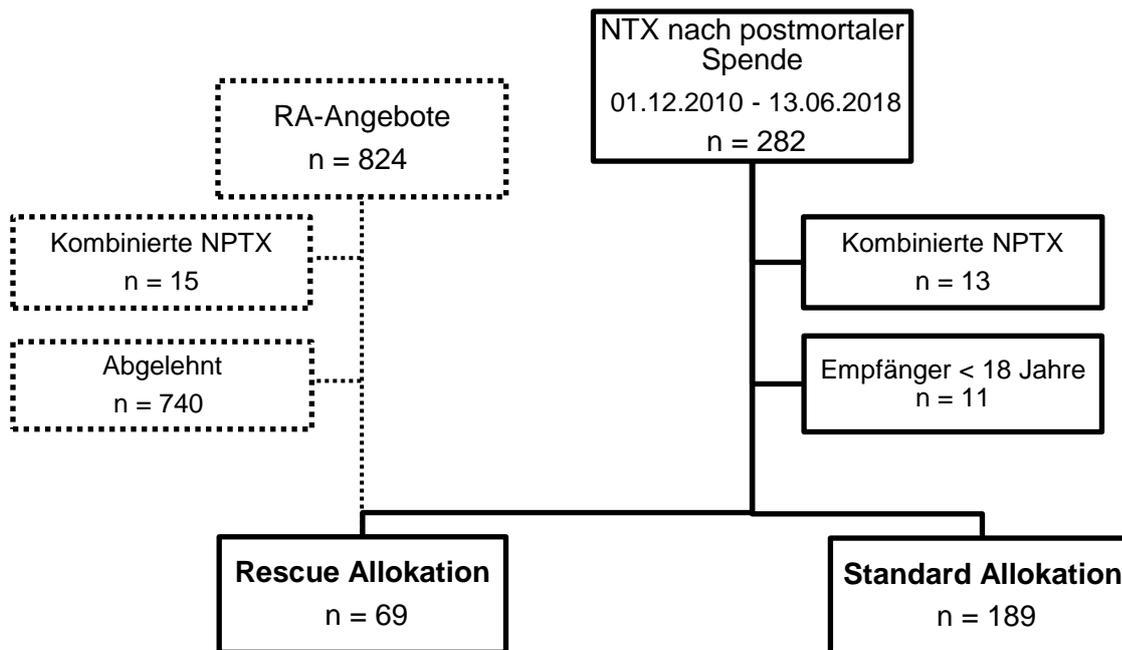
- Alle Empfänger einer kombinierten NPTX: n = 13 (RA: n = 11; SA: n = 2),
- Alle Empfänger mit einem Alter < 18 Lebensjahren: n = 11 (nur SA).

Insgesamt konnten im Transplantationszeitraum somit 258 Patienten eingeschlossen werden.

Zur Extraktion der im GMHTP durchgeführten NTX nach RA wurde ein durch die ET-Empfänger-Nummer pseudonymisierter Datensatz von ET bereitgestellt. Hieraus konnte im Transplantationszeitraum von 824 RA-Angeboten eine Fallzahl von 69 Rescue-Empfängern (Fallgruppe „Rescue Allokation“ (RA), REAL und CCO) abgegrenzt werden.

Alle restlichen, Standard-allozierten Patienten (ETKAS, ESP oder AM) wurden als Kontrollgruppe „Standard Allokation“ (SA) zusammengefasst. Hierunter fielen im Transplantationszeitraum 189 reine NTX (Abb. 2.2.1).

Der Beobachtungszeitraum wurde mithilfe der Reversed Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Er lag bei RA bei im Mittel 1.125 Tagen (Median: 1.087 Tage; Min.: 224 - Max.: 2.771) sowie bei SA bei durchschnittlich 1.387 Tagen (Median: 1.213 Tage; Min.: 164 - Max.: 2.782; p = 0,033).



*NTX: Nierentransplantation; NPTX: Nieren-Pankreas-Transplantation;
Rescue Allokation (RA): REAL und CCO; Standard Allokation (SA): ETKAS, ESP und AM*

Abb. 2.2.1 Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung am MRI im Transplantationszeitraum

2.3 Vervollständigung der Daten

Zur Datenerhebung konnte eine für eine hausinterne nephrologische Studie zu Nullbiospien bereits angelegte Datenmaske als Vorlage verwendet werden. Außerdem waren innerhalb dieser Studie bereits Daten zu 31 der RA- sowie 139 der SA-Nierenempfänger erhoben worden, welche in einigen Teilen übernommen werden konnten.

Zur weiteren Komplettierung der Daten der im GMHTP transplantierten Empfänger wurden diverse, nachfolgend aufgezeigte Quellen benutzt. Die Betrachtung der Nierenempfänger erfolgte dabei retrospektiv vom 1. Dezember 2010 (bzw. ab der erfolgten Transplantation) bis einschließlich 2. Februar 2019 (Beobachtungszeitraum).

2.3.1 Spenderdaten

Zuerst wurden folgende Angaben zum Spender anhand der ET-Donornummer aus der ET-Datenbank erfasst:

- Alter,
- Geschlecht,
- BMI,
- Todesursache,
- Bekannte bestehende arterielle Hypertonie,
- Bekannter bestehender DM,
- Raucherstatus,
- Zuletzt gemessenes SCr sowie
- Anti-Cytomegalievirus (CMV)-Antikörper-Status vom Typ Immunglobulin G (IgG) im Serum (Anti-CMV-IgG).

Auf diese Weise wurden zusätzlich die Körperseite der entnommenen Niere (rechts oder links) sowie der exakte Organentnahmezeitpunkt bestimmt.

2.3.2 Empfängerdaten

Auch zum Empfänger konnten bereits einige Daten aus der ET-Datenbank erhoben werden:

- Geburtsdatum,
- Geschlecht,
- Körpergröße / -gewicht,
- Bereits stattgefundenen Transplantationen,
- Aussagen zum HLA-MM,
- Anteil an PRA,
- Datum der ersten Dialyse sowie
- Zeitpunkt der Eintragung in die ET-Warteliste.

Im Operations- (OP-) Plan des MRI konnten dann Datum und genaue Uhrzeit der NTX sowie im OP-Bericht die Angabe der warmen Ischämiezeit recherchiert werden. Eine Auswertung letzterer war jedoch aufgrund von großen Ungenauigkeiten bei der Angabe oder gar gänzlich fehlender Dokumentation insgesamt nicht möglich.

Sämtliche weitere Informationen wurden aus dem PKIS-Arbeitsprogramm des MRI extrahiert. Neben der für das Nierenversagen ursächlichen Grunderkrankung konnte auch der aktuelle Status der Anti-CMV-IgG des Empfängers erfasst werden.

Im Verlauf wurde weiterhin das Bestehen einer DGF inklusive der Anzahl erfolgter Dialysen innerhalb von zwei Wochen sowie der Nachweis einer biopsisch gesicherten Abstoßungsreaktion (Biopsy Proven Rejection = BPR) innerhalb des ersten Monats nach NTX festgehalten. Auch konnte ein primäres oder später entwickeltes Transplantatversagen einschließlich dessen Ursache sowie das Datum des letzten Kontakts (Todesdatum einschließlich -ursache oder „date last seen“) ermittelt werden.

Ferner war anhand der gespeicherten Laborwerte eine Bestimmung des zeitlichen Verlaufs von SCr und geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate = eGFR) möglich.

Eine von ET zur Verfügung gestellte Liste über den differenzierten Allokationsmodus der RA-Nieren lieferte nachträglich eine Unterscheidungsmöglichkeit von REAL vs. CCO.

Die Feinnadelbiopsien (18 Gauge) der transplantierten Nieren wurden ca. 10 Minuten nach Reperfusion am noch offenen Situs durchgeführt. Nach Fixierung in vierprozentiger Formaldehydlösung konnten die entnommenen Nullbiopsate dann an das Institut für Nephropathologie des Universitätsklinikums Erlangen verschickt werden. Dort erfolgte eine Färbung entweder mittels Hämatoxylin-Eosin oder der Perjodsäure-Schiff-Reaktion. Es konnten dabei alle Präparate von derselben, im Hinblick auf den Allokationsmodus verblindeten Pathologin ausgewertet werden. Insgesamt waren Ergebnisse zu 188 Nullbiopsien (davon 52 Biopsien nach RA (75,4 %) sowie 136 Biopsien nach SA (72,0 %)) verfügbar.

Schließlich wurde am Ende der Recherche zur Anonymisierung der Daten jeder Patient mit einer willkürlich gewählten Identifikationsnummer versehen und alle vertraulichen Informationen aus den Tabellen gelöscht. Damit ist keine rückwirkende Identitätszuordnung von Spender oder Empfänger mehr möglich.

2.3.3 Internationaler Vergleich mit Eurotransplant

Um die zentrumsinternen Daten international vergleichen zu können, wurden hinsichtlich Spender- und Empfängeridentität vollständig anonymisierte Daten aus der ET-Datenbankabfrage herangezogen. Hierbei erfolgte eine Betrachtung von nur reinen NTX sowie weder Lebendspenden noch Spenden nach kardiovaskulärer Todesursache (DCD = Donation after Circulatory Determination of Death). Außerdem wurden alle Empfänger mit einem Alter von unter 18 Lebensjahren ausgeschlossen.

Die NTX der rekrutierten Empfänger von ET fanden zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.05.2018 (Transplantationszeitraum) statt und wurden bis zum 08.10.2019 beobachtet. Es konnten dabei 2.159 Patienten nach RA (Kontrollgruppe Eurotransplant-Rescue Allokation (ET-RA)) sowie 20.605 Empfänger nach SA (Kontrollgruppe Eurotransplant-Standard Allokation (ET-SA)) eingeschlossen werden (Tab. 2.3.1).

Tab. 2.3.1 Übersicht über die betrachteten Empfängerkohorten			
Kohorte	Transplantationszeitraum	Beobachtungszeitraum	Empfänger [n]
RA	01.12.2010 – 13.06.2018	01.12.2010 – 02.02.2019	69
SA	01.12.2010 – 13.06.2018	01.12.2010 – 02.02.2019	189
ET-RA	01.01.2010 – 31.05.2018	01.01.2010 – 08.10.2019	2.159
ET-SA	01.01.2010 – 31.05.2018	01.01.2010 – 08.10.2019	20.605

RA: Fallgruppe Rescue Allokation GMHTP; SA: Kontrollgruppe Standard Allokation GMHTP; ET-RA: Kontrollgruppe Eurotransplant-Rescue Allokation; ET-SA: Kontrollgruppe Eurotransplant-Standard Allokation

2.4 Nähere Datenbestimmung

2.4.1 Mathematische Formeln und Rechenwege

Body Mass Index (BMI)

Um den BMI der Empfänger zu bestimmen, wurde folgende Formel des belgischen Statistikers Adolphe Quetelet angewandt:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht in Kilogramm (kg)} / (\text{Körpergröße in Meter (m)})^2.$$

Kalte Ischämiezeit (CIT)

Die CIT beginnt mit der vollständigen in situ Perfusion der Spenderniere mit gekühlter Konservierungslösung und endet mit der Verbringung der Niere aus dem Kühleis in den Empfängersitus. Für ihre Berechnung wurden in dieser Studie zwei Zeitpunkte herangezogen: Zum einen der Moment der Organentnahme sowie zum anderen der, über den „ersten Schnitt“ im PKIS dokumentierte, Beginn der NTX. Zu letztgenannter Angabe wurden jeweils 45 Minuten hinzu addiert, womit die zeitliche Differenz der auch im Operationssaal noch gekühlten Niere bis zum Beginn der warmen Ischämiezeit abgeschätzt wurde:

$$\text{CIT [min]} = \text{Zeitpunkt Schnitt im OP} + 45 \text{ min} - \text{Zeitpunkt Organentnahme.}$$

Anmerkung: Bei ESRD-Patienten, welche beide Nieren eines Spenders erhielten, wurde als Entnahmezeitpunkt der Mittelwert (MW) der beiden Zeitangaben gebildet und zur CIT-Berechnung herangezogen.

Nierenretentionsparameter

Die eGFR wurde in dieser Studie bei den Laborwerten bis 2015 nach der von Levey et al. 1999 entwickelten Berechnungsformel auf Grundlage der Modification of Diet Renal Disease (MDRD)-Studie berechnet (MDRD-Formel) [Levey, Bosch et al. (1999)].

Ab 2016 standen für alle Patienten eGFR-Werte, berechnet nach der Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration- (CKD-EPI-) Formel mit höherer Präzision und Exaktheit der Werteangaben, zur Verfügung [Levey, Stevens et al. (2009)]. Aufgrund der Ähnlichkeit der Ergebnisse erfolgte keine weitere Umrechnung.

Bezüglich der Abweichung des Entnahmezeitpunkts der Nierenretentionsparameter wurden jeweils ± 2 Monate toleriert.

Glomerulosklerose

Zur Bestimmung des Anteils der sklerosierten Glomeruli wurde die in der Biopsie gezählte Anzahl an sklerosierten Glomeruli durch die jeweilige Zahl der gesamten gezählten Glomeruli geteilt:

$$\text{Glomerulosklerose [\%]} = \text{Glomerulosklerose [n]} / \text{Glomeruli [n]}.$$

2.4.2 Angewandte Definitionen

Expanded Criteria Donor (ECD)

Die Bestimmung von ECD-Spendern erfolgte anhand der 2002 veröffentlichten Definition von OPTN. Der Spender muss dabei entweder mindestens 60 Jahre alt sein oder ein Alter von 50 bis 59 Lebensjahren erreicht haben und mindestens zwei der folgenden Kriterien zusätzlich erfüllen: bekannte arterielle Hypertonie, $SCr > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\cong > 133 \text{ mmol/l}$) oder cerebrovaskuläre Todesursache (Kap. 1.4.1) [Port, Bragg-Gresham et al. (2002)]. Unter letzterer wurden Subarachnoidalblutung (SAB), intracerebrale Blutung, Subduralblutung sowie cerebrale Ischämie eingeschlossen, aber nicht unterschieden.

Tab. 2.4.1: Zusammenfassung der angewandten Definitionen

Merkmals	Definition
Expanded Criteria Donor (ECD)	Spender ≥ 60 Lebensjahre ODER Spender 50 – 59 Lebensjahre + ≥ 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - bekannte arterielle Hypertonie - Serum-Kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dl}$ - cerebrovaskuläre Todesursache [Port, Bragg-Gresham et al. (2002)].
HLA Favorable Match	≥ 1 HLA-DR Match + zusätzlich ≥ 1 HLA-A Match oder ≥ 1 HLA-B Match
Delayed Graft Function (DGF)	≥ 1 Dialyse innerhalb von 14 d post NTX (Ausnahme: ≤ 1 Dialyse aufgrund erhöhter Serumkalium-Werte)
Transplantatversagen	Zeitpunkt Rückkehr an Dialyse ODER Zeitpunkt Nephrektomie der transplantierten Niere
Primäre Nonfunktion (PNF)	Transplantatversagen ≤ 90 d nach NTX
Death with Functioning Graft (DwFG)	Tod des Empfängers bei erhaltener Funktion der Transplantatniere

HLA-Matching

Nicht von ET angegebene HLA-MM mussten nachträglich anhand der Spender- und Empfängertypisierung bestimmt werden. Hierbei wurden jeweils die Genloci von HLA-A, -B und -DR von Organspender und -empfänger verglichen. Bei mehr als zwei Genloci-Angaben eines HLAs wurde nach Matches gesucht. Demgegenüber wurde bei nur einer oder bei zwei identischen Loci-Angaben für ein Antigen definitionsgemäß von einer Homozygotie für diesen Locus ausgegangen. So konnte hier höchstens ein MM erreicht werden [ET Manual Chapter 4 (2017)]. Die maximal zu erreichende MM-Anzahl beträgt in dieser Studie zwei MM pro HLA, also insgesamt, unter den drei betrachteten Antigenen, sechs MM.

Die Verteilung der HLA-MM wurde daraufhin folgendermaßen untergliedert. Ein Favorable Match besteht nur dann, wenn mindestens ein HLA-DR Match mit gleichzeitig entweder mindestens einem HLA-A Match oder mindestens einem HLA-B Match vorliegt. Alle anderen MM-Kombinationen gelten als Unfavorable Match [Abfal, Selig et al. (2020)].

Delayed Graft Function (DGF)

Im Allgemeinen beschreibt eine DGF eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats. In dieser Studie wurde sie genauer definiert als die Notwendigkeit einer / mehrerer Dialysen innerhalb von 14 Tagen nach NTX mit Ausnahme von nur einer Dialyse aufgrund eines erhöhten Serumkalium-Wertes.

Biopsy Proven Rejection (BPR)

Postoperative Nierenbiopsien wurden bei jeglichem Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion durchgeführt, unter anderem bei auffälligen Nierenparametern, lang anhaltender DGF oder entsprechender klinischer Symptomatik. Hierbei wurden alle auf eine Abstoßung hinweisenden, histopathologischen Auffälligkeiten (inklusive von Borderline-Veränderungen) als BPR definiert.

In vorliegender Arbeit wurden die BPR nur innerhalb von 30 Tagen nach NTX erfasst. Alle später bioptisch nachgewiesenen Abstoßungsreaktionen blieben unberücksichtigt.

Transplantatversagen

Das Transplantatversagen ist definiert als Zeitpunkt einer dauerhaften Rückkehr an die Dialyse oder einer Nephrektomie der transplantierten Niere, je nachdem, welches Geschehen früher eintritt.

Primary Non-Function (PNF) und früher Transplantatverlust (ELoT)

Eine PNF beschreibt ein Transplantatversagen aufgrund fehlender Transplantatfunktion innerhalb von ≤ 90 Tagen nach NTX vor Versterben des Empfängers. Ursächlich kann hierfür neben einer irreversiblen Abstoßungsreaktion z.B. auch eine Rekurrenz der Grunderkrankung sein. Oftmals bleibt die Ursache einer PNF jedoch unklar.

Deskriptiv abzugrenzen ist die PNF von einem frühen Transplantatverlust (Early Loss of Transplant = ELoT), bei welchem es aufgrund chirurgischer Komplikationen zu einem Transplantatversagen kommt. Dieser wird in der vorliegenden Studie jedoch ebenfalls als PNF gewertet.

Tod des Empfängers mit noch funktionierendem Transplantat (DwFG)

Dem Begriff „Tod mit noch funktionierendem Transplantat“ (Death with Functioning Graft = DwFG) wurden alle Empfänger zugeordnet, welche im Beobachtungszeitraum zwar verstarben, die Funktionalität der Transplantatniere bis zum Tod des Patienten jedoch nicht aufgehoben war (kein Transplantatversagen).

Acute Tubular Injury (ATI)-Score

Zur Einteilung des Ausmaßes der akuten tubulären Schädigung (ATI = Acute Tubular Injury) wurde der bestehende ATI-Score verwendet [Gwinner, Hinzmann et al. (2008)].

Zu den histologischen Faktoren, die für eine ATI sprechen, zählen unter anderem:

- Eine epitheliale Schwellung mit Aufhellung des Cytoplasmas,
- Eine Durchbrechung des Bürstensaums,
- Eine luminale Dilatation mit Epithelabflachung oder
- Eine zytoplasmatische Vakuolisierung [Gwinner, Hinzmann et al. (2008)].

In dieser Studie wurden semiquantitativ aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur zwei Stufen der ATI unterschieden: $\leq 50\%$ vs. $> 50\%$ der Tubuli betroffen.

Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA)

Die interstitielle Fibrose bezeichnet die Ansammlung extrazellulärer Matrixproteine im Interstitium der Niere zwischen Tubuli und Kapillaren als Zeichen einer chronischen Organschädigung. Da sie regelhaft mit einer Atrophie der Tubuli einhergeht, wurde der Begriff „interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie“ (IFTA) geprägt. Es handelt sich dabei nicht um eine eigene Erkrankung mit spezifischer Ursache, sondern lediglich um eine Beschreibung einer uniformen Veränderung des Interstitiums der Niere. Ursächlich sind häufiger glomeruläre Erkrankungen, es können aber auch interstitielle Krankheitsbilder zugrunde liegen [Bröcker, Kreipe et al. (2010)].

Von der Pathologie kann die IFTA in Anteilen an betroffenem Gewebe bestimmt werden und drückt damit das Ausmaß der chronischen Schädigung aus. In vorliegender Arbeit wurde der Grad an IFTA aufgrund der geringen Fallzahl folgendermaßen unterteilt:

- IFTA = 0 %,
- $0\% < \text{IFTA} \leq 5\%$,
- $5\% < \text{IFTA} \leq 10\%$ sowie
- IFTA > 10 %.

Arteriosklerose

Für die Beschreibung der Arteriosklerose wurde ihr unterschiedliches Ausmaß in Anlehnung an die internationale Banff-Klassifikation für Nierenallograft-Pathologien [Racusen, Solez et al. (1999)] bestimmt. Im Abschnitt für vaskuläre Fibrose definiert diese das Ausmaß der luminalen Einengung, gemessen an der am stärksten betroffenen Arterie der jeweiligen Biopsie. Die Stenosierung erfolgt dabei durch eine fibrointimale Verdickung der Arterienwand mit oder ohne Verletzung der Membrana elastica interna sowie dem Vorhandensein von Schaum- oder mononukleären Zellen [Racusen, Solez et al. (1999)]. So überschneidet sich die Banff-Klassifikation für den Grad an Arteriosklerose teilweise mit dem Ausmaß an IFTA, da die Dimension der interstitiellen Vernarbung auch hier mit in die Graduierung einfließt [Bröcker, Kreipe et al. (2010); Haas, Loupy et al. (2018)].

In der Banff-Klassifikation für den Grad an Arteriosklerose werden die folgenden vier Kategorien unterschieden:

- 1 = Keine chronischen vaskulären Veränderungen,
- 2 = Vaskuläre luminale Einengung von $\leq 25\%$,
- 3 = Vaskuläre luminale Einengung von 26 - 50 %,
- 4 = Vaskuläre luminale Einengung von $> 50\%$ [Racusen, Solez et al. (1999)].

2.5 Statistische Methodik zur Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics, Version 25 (IBM Corporation, New York, USA) herangezogen.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Der MW wurde nur bei mindestens metrischen Variablen bestimmt. Es wurde auf eine Normalverteilung (NV) der Variablen geachtet und die zugehörige Standardabweichung (standard deviation = SD) angegeben. Konnte keine NV festgestellt werden, wurde der Median als robuste Maßzahl gegenüber Ausreißern bestimmt. Er wurde gemeinsam mit dem Interquartilsabstand (Inter Quartile Range (IQR) = $x_{0,75} - x_{0,25}$) angegeben. Die (fehlende) NV der Variablen wurde anhand von Histogrammen, der Ähnlichkeit zwischen MW und Median sowie dem „Levene-Test der Varianzgleichheit“ überprüft [Haller, Hapfelmeier et al. (2009)].

2.5.2 Statistische Tests

In dieser Studie wurde von Unverbundenheit der Individuen ausgegangen, da ein Gruppenvergleich mit unterschiedlichen Kollektiven vorliegt. Deswegen wurden t-Tests / Mann-Whitney-U-Tests für „unabhängige Stichproben“ angewandt.

Sieben Empfänger der SA Gruppe wurden im Transplantationszeitraum aufgrund einer PNF der ersten NTX zweimal transplantiert. Um die Auswirkung der Betrachtung dieser NTX als abhängig voneinander zu bestimmen, wurde jeweils zufällig (im Random-Generator) eine der beiden Transplantationen ausgewählt. Bei daraufhin erneuter Analyse der Überlebenszeiten konnte kein Unterschied im Outcome festgestellt werden. Somit wurde in der gesamten statistischen Auswertung von einer Unabhängigkeit dieser Transplantationen ausgegangen und sie wurden jeweils einzeln bewertet.

Demographische, klinische und Nullbiopsie-Daten

Für den MW-Vergleich metrischer Variablen mit NV wurde für die zwei zu vergleichenden Kohorten des MRI der „t-Test bei unabhängigen Stichproben“ bestimmt.

Bei statistisch signifikant² unterschiedlichem „Levene-Test der Varianzgleichheit“ und somit fehlender NV wurde der nicht parametrische „Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben“ angewandt, um die Stabilität gegenüber Ausreißern zu gewähren [Haller, Hapfelmeier et al. (2009)]. Es wurde auf einen mindestens ordinal-skalierten (kategorialen) Merkmalstyp bei der Anwendung geachtet.

Zum Vergleich der Häufigkeiten von qualitativen Merkmalen wurden „Kreuztabellen“ verwendet. Hierbei wurde für den Test auf signifikanten Unterschied der „Chi-Quadrat- (χ^2 -) Test nach Pearson“ ausgewertet und die zweiseitige asymptotische Signifikanz abgelesen. Bei kleinen Stichproben und der nicht erfüllten Voraussetzung für den χ^2 -Test, dass mindestens 80 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit von ≥ 5 haben [Haller, Hapfelmeier et al.

² Im Folgenden steht der Begriff „signifikant“ immer für statistische Signifikanz ($p < 0,05$).

(2009)], wurde der „exakte Test nach Fisher“ angewandt und die exakte, ebenfalls zweiseitige Signifikanz übernommen.

Überlebenszeitanalysen

Überlebenszeiten von Patienten und Nierentransplantaten wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode graphisch dargestellt und berechnet. Der Intergruppenvergleich konnte durch einen Log-Rank-Test (paarweise über Schichten) ermittelt werden. Dabei wurden die Überlebensraten mit den zugehörigen Standardfehlern pro Jahr aus den Überlebensstabellen abgelesen. Sie entsprechen dem angegebenen Schätzer zum jeweils letzten Zeitpunkt vor Erreichen der vollen zwölf / 24 / 36 / usw. Monate [Haller, Hapfelmeier et al. (2009)].

Außerdem wurden explorative Kaplan-Meier-Überlebensanalysen mit einer Unterteilung der Ergebnisse anhand verschiedener Faktoren (nominal- / ordinal-skalierte Variablen) und Schichten (Beobachtungsgruppe) durchgeführt. Als statistischer Test fand hier ebenfalls der Log-Rank-Test (paarweise über Schichten) Anwendung.

Um das Risikoverhältnis (Hazard Ratio = HR) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) zwischen den verschiedenen Gruppen im Hinblick auf Patienten- und Transplantatüberleben zu bestimmen, wurden Cox-Regressionen durchgeführt. Auch konnte hier der simultane Effekt von mehreren Einflussgrößen (adjustiertes Risikoverhältnis zwischen den Gruppen), unter anderem auch metrischer Variablen, bestimmt werden [Haller, Hapfelmeier et al. (2009)]. So wurden zwei Modelle mit ausgewählten, allgemein für eine negative Beeinflussung des Überlebens bekannten Faktoren gebildet (Modell 1: Empfänger; Modell 2: NTX). Während für das Transplantatüberleben in Modell 1 nur das Alter und Geschlecht des Empfängers eingeschlossen wurden, so konnte für das Patientenüberleben und DwFG zusätzlich auf das Vorhandensein eines DM vor oder nach NTX adjustiert werden [Revanur, Jardine et al. (2001)]. In Modell 2 wurden die Faktoren Spenderalter, HLA Favorable Match [Opelz and Döhler (2012); Yacoub, Nadkarni et al. (2018)], CIT [Debout, Foucher et al. (2014)], DGF [Fonseca, Teixeira et al. (2015)] und BPR [Clayton, McDonald et al. (2019)] für alle vier Überlebensmodalitäten betrachtet. Für das Patientenüberleben und DwFG konnte außerdem die Wartezeit ab Dialysebeginn [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)] eingeschlossen werden.

Explorative Quantifizierung des Zusammenhangs

Zur Veranschaulichung der Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen jeweils zwei mindestens ordinalskalierten Merkmalen wurden die bivariaten linearen Korrelationen berechnet. Zur Sicherstellung einer Aussagekraft auch gegenüber Ausreißern sowie der Möglichkeit der Anwendung bei nicht-normalverteilten Merkmalen wurde in dieser Studie nur der Korrelationskoeffizient nach Spearman (s) mit zweiseitiger Signifikanz bestimmt [Haller, Hapfelmeier et al. (2009)].

Die Stärke des linearen Zusammenhangs kann dabei mithilfe des Betrags des Korrelationskoeffizienten ($|s|$) beschrieben werden:

- $|s| = 0,00 - 0,19$: Kein / sehr schwacher Zusammenhang,
- $|s| = 0,20 - 0,39$: Schwacher Zusammenhang,
- $|s| = 0,40 - 0,69$: Moderater Zusammenhang,
- $|s| = 0,70 - 0,89$: Starker Zusammenhang,
- $|s| = 0,90 - 1,00$: Sehr starker Zusammenhang [Haller, Hapfelmeier et al. (2009)].

Das Odds Ratio (OR) kann die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen quantifizieren und gilt hierfür vor allem in Fall-Kontroll-Studien als gute Möglichkeit. Zur Berechnung wird die Anzahl der (nicht) vorhandenen Ereignisse nach RA der Anzahl der (nicht) vorhandenen Ereignisse nach SA gegenübergestellt. Ab signifikanten Werten > 1 ist das betrachtete Ergebnis als wahrscheinlicher, ab signifikanten Werten < 1 als seltener anzusehen [Hemmerich (2015)].

2.5.3 Vier-Gruppen-Vergleich mit Eurotransplant

Zum Vergleich von metrischen Variablen der vier Kohorten wurde die „einfaktorielle Varianzanalyse“ (analysis of variance = ANOVA) angewandt. Hier wurde die Bonferroni-Korrektur zur Neutralisierung der Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Vergleichen innerhalb des Post-Hoc-Tests ausgeführt [Hemmerich (2015)].

Hingegen wurde der statistische Unterschied von nominalen Variablen für die vier Gruppen ebenfalls mithilfe des χ^2 -Tests berechnet.

Auch hier wurden die Überlebensraten mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik bestimmt und das Ausmaß eines (signifikanten) Unterschieds zwischen beiden RA- bzw. beiden SA-Gruppen mithilfe des Log-Rank-Tests berechnet.

Alle Werte wurden auf das zuvor definierte Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der demographischen und klinischen Spender- und Empfängerdaten

Während des Transplantationszeitraums (1. Dezember 2010 bis 13. Juni 2018) wurden dem GMHTP 824 postmortal gespendete Nieren im Rahmen der RA angeboten (inklusive kombinierter Nieren-Pankreas-Angebote). Davon wurden 740 (91,5 %) Angebote abgelehnt, jedoch 69 Nieren für eine reine NTX angenommen: 61 (88,4 %) Nieren als CCO sowie 8 (11,6%) Nieren nach REAL. Die Organe für die 189 SA-Empfänger des MRI dieses Zeitraums wurden alle gemäß der Standardallokationen ETKAS, ESP oder AM alloziert.

Von 33 Spendern wurden beide Nieren desselben Spenders transplantiert. Davon:

- Haben 5 Empfänger beide Nieren gleichzeitig erhalten (3 SA, 2 RA),
- Wurden von 4 Spendern jeweils eine Niere einem RA- und eine Niere einem SA-Empfänger transplantiert,
- Wurden von 13 Spendern beide Nieren verschiedenen SA-Empfängern transplantiert,
- Wurden von 11 Spendern beide Nieren verschiedenen RA-Empfängern transplantiert.

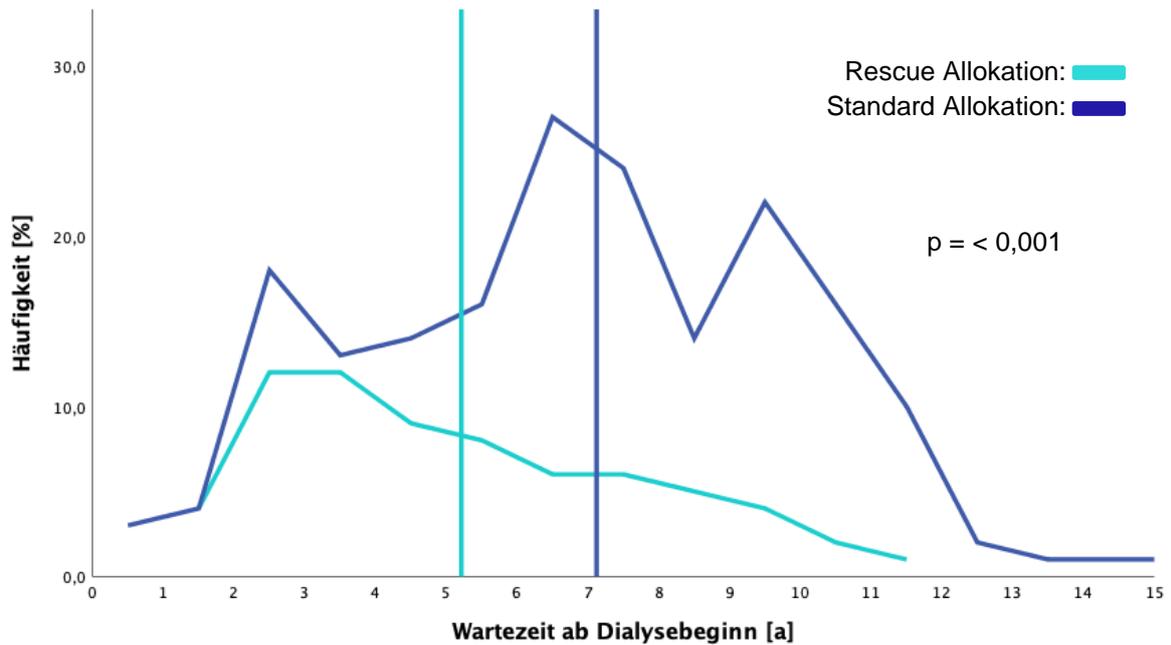
Sowohl das Spender- als auch das Empfängeralter waren innerhalb der RA-Gruppe signifikant höher. Allerdings konnte weder beim Geschlecht noch beim BMI von Spender oder Empfänger ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Innerhalb der betrachteten Komorbiditäten der Spender, welche allesamt kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen, kamen eine arterielle Hypertonie oder ein DM signifikant häufiger bei den RA-Spendern vor. Der Anteil an Rauchern war vergleichbar. Auch das beim Spender zuletzt gemessene SCr oder die Todesursache (genaue Verteilung: Tab. 9.1.1) ließen keinen signifikanten Unterschied finden. Demgegenüber erfüllten die RA-Spender deutlich öfter die ECD-Definition (Tab. 3.1.1).

Bei 54 Empfängern erfolgte die in dieser Studie betrachtete NTX als eine Retransplantation (45 Zweit-, sechs Dritt-, zwei Viert- sowie eine Fünft-NTX), was bei den SA-Empfängern signifikant öfter vorkam. Davon kam es bei insgesamt 18 Empfängern (ein RA- und 17 SA-Patienten) vor oder im oben genannten Beobachtungszeitraum zu einer PNF einer zuvor transplantierten Niere. Hier wurde die Wartezeit vom Tag der ersten Dialyse vor beschriebener Transplantation gezählt und die durchgeführte, nicht erfolgreiche NTX blieb im Hinblick auf die Wartezeit unberücksichtigt (Kap. 1.3.2).

Als häufigste Grunderkrankungen der Empfänger sind in beiden Kohorten die Glomerulonephritis, die arterielle Hypertonie sowie der DM hervorzuheben, deren relativer Anteil sich zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied (genaue Verteilung: Tab. 9.1.2). Auch der explizite Vergleich des Vorhandenseins eines DM vor oder nach NTX ließ keinen signifikanten Unterschied finden (Tab. 3.1.1).

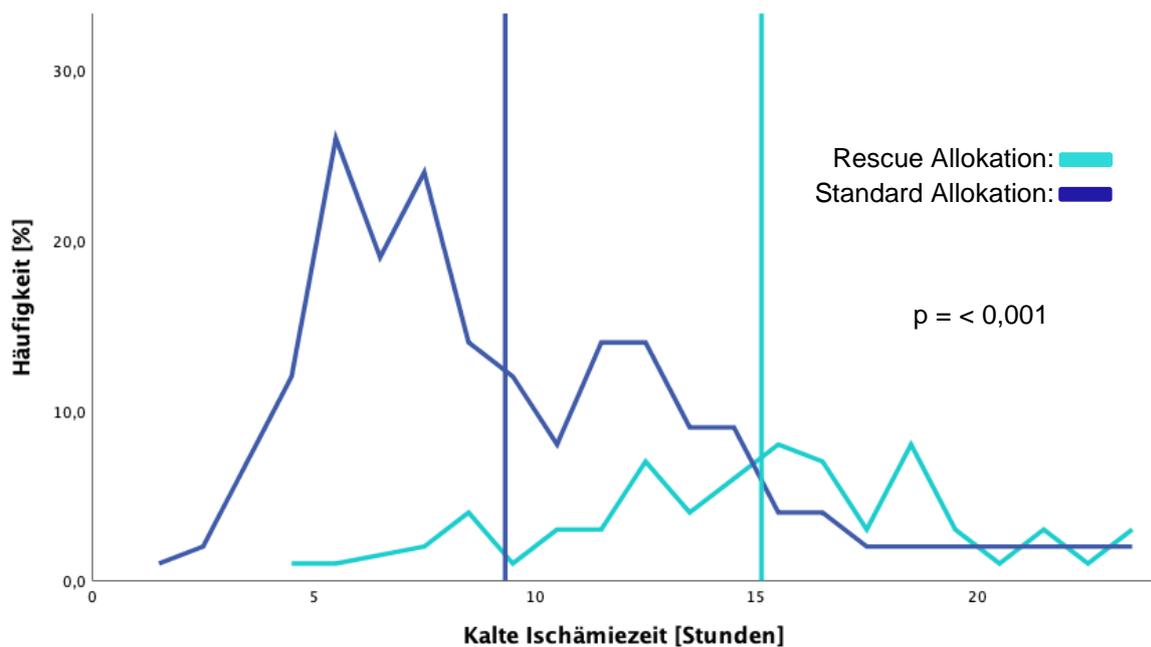
Während, gezählt ab der ersten Dialyse, eine um durchschnittlich 22,8 Monate signifikant kürzere Wartezeit in der RA-Kohorte bestimmt werden konnte (Abb. 3.1.1), war die Wartezeit, gezählt ab dem Tag der Listung, vergleichbar (Tab. 3.1.1).



Vertikale Linien: jeweiliger Mittelwert

Abb. 3.1.1: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Wartezeit ab Dialysebeginn

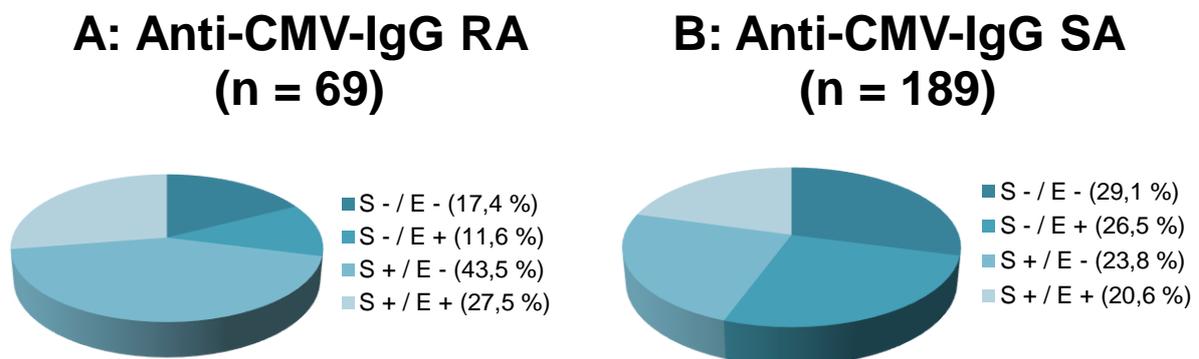
Der Vergleich der CIT zeigte, dass die RA hochsignifikant mehr Zeit benötigte, bis die Nieren transplantiert wurden. So konnte gegenüber der SA eine zeitliche Differenz von durchschnittlich 5,8 Stunden mehr bestimmt werden. Trotzdem wurde die zentrumsinterne Vorgabe einer CIT von höchstens 20 Stunden für die RA-Akzeptanz im Mittelwert eingehalten (Abb. 3.1.2).



Vertikale Linien: jeweiliger Mittelwert

Abb. 3.1.2: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der kalten Ischämiezeit (CIT)

Das HLA-Matching zeigte nach RA hochsignifikant schlechtere Ergebnisse. So lag der Median der Summe der HLA-MM um zwei Zähler höher und die Definition des HLA Favorabel Matches wurde um durchschnittlich 42,6 % seltener erfüllt. Um diesem schlechteren Matching vorzubeugen, wurden für die RA vor allem Empfänger Kandidaten mit geringem Anteil an präformierten Antikörpern gewählt, was sich durch den in der RA-Gruppe signifikant niedrigeren Anteil (hoch-)immunisierter Patienten bestätigte. Außerdem zeigte sich, dass innerhalb der RA-Gruppe am häufigsten die Serum-Anti-CMV-IgG-Hochrisiko-Konstellation „Spender positiv / Empfänger negativ“ (43,5 %) vorkam, während nach SA am häufigsten die Konstellation „Spender negativ / Empfänger negativ“ (29,1 %) mit deutlich geringerem Risiko einer Virusreaktivierung im immunsupprimierten Empfänger zu finden war (Abb. 3.1.3).



Anti-CMV-IgG: Anti-Cytomegalievirus-Immunglobulin G; RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; S: Spender; E: Empfänger; -: Anti-CMV-IgG negativ; +: Anti-CMV-IgG positiv; χ^2 -Test nach Pearson: p-Wert = 0,001

Abb. 3.1.3: Vergleich der Konstellation der Anti-CMV-IgG im Serum

Die Differenzierung der ursprünglichen Körperseite der empfangenen Nieren ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Trotz der signifikant schlechteren Ergebnisse der RA-Empfänger bezüglich CIT, immunologischem Matching oder Anti-CMV-IgG-Risikokonstellation, zeigten sich weder signifikant mehr Dialysen innerhalb der ersten 14 Tage nach NTX noch ein signifikant höherer Anteil an DGF, PNF oder BPR (Tab. 3.1.1). Deskriptiv konnten nach RA ein ELoT (von 5 PNF) sowie nach SA drei ELoT (von 15 PNF) abgegrenzt werden.

Obwohl die Nierenretentionsparameter SCr und eGFR sechs Monate nach NTX vergleichbar waren, zeigten sich nach einem Jahr ein im Mittel 0,30 mg/dl höheres SCr sowie eine im Mittel 6,7 ml/min/1,73m² niedrigere eGFR nach RA.

Letztlich waren sowohl die Ursachen eines Transplantatversagens als auch die Todesursachen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum zu 54 Fällen (20,1 %) eines Transplantatversagens. Weiterhin verstarben 45 der beobachteten Patienten (17,4 %), darunter 29 Fälle von DwFG (11,2 %) (Tab. 3.1.1).

Tab. 3.1.1: Vergleich der demographischen und klinischen Spender- und Empfängerdaten zwischen den zwei Patientenkohorten des GMHTP

Merkmal	Einheit	RA (n = 69)	SA (n = 189)	Test ⁺	p-Wert
Spender					
Alter	[a]	57,6 ± 14,8 {3 - 86}	52,3 ± 17,3 {1 - 85}	t	0,025
Geschlecht männlich	[%]	66,7	56,1	χ ²	0,126
Body Mass Index (BMI)	[kg/m ²]	27 [25; 29] {20 - 37}	26 [24; 29] {14 - 54}	U	0,068
Komorbiditäten					
Bekannte arterielle Hypertonie	[%]	66,7	41,3	χ ²	< 0,001
Bekannter Diabetes mellitus (DM)	[%]	17,4	13,2	χ ²	< 0,001
Bekannte/r Raucher/in	[%]	27,5	40,2	χ ²	0,172
Letztes Serumkreatinin (SCr)	[mg/dl]	1,21 ± 0,71 {0,21 - 4,24}	1,06 ± 0,63 {0,28 - 6,09}	t	0,106
Todesursache				χ ²	0,128
Intrakranial	[%]	76,8	64,0		
Trauma	[%]	13,0	16,9		
Sonstiges	[%]	10,0	19,0		
Expanded Criteria Donor*	[%]	62,3	45,5	χ ²	0,017
Empfänger					
Alter	[a]	59 [55; 63] {27 - 74}	56 [47; 65] {18 - 79}	U	0,028
Geschlecht männlich	[%]	75,4	69,3	χ ²	0,343
BMI	[kg/m ²]	25,4 ± 4,4 {18,3 - 36,4}	25,4 ± 5,0 {16,5 - 46,1}	t	0,782
Erfolgte Retransplantation	[%]	10,1	24,9	χ ²	0,010
End stage renal disease (ESRD)				χ ²	0,693
Glomerulonephritis	[%]	26,1	27,5		
DM	[%]	15,6	10,6		
Arterielle Hypertonie	[%]	11,6	11,1		
Sonstiges	[%]	46,7	50,8		
DM vor NTX				χ ²	0,276
Kein DM	[%]	75,4	79,9		
DM Typ I	[%]	0,0	2,6		
DM Typ II	[%]	21,7	16,4		
Steroid-induzierter DM	[%]	2,9	1,1		
DM nach NTX				χ ²	0,209
Kein DM	[%]	60,9	71,4		
DM nur nach NTX	[%]	14,5	8,5		
DM vor und nach NTX	[%]	24,6	20,1		
Wartezeit (ab Dialysebeginn)	[m]	62,4 ± 31,2 {13,0 - 135,0}	85,2 ± 40,8 {9,6 - 270,9}	t	< 0,001
Wartezeit (ab Listung)	[m]	34 [18; 64] {0 - 123}	42 [10; 78] {0 - 222}	U	0,600
Nierentransplantation (NTX)					
Kalte Ischämiezeit (CIT)*	[h]	15,1 ± 4,4 {4,8 - 23,9}	9,3 ± 4,3 {2,0 - 23,8}	t	< 0,001
Anzahl an HLA-Mismatches	[n]	5 [4; 5] {2 - 6}	3 [2; 4] {0 - 6}	U	< 0,001
HLA Favorable Match*	[%]	30,4	73,0	χ ²	< 0,001
Panel Reactive Antibodies (PRA)				χ ²	0,001
PRA < 6 % (transplantabel)	[%]	87,0	63,5		
≤ 6 % PRA < 85 % (immunisiert)	[%]	11,6	27,0		
PRA ≥ 85 % (hochimmunisiert)	[%]	1,4	9,5		
Cytomegalievirus (CMV) (Spender + / Empfänger -)	[%]	43,5	23,8	χ ²	0,002

Merkmal	Einheit	RA (n = 69)	SA (n = 189)	Test⁺	p-Wert
Ursprung transplantierte Niere				F	0,733
Links	[%]	49,3	51,9		
Rechts	[%]	47,8	46,6		
Beide Nieren	[%]	2,9	1,6		
Klinischer Verlauf					
Anzahl an Dialysen (erste 2 w)	[n]	1 [0; 3] {0 - 16}	0 [0; 3] {0 - 20}	U	0,929
Delayed Graft Function (DGF)*	[%]; n	48,4; 33	39,1; 74	χ^2	0,194
Primary Non-Function (PNF)*	[%]; n	7,2; 5	7,9; 15	χ^2	0,854
Biopsy Proven Rejection (BPR)*	[%]; n	24,6; 17	18,0; 34	χ^2	0,235
Nierenretentionsparameter					
SCr 6 m	[mg/dl]	1,99 ± 0,73 {0,9 - 4,6} (n = 63)	1,90 ± 0,82 {0,7 - 6,6} (n = 169)	t	0,452
(Patienten mit Follow-Up)					
eGFR 6 m	[ml/min/ 1,73m ²]	37 [27; 46] {14 - 88} (n = 62)	39 [29; 55] {9 - 110} (n = 167)	U	0,218
(Patienten mit Follow-Up)					
SCr 1 a	[mg/dl]	2,04 ± 0,89 {0,8 - 6,0} (n = 57)	1,74 ± 0,71 {0,6 - 5,6} (n = 155)	t	0,012
(Patienten mit Follow-Up)					
eGFR 1 a	[ml/min/ 1,73m ²]	40,0 ± 18,4 {10,8 - 105,0} (n = 53)	46,7 ± 18,9 {9,8 - 115,2} (n = 148)	t	0,027
(Patienten mit Follow-Up)					
Ursache Transplantatversagen		n = 18	n = 65	F	0,830
Immunologisch (Abstoßung)	[%]; n	27,8; 5	15,4; 10		
Rezidiv der ESRD / Infektion	[%]; n	22,2; 4	24,6; 16		
Chirurg. Komplikation / Trauma	[%]; n	5,6; 1	6,2; 4		
DwFG	[%]; n	33,3; 6	35,4; 23		
Sonstiges / unbekannt	[%]; n	11,1; 2	18,5; 12		
Todesursache		n = 12	n = 33	F	0,148
Infektion	[%]; n	58,3; 7	27,3; 9		
Kardiovaskulär	[%]; n	8,3; 1	15,2; 5		
Malignom	[%]; n	8,3; 1	3,0; 1		
Sonstiges / unbekannt	[%]; n	25,0; 3	54,5; 18		

[%] für metrische Variablen; Mittelwert ± Standardabweichung bei Normalverteilung; Median [Interquartilsabstand] bei fehlender Normalverteilung; {Minimum - Maximum} bei konstanten Merkmalen;

RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; DwFG: Death with Functioning Graft;

⁺Tests: t = t-Test; χ^2 = Chi-Quadrat-Test; U = Mann-Whitney-U-Test; F = exakter Test nach Fisher;

*: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4

Für die klinische Aussagekraft wurden die ORs verglichen. Es stellte sich heraus, dass sowohl das Risiko, ein ECD-Organ zu erhalten, als auch jenes für die virologisch kritische Anti-CMV-IgG-Konstellation „Spender positiv / Empfänger negativ“ bei RA-Nieren ca. doppelt so hoch war. Der Erhalt eines Organs mit erfüllttem HLA Favorable Match zeigte demgegenüber bei SA eine weitaus höhere Chance, was mit dem bereits beschriebenen deutlich schlechteren immunologischen Matching der RA einhergeht. Glücklicherweise konnten trotzdem keine signifikanten Risikoerhöhungen nach RA gegenüber SA für den Anteil an DGF, PNF oder BPR gezeigt werden (Tab. 3.1.2).

Tab. 3.1.2: Explorative Odds Ratios (OR) nominaler Merkmale		
Merkmal	OR (RA vs. SA)	95%-KI
Expanded Criteria Donor (ECD) *	1,981	[1,126 – 3,485]
HLA Favorable Match*	0,162	[0,088 – 0,296]
Anti-CMV-IgG Spender + / Empfänger -	2,462	[1,376 – 4,405]
Delayed Graft Function (DGF)*	0,683	[0,383 – 1,216]
Primary Non-Function (PNF)*	1,103	[0,385 – 3,159]
Biopsy Proven Rejection (BPR)*	1,490	[0,769 – 2,888]

RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; HLA: humanes Leukozytenantigen; Anti-CMV-IgG: Anti-Cytomegalievirus-Antikörper vom Typ Immunglobulin G im Serum;

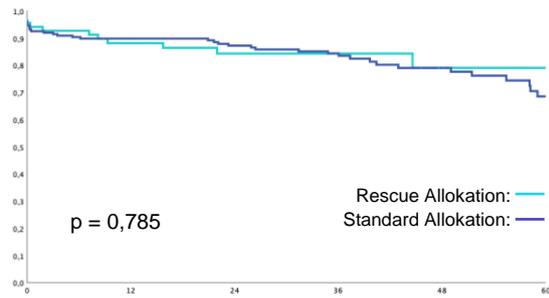
**: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4*

3.2 Vergleich der Überlebensdaten

3.2.1 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

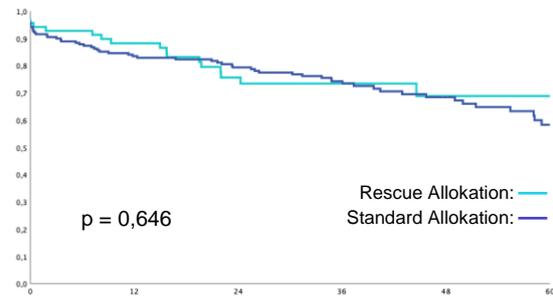
Sowohl das Transplantatüberleben exklusive oder inklusive Tod des Patienten als auch das Patientenüberleben sowie die Kurve der kumulativen Inzidenz von DwFG im Zeitraum von fünf Jahren nach NTX zeigten nicht signifikant unterschiedliche Verläufe und p-Werte. Damit konnte der primäre Endpunkt der Studie „vergleichbares Patienten- sowie Transplantatüberleben fünf Jahre nach Transplantation“ bestätigt werden (Abb. 3.2.1).

A: Transplantatüberleben exkl. Tod des Patienten



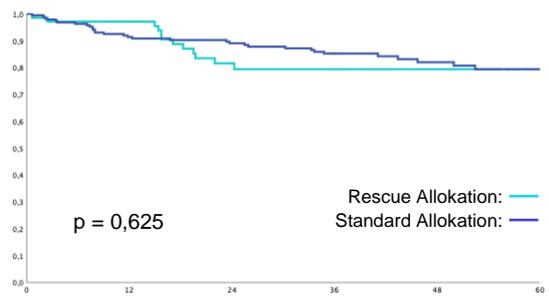
Monate	0	12	24	36	48	60
RA (n = 69)						
Patienten unter Risiko [n]	69	54	35	23	12	8
Überlebensraten [%]		88,2 ± 3,9	84,4 ± 4,6	84,4 ± 4,6	79,1 ± 6,7	79,1 ± 6,7
SA (n = 189)						
Patienten unter Risiko [n]	189	148	133	100	59	35
Überlebensraten [%]		89,9 ± 2,2	87,3 ± 2,5	84,4 ± 2,8	79,1 ± 3,5	68,6 ± 5,1

B: Transplantatüberleben inkl. Tod des Patienten



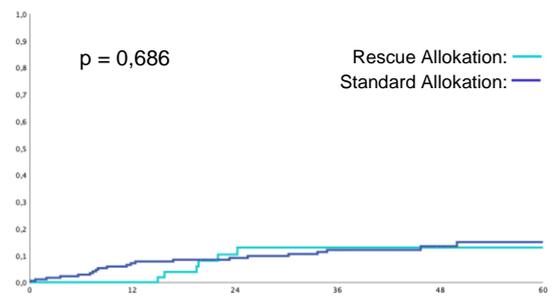
Monate	0	12	24	36	48	60
RA (n = 69)						
Patienten unter Risiko [n]	69	54	35	23	12	8
Überlebensraten [%]		88,2 ± 3,9	75,7 ± 5,5	73,4 ± 5,8	68,8 ± 7,0	68,8 ± 7,0
SA (n = 189)						
Patienten unter Risiko [n]	189	148	133	100	59	35
Überlebensraten [%]		83,5 ± 2,7	79,4 ± 3,0	74,2 ± 3,3	68,4 ± 3,8	58,3 ± 4,8

C: Patientienüberleben



Monate	0	12	24	36	48	60
RA (n = 69)						
Patienten unter Risiko [n]	69	60	39	26	13	9
Überlebensraten [%]		97,1 ± 2,0	81,6 ± 5,1	79,4 ± 5,4	79,4 ± 5,4	79,4 ± 5,4
SA (n = 189)						
Patienten unter Risiko [n]	189	162	149	115	67	42
Überlebensraten [%]		91,4 ± 2,1	89,0 ± 2,3	85,2 ± 2,7	82,0 ± 3,2	79,3 ± 3,6

D: Death with Functioning Graft (DwFG)



Monate	0	12	24	36	48	60
RA (n = 69)						
Patienten unter Risiko [n]	69	54	35	23	12	8
Kumulative Inzidenz			0,10 ± 0,04	0,13 ± 0,05	0,13 ± 0,05	0,13 ± 0,05
SA (n = 189)						
Patienten unter Risiko [n]	189	148	133	100	59	35
Kumulative Inzidenz		0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,03

Methode: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse; Gruppenvergleich: Log-Rank-Test

Abb. 3.2.1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Transplantatüberleben exklusive (A) oder inklusive (B) Tod des Patienten, von Patientenüberleben (C) sowie Kurve der kumulativen Inzidenz von DwFG (D) im Zeitraum von fünf Jahren

3.2.2 Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen

Die univariate Cox-Regressionsanalyse von Transplantatüberleben exklusive oder inklusive Tod des Patienten als auch von Patientenüberleben sowie DwFG zeigte keine signifikanten Unterschiede des HR zwischen den zwei Kohorten des MRI (Tab. 3.2.1).

Merkmal	HR (RA vs. SA)	95%-KI	p-Wert
Transplantatüberleben exkl. Tod des Patienten	1,093	0,575 – 2,078	0,787
Transplantatüberleben inkl. Tod des Patienten	1,130	0,669 – 1,907	0,648
Patientenüberleben	0,848	0,436 – 1,647	0,626
DwFG	1,205	0,489 – 2,970	0,686

HR: Hazard-Ratio; RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; DwFG: Death with Functioning Graft

Das Modell 1 (Empfänger) zur multivariaten Adjustierung des HRs zeigte, dass das Transplantatüberleben nicht durch die geprüften Empfängercharakteristika beeinflusst wurde. Es stellte sich heraus, dass im Modell 2 (NTX) ein höheres Spenderalter, eine längere CIT und das Vorhandensein einer DGF sowie einer BPR signifikante Risikofaktoren für das Transplantatüberleben allgemein darstellten, wodurch beim Transplantatüberleben inklusive Tod des Patienten sogar ein signifikanter Gruppenunterschied beschrieben werden konnte (Tab. 3.2.2 A, B).

Demgegenüber zeigten sich beim Patientenüberleben sowie DwFG in Modell 1 natürlich bedingt eine signifikant verminderte Überlebensrate der Empfänger bei höherem Empfängeralter. Das Vorhandensein eines DM ließ jedoch keinen statistischen Rückschluss auf ein kürzeres Überleben zu. Weiterhin konnten in Modell 2 eine längere Wartezeit ab Dialysebeginn sowie entweder ein nicht vorhandenes HLA Favorable Match (Patientenüberleben) oder eine längere CIT (DwFG) als signifikante Risikofaktoren für ein kürzeres Patientenüberleben dekuvriert werden. Der Gruppenunterschied des DwFG nahm dadurch einen signifikanten Wert an (Tab. 3.2.2 C, D).

A: Transplantatüberleben exklusive Tod des Patienten						
Merkmal	Modell 1			Modell 2		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Gruppe (RA vs. SA)	1,16	[0,61 – 2,23]	0,635	1,66	[0,75 – 3,67]	0,205
Empfängerdaten						
Geschlecht	0,95	[0,52 – 1,73]	0,874			
Alter ⁺ [a]	1,02	[0,99 – 1,04]	0,130			
NTX-Daten						
Spenderalter ⁺ [a]				1,03	[1,01 – 1,05]	0,002
HLA Favorable Match*				1,36	[0,73 – 2,51]	0,325
Kalte Ischämiezeit (CIT)** [min]				1,001	[1,00 – 1,002]	0,003
Delayed Graft Function (DGF)*				3,22	[2,38 – 4,38]	< 0,001
Biopsy Proven Rejection (BPR)*				2,49	[1,32 – 4,68]	0,005

B: Transplantatüberleben inklusive Tod des Patienten						
Merkmal	Modell 1			Modell 2		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Gruppe (RA vs. SA)	1,27	[0,75 – 2,14]	0,374	1,94	1,04 – 3,62	0,036
Empfängerdaten						
Geschlecht	0,88	[0,53 – 1,45]	0,622			
Alter ⁺ [a]	1,03	[1,01 – 1,06]	0,001			
NTX-Daten						
Spenderalter ⁺ [a]				1,02	[1,01 – 1,04]	0,001
HLA Favorable Match*				1,62	[0,99 – 2,63]	0,052
CIT** [min]				1,001	[1,00 – 1,002]	0,002
DGF*				2,42	[1,85 – 3,19]	< 0,001
BPR*				1,86	[1,10 – 3,16]	0,020
C: Patientenüberleben						
Merkmal	Modell 1			Modell 2		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Gruppe (RA vs. SA)	0,95	[0,49 – 1,87]	0,900	1,97	[0,89 – 4,35]	0,092
Empfängerdaten						
Geschlecht	0,88	[0,43 – 1,81]	0,730			
Alter ⁺ [a]	1,07	[1,04 – 1,11]	< 0,001			
Diabetes mellitus (DM) nach NTX	0,85	[0,29 – 2,47]	0,770			
DM vor und nach NTX	1,28	[0,66 – 2,48]	0,460			
NTX-Daten						
Spenderalter ⁺ [a]				1,01	[0,99 – 1,03]	0,111
Wartezeit (Dial.) ⁺ [m]				0,85	[0,76 – 0,95]	0,006
HLA Favorable Match*				2,10	[1,07 – 4,13]	0,030
CIT** [min]				1,00	[1,00 – 1,002]	0,138
DGF*				0,91	[0,63 – 1,30]	0,615
BPR*				0,79	[0,36 – 1,72]	0,553
D: Death with Functioning Graft (DwFG)						
Merkmal	Modell 1			Modell 2		
	HR	95%-KI	p-Wert	HR	95%-KI	p-Wert
Gruppe (RA vs. SA)	1,39	[0,55 – 3,47]	0,476	4,05	[1,37 – 11,90]	0,011
Empfängerdaten						
Geschlecht	0,77	[0,31 – 1,93]	0,587			
Alter ⁺ [a]	1,06	[1,01 – 1,11]	0,007			
Diabetes mellitus (DM) nach NTX	0,80	[0,18 – 3,58]	0,770			
DM vor und nach NTX	1,93	[0,86 – 4,33]	0,109			
NTX-Daten						
Spenderalter ⁺ [a]				1,01	[0,98 – 5,08]	0,527
Wartezeit (Dial.) ⁺ [m]				0,82	[0,72 – 0,94]	0,007
HLA Favorable Match*				2,22	[0,96 – 5,08]	0,060
CIT** [min]				1,001	[1,000 – 1,003]	0,032
DGF*				0,51	[0,24 – 1,06]	0,074
BPR*				0,63	[0,21 – 1,88]	0,409

HR: Hazard-Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; NTX: Nierentransplantation;

⁺kontinuierliche Variablen; *: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4

3.2.3 Explorative Überlebenszeitanalysen

Sowohl ein Spender- als auch ein Empfängeralter von über 64 Jahren stellten in beiden Gruppen einen negativen Einflussfaktor für Transplantat- und Patientenüberleben dar. Für das Transplantatüberleben (ex- und inklusive Tod des Patienten) konnte die Erfüllung des ECD-Status ebenfalls nach SA und RA als negativ beeinflussend detektiert werden.

Interessanterweise bedeutete eine ausbleibende Erfüllung der HLA Favorable Match-Definition in allen vier Überlebensmodalitäten nur innerhalb der SA-Gruppe ein signifikant schlechteres Überleben.

Beim Patientenüberleben zeigte sich, dass sowohl die Empfänger eines Organs eines weiblichen Spenders als auch die männlichen Empfänger der RA-Kohorte früher verstarben. Innerhalb der anderen drei Überlebensmodalitäten stellte das Geschlecht keinen signifikanten Risikofaktor dar. Eine BPR konnte nur für das Transplantatüberleben exklusive Tod des Patienten und auch nur für die RA-Gruppe als negativer Risikofaktor identifiziert werden. Ebenfalls nur nach RA als signifikanter Faktor zu deuten, war eine CIT von > 18 Stunden im Hinblick auf Transplantatüberleben inklusive Tod des Patienten und DwFG (Tab. 3.2.3).

Hervorzuheben ist außerdem, dass Komorbiditäten oder Todesursache der Spender, Körperseite der entnommenen Niere, Anzahl erfolgter Retransplantationen oder Auftreten von DGF in beiden Kohorten keinen signifikanten Risikofaktor für die vier Überlebensmodalitäten darstellten.

Tab. 3.2.3: Statistisch signifikante explorative Kaplan-Meier-Überlebensanalysen bei Betrachtung verschiedener Merkmalsausprägungen

Merkmalsausprägung	vs.	p-Wert RA (n = 69)	p-Wert SA (n = 189)	
Transplantatüberleben exkl. Tod des Patienten				
Spenderalter [a]	> 64	< 40	0,058	0,002
		40 – 64	0,203	0,155
Expanded Criteria Donor (ECD)*	Erfüllt	Nicht erfüllt	0,016	0,025
HLA Favorable Match*	Unfavorable	Favorable	0,319	0,002
Biopsy Proven Rejection (BPR)*	Nachgewiesen	Nicht nachgewiesen	0,042	0,058
Transplantatüberleben inkl. Tod des Patienten				
Spenderalter [a]	> 64	< 40	0,046	< 0,001
		40 – 64	0,668	0,004
ECD*	Erfüllt	Nicht erfüllt	0,023	0,004
Empfängeralter [a]	> 64	< 40	0,241	0,006
		40 – 64	0,046	< 0,001
HLA Favorable Match*	Unfavorable	Favorable	0,488	< 0,001
Kalte Ischämiezeit (CIT)* [h]	> 18 h	< 10	0,027	0,181
		10 – 18	0,352	0,126
Patientenüberleben				
Spenderalter [a]	> 64	< 40	0,210	0,011
		40 – 64	0,892	< 0,001
Spendergeschlecht	Weiblich	Männlich	0,012	0,187
ECD*	Erfüllt	Nicht erfüllt	0,094	0,036
Empfängeralter [a]	> 64	< 40	0,269	0,002
		40 – 64	0,005	< 0,001
Empfängergeschlecht	Männlich	Weiblich	0,027	0,910
HLA Favorable Match*	Unfavorable	Favorable	0,854	< 0,001

Merkmal	Merkmalsausprägung mit signifikant kürzerem Überleben	vs.	p-Wert RA (n = 69)	p-Wert SA (n = 189)
DwFG				
Spenderalter [a]	> 64	< 40	0,521	0,080
		40 – 64	0,288	0,003
Empfängeralter [a]	> 64	< 40	0,502	0,009
		40 – 64	0,308	< 0,001
CIT* [h]	> 18	< 10	0,095	0,254
		10 – 18	0,010	0,215
HLA Favorable Match*	Unfavorable	Favorable	0,835	0,005

Vergleich Überlebensraten: Log-Rank Test; RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; DwFG: Death with Functioning Graft;

*: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4

3.3 Ergebnisse der Nullbiopsien

Insgesamt konnten die Nullbiopsien von 188 NTX, darunter 52 Biopsien nach RA (75,4 %) und 136 Biopsien nach SA (72,0 %), ausgewertet werden.

3.3.1 Akute und chronische Transplantatschäden

Die Auswertung der Biopsien kann in akute (ATI-Score) sowie chronische Transplantatschäden (Anteil an Glomerulosklerose, Grad an IFTA oder Arteriosklerose) eingeteilt werden. Beim Vergleich des akuten Transplantatschadens nach Reperfusion konnte ein signifikant höherer Anteil an Nieren mit einem ATI-Score von > 50 % nach RA gezeigt werden. Ebenfalls zeigten die Maßzahlen des chronischen Transplantatschadens innerhalb der RA-Nullbiopsien signifikant schlechtere Ergebnisse. Vor allem die Niedrig-Risiko-Scores, also IFTA 0 % oder Arteriosklerosegrad 1, kamen innerhalb der SA-Nullbiopsien signifikant häufiger vor (Tab. 3.3.1).

3.3.2 Explorative lineare Korrelationen der Ergebnisse der Nullbiopsien

Das Alter der Spender korrelierte nach SA sowohl mit dem Anteil an Glomerulosklerose sowie dem Grad an IFTA oder an Arteriosklerose schwach linear. Die Höhe des letzten SCr des Spenders zeigte nur nach SA und nur verglichen mit dem Anteil an Glomerulosklerose einen sehr schwachen linearen Zusammenhang ($s = 0,184$).

Nach RA konnte eine moderate Korrelation zwischen Spenderalter und Glomeruloskleroseanteil gezeigt werden ($s = 0,404$) (Tab. 3.3.2). Außerdem korrelierte die Dauer der CIT innerhalb der vier bestimmten Merkmale der Nullbiopsien nie signifikant linear, was aufgrund der bereits häufig beschriebenen Zusammenhänge [Debout, Foucher et al. (2014)] hier vermutlich auf die kleine Fallzahl zurückzuführen ist.

Tab. 3.3.1: Vergleich der Ergebnisse der Nullbiopsien⁺ zwischen den zwei Patientenkohorten des GMHTP

Merkmal	Einheit	RA (n = 52/69)	SA (n = 136/189)	Test	p-Wert
Akuter Reperfusionsschaden					
Acute Tubular Injury (ATI)-Score* > 50 %	[%]	94,2	80,9	F	0,024
Chronische Transplantatschäden					
Glomerulosklerose*	[%]	9 [0; 25] {0 - 67}	0 [0; 13] {0 - 50}	U	0,004
Interst. Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA)*				F	0,007
IFTA = 0 %	[%]	36,5	63,0		
0 % < IFTA ≤ 5 %	[%]	36,5	24,4		
5 % < IFTA ≤ 10 %	[%]	13,5	5,9		
IFTA > 10 %	[%]	13,5	6,7		
Grad an Arteriosklerose*				χ ²	0,039
1	[%]	31,3	49,2		
2	[%]	22,9	24,2		
3	[%]	31,3	13,7		
4	[%]	14,6	12,9		

[%] für metrische Variablen; Median [Interquartilsabstand] bei fehlender Normalverteilung; {Minimum - Maximum} bei konstanten Merkmalen;

RA: Rescue-Allokation; SA: Standard-Allokation;

⁺Nullbiopsien: Intraoperative, routinemäßig 10 Minuten nach Reperfusion entnommene Feinnadelbiopsien (18 Gauge) der transplantierten Nieren;

*: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4

Tab. 3.3.2: Statistisch signifikante explorative bivariate lineare Korrelationen der chronischen Transplantatschäden in den Nullbiopsien⁺

Merkmal 1	Merkmal 2	RA (n = 52/69)		SA (n = 136/189)	
		s [°]	p-Wert	s [°]	p-Wert
Chronische Transplantatschäden					
Anteil an Glomerulosklerose*	- Spenderalter	0,404	0,003	0,331	< 0,001
	- letztes Spender-SCr	-0,252	0,074	0,184	0,034
Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA)*	- Spenderalter	0,252	0,072	0,313	< 0,001
	- Spenderalter	0,168	0,255	0,331	< 0,001

RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; SCr: Serumkreatinin;

⁺Nullbiopsien: Intraoperative, routinemäßig 10 Minuten nach Reperfusion entnommene Feinnadelbiopsien (18 Gauge) der transplantierten Nieren;

°: s = Spearman-Koeffizient; *: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4

3.4 Internationaler Vier-Gruppen-Vergleich mit Eurotransplant

3.4.1 Vergleich der demographischen Ausgangsdaten

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen des MRI mit den Kontrollkohorten von ET wurden die demographischen Daten gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass zwischen beiden RA- sowie beiden SA-Gruppen keine signifikanten Unterschiede beim Altersdurchschnitt der Spender oder Empfänger bestanden. Im Hinblick auf das Geschlecht konnte nur ein signifikant höherer Anteil an männlichen Empfängern nach RA am MRI dekuvriert werden. Die restliche Geschlechtsverteilung war trotz eines durchgehend leicht höheren Männeranteils vergleichbar.

Zwischen beiden SA-Kohorten konnten weitere signifikante Unterschiede gefunden werden: am MRI ein höherer Anteil an erfolgten Retransplantationen ($\Delta = 22,1\%$), eine längere Wartezeit ab Dialysebeginn ($\Delta = 2,0$ Jahre) sowie eine kürzere CIT ($\Delta = 3,6$ Stunden).

Daneben war in beiden Gruppen des MRI die Erfüllung des HLA Favorable Matches signifikant seltener und es wurden deutlich mehr HLA-MM gezählt. Trotzdem zeigte der Anteil an PNF zwischen beiden betrachteten Gruppenpaaren keinen signifikanten Unterschied (Tab. 3.4.1).

Tab. 3.4.1 Vergleich der demographischen Charakteristik, GMHTP vs. ET								
Merkmal	Einheit	RA (n = 69)	ET-RA (n = 2.159)	p-Wert RA vs. ET-RA	SA (n = 189)	ET-SA (n = 20.605)	p-Wert SA vs. ET-SA	Test
Spender								
Alter	[a]	57,6 ± 14,8 {2 - 86}	58,1 ± 17,5 {0 - 95}	1,000	52,3 ± 17,3 {1 - 85}	53,3 ± 15,3 {0 - 89}	1,000	A, P
Geschlecht männlich	[%]	66,7	56,3	0,086	56,1	53,3	0,441	χ^2
Empfänger								
Alter	[a]	58,3 ± 8,7 {27 - 74}	57,9 ± 10,5 {18 - 82}	1,000	54,1 ± 12,8 {18 - 79}	54,7 ± 12,9 {18 - 85}	1,000	A, P
Geschlecht männlich	[%]	75,4	60,8	0,014	69,3	63,3	0,089	χ^2
Erfolgte Retransplantation	[%]	10,1	8,1	0,530	24,9	2,8	< 0,001	χ^2
Wartezeit (ab Dialysebeginn)	[a]	5,2 ± 2,6 {1,1 - 11,3}	4,9 ± 3,0 {0,0 - 16,0}	1,000	7,1 ± 3,4 {0,8 - 22,6}	5,1 ± 3,3 {0,0 - 31,8}	< 0,001	A, P
Anzahl an HLA Mismatches	[n]	4,6 ± 1,0 {2 - 6}	3,5 ± 1,2 {0 - 6}	< 0,001	3,2 ± 1,5 {0 - 6}	2,5 ± 1,4 {0 - 6}	< 0,001	A, P
HLA Favorable Match*	[%]	30,4	63,9	< 0,001	73,0	84,7	< 0,001	χ^2
Kalte Ischämiezeit (CIT)*	[h]	15,1 ± 4,4 {4,8 - 23,9}	16,3 ± 5,6 {0,0 - 48,0}	0,270	9,3 ± 4,3 {2,0 - 23,8}	12,9 ± 4,9 {0,0 - 94,0}	< 0,001	A, P
Anteil PNF* an allen NTX	[%]	7,2	6,6	0,804	7,9	6,1	0,282	χ^2

A: ANOVA; P: Post-Hoc Test inklusive Bonferroni-Korrektur; χ^2 : Chi-Quadrat Test; {Minimum - Maximum} bei konstanten Merkmalen;

RA: Fallgruppe Rescue Allokation GMHTP; SA: Kontrollgruppe Standard Allokation GMHTP; ET-RA: Kontrollgruppe Eurotransplant-Rescue Allokation; ET-SA: Kontrollgruppe Eurotransplant-Standard Allokation; PNF: Primary Non-Function; NTX: Nierentransplantation;

*: Definition / Berechnung siehe Kap. 2.4

3.4.2 Vergleich der Überlebensraten

Der Vergleich der vier Überlebensmodalitäten mit den Daten von ET zeigte, dass die RA-Gruppen von MRI vs. ET stets vergleichbare Überlebensraten der Transplantate oder Patienten lieferte. Allerdings muss festgehalten werden, dass nach SA das Transplantatüberleben inklusive Tod des Patienten sowie das DwFG am MRI signifikant schlechter waren (Tab. 3.4.2).

Merkmal	RA	SA	ET-RA (n = 1.749)	ET-SA (n = 16.037)	p-Wert RA vs. ET- RA	p-Wert SA vs. ET- SA
Transplantatüberleben exkl. Tod des Patienten	79,1 ± 6,7	68,6 ± 5,1	70,4 ± 1,5	73,2 ± 0,4	0,530	0,732
Transplantatüberleben inkl. Tod des Patienten	68,8 ± 7,0	58,3 ± 4,8	65,1 ± 1,6	68,0 ± 0,5	0,907	0,014
Patientenüberleben	79,4 ± 5,4	79,3 ± 3,6	80,5 ± 1,3	80,2 ± 0,4	0,342	0,563
DwFG	87,0 ± 5,0	85,0 ± 3,2	92,4 ± 1,0	92,9 ± 0,3	0,109	< 0,001

*Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier; Vergleich der Überlebensraten: Log-Rank Test;
RA: Fallgruppe Rescue Allokation GMHTP; SA: Kontrollgruppe Standard Allokation GMHTP; ET-RA: Kontrollgruppe Eurotransplant-Rescue Allokation; ET-SA: Kontrollgruppe Eurotransplant-Standard Allokation; DwFG: Death with Functioning Graft*

4 Diskussion

Aufgrund des bereits beschriebenen, durchgehend bestehenden Organmangels sind die verantwortlichen Transplantationsmediziner seit Jahren dazu gezwungen, den Organpool nach Möglichkeit zu erweitern. Neben einer ET-weit gestiegenen Anzahl an NTX nach Lebendspende (2010: 1.268 NTX nach Lebendspende, 2018: 1.328 NTX nach Lebendspende [ET Statistics Report Library (2020)]) scheint hierfür auch die Ausweitung des Organpools durch als „marginal“ deklarierte, postmortal gespendete Nieren eine weitere Möglichkeit zu sein. Vor allem nach ersten vergleichbaren Ergebnissen solcher Nieren für nicht-immunisierte Empfänger mit kardiovaskulären Risikofaktoren und einem Lebensalter von > 40 Jahren [Merion, Ashby et al. (2005)] stieg die Rate an NTX nach RA ET-weit an [ET Annual Report 2018 (2019); ET Statistics Report Library (2020)].

Allerdings zeigen sich durch die starke Variabilität der Organqualität sowie die große Heterogenität der Vorschädigungen von RA-Nieren bei dieser Organpoolerweiterung deutliche Schwierigkeiten. Denn auch wenn neben der ECD-Definition weitere, die Transplantatfunktion negativ beeinträchtigende Faktoren, wie bspw. nachgewiesener DM beim Spender, fortgeschrittene CIT oder hoher Arteriosklerosegrad der Nierenarterie, bekannt sind [Nyberg, Matas et al. (2001)], gibt es keine weitreichende klare Kriteriencharakteristik. Um die Entscheidung objektivieren zu können, wurden am MRI nur RA-Nierenangebote angenommen, welche nicht die 2010 etablierten, zentrumsinternen Kriterien zur Ablehnung von Nierenangeboten nach RA (Tab. 1.6.1) erfüllten. So sollte das höchste Gut einer jeden Transplantation, nämlich die maximale Sicherheit des Empfängers im Hinblick auf Morbidität, Mortalität, PNF sowie Langzeittransplantatüberleben, angestrebt werden.

4.1 Demographische Daten der Transplantation nach Rescue Allokation

26,7 % der eingeschlossenen NTX wurden nach RA durchgeführt. Dies ist, verglichen mit dem ET-weiten Durchschnitt von 9,1 % von 2010 bis 2018 (durchschnittlich 331,3 NTX nach RA pro Jahr) [ET Annual Report 2018 (2019); ET Statistics Report Library (2020)] oder anderen deutschen Zentren (bspw. Transplantationszentrum Köln: 12 % der NTX nach RA [Wahba, Suwelack et al. (2017)]), ein relativ hoher Anteil. Aufgrund der dabei hohen Rate an CCO-NTX von 88,4 % ist davon auszugehen, dass die strukturierte, disziplinierte und durch die schematisierten Ablehnungskriterien (Tab. 1.6.1) vereinfachte Annahmepolicy des MRI ausgesprochen schnell und gut funktioniert.

Dennoch konnten 91,5 % der von ET über die RA angebotenen Nieren wegen einer Erfüllung der zentrumsinternen Ablehnungskriterien nicht angenommen werden, obwohl in Gesamt-ET zwischen 2006 und 2007 54,3 % der RA-Nieren transplantiert wurden [Vinkers, Smits et al. (2009)]. Dies ist auf die explizite Selektion von vermeintlich besseren Transplantaten mit mutmaßlich höherer Sicherheit im Transplantatüberleben zurückzuführen. Leider konnten trotz ausführlicher Recherche keine aktuelleren, ET-weiten Vergleichsdaten ermittelt werden, weshalb die Nebeneinanderstellung zeitlich nicht übereinstimmt, die Tendenzen jedoch entsprechend wiedergibt.

Bei Betrachtung der RA-Organe fällt allerdings trotzdem auf, dass die Spender dieser älter waren, häufiger an DM oder arterieller Hypertonie litten sowie die ECD-Definition öfter erfüllten (Tab. 3.1.1; Tab. 3.1.2). Da jene mitunter zu den bekanntesten Kriterien von „Marginalität“ zählen (Kap. 1.4.1), werden also am GMHTP nicht diejenigen Organe aus der RA „herausgefischt“, welche formell gar keine RA-Nierenangebote sind, sondern es wird ein Kompromiss von nur bestimmten, klar definierten Faktoren eingegangen. Da alle „Marginalitätskriterien“ den Entscheidungsprozess zur Annahme oder Ablehnung von RA-Organangeboten insgesamt ET-weit deutlich erschweren [Farid, Aldouri et al. (2009)], spricht die hohe Rate an RA-NTX mit ihren gegenüber SA vergleichbaren Fünf-Jahres-Ergebnissen am GMHTP für den genau passenden Annahmeprozess.

Eine US-amerikanische Studie zeigte, dass nur das Spenderalter signifikant das Patientenüberleben beeinflusste. Hier stieg die Fünf-Jahres-Mortalität des Empfängers um 5 % pro zusätzlicher Lebensdekade des Spenders an [Ojo, Hanson et al. (2001)]. In einer anderen Analyse wurde das durchschnittliche Spenderalter von verworfenen Nieren mit 67 Lebensjahren bestimmt [Callaghan, Harper et al. (2014)]. Verglichen damit ist das mittlere Alter der angenommenen RA-Nieren am GMHTP von 57,6 Jahren deutlich niedriger (Tab. 3.1.1), was als erste mögliche Erklärung für die vergleichbar guten Ergebnisse angenommen werden kann.

Eine ebenfalls bereits beschriebene Verteilung der Todesursache der Spender mit bei „marginalen Nieren“ vorherrschend cerebrovaskulären Ereignissen sowie bei idealen Nieren meistens Kopftumoren [Ojo, Hanson et al. (2001)] konnte aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Studie nicht signifikant bestätigt werden, ließ aber ähnliche Tendenzen erahnen (Tab. 9.1.1). So geht dieses Kriterium auch in die ECD-Definition mit ein (50-59 Lebensjahre mit cerebrovaskulärer Todesursache plus ein weiteres Kriterium), spielt aber bei der GMHTP-Annahmepolitik (noch) keine Rolle.

Für die signifikant älteren RA-Empfänger, welche durch den großen Anteil an CCO (88,4 %) überwiegend von der zentrumsinternen Dringlichkeitsliste ausgewählt wurden, konnte das Ziel einer starken Minimierung der Wartezeit erreicht werden. Durch die RA wurde diesen Empfänger Kandidaten eine NTX mit statistisch gesehen höherer Lebenserwartung sowie Freiheit von der Dialyse und dadurch besserer Lebensqualität ermöglicht [Bundesärztekammer (2013); Ojo, Hanson et al. (2001); Wolfe, Ashby et al. (1999)], bevor diese aufgrund von gesundheitlichen Gründen nicht mehr möglich gewesen wäre. Hiermit bestätigte sich die bereits empfohlene Herangehensweise und Entscheidung für die Wahl multimorbider Empfänger Kandidaten für die RA [Laging, Kal-van Gestel et al. (2016)].

Verglichen mit dem Anteil der über fünf Jahre Wartenden in Deutschland von 41,0 % (2010-2018) [ET Statistics Report Library (2020)] zeigt sich dennoch, dass dieser am MRI weitaus höher mit nach SA 72,5 % (n = 137) und nach RA noch immer bei 46,4 % (n = 32) lag. Da die Reduktion der Wartezeit der am stärksten modifizierbare Risikofaktor der NTX mit positiver Auswirkung auf sowohl Transplantat- als auch Patientenüberleben ist [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)], muss diese somit auch in Zukunft noch immer weiter angestrebt werden. Zusätzlich zeigten weitere Berechnungen, dass, da Morbidität und Mortalität mit jedem Jahr an der Dialyse ansteigen, die Transplantation einer ECD-Niere mit all ihren „Risiken“ rechnerisch nach 3,5 Jahren Wartezeit vollständig gerechtfertigt ist [Merion, Ashby et al. (2005)]. Bei nach SA durchschnittlich 7,1 sowie nach RA im Mittel 5,2 Jahren Wartezeit (Tab. 3.1.1), spricht dies stark für die weitere Steigerung von NTX nach RA.

Das zentrumsinterne RA-Kriterium einer CIT von unter 20 Stunden konnte mit durchschnittlich 15,1 Stunden wie erwartet eingehalten werden, wobei trotzdem eine um im Mittel 5,8 Stunden längere Zeit gegenüber SA beobachtet wurde. Auch die britische RA (Fast Track Kidney Allocation Scheme) zeigte mit 16,1 Stunden eine ähnlich lange CIT [White, Roberts et al. (2015)]. Diese Problematik beruht höchstwahrscheinlich auf dem Ablauf der RA. Denn um überhaupt in diese Allokation zu gelangen, muss eine gespendete Niere bei ET von mindestens fünf Zentren abgelehnt worden sein oder es muss bereits aus logistisch-organisatorischen Gründen ein Organverlust drohen [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 3 (2016); Vinkers, Smits et al. (2009)] (Kap. 1.4.3). Um die CIT zu verkürzen, können also nicht die Transplantationsbeauftragten verantwortlich gemacht werden, sondern es bedarf eines Umdenkens in der Planung, des Ablaufs sowie der Umsetzung der RA.

In vorliegender Studie zeigten sich womöglich durch die lange CIT bei RA negative Auswirkungen auf die Ergebnisse der Nullbiopsien (Tab. 3.3.1), das Transplantatüberleben sowie das DwFG (Tab. 3.2.2; Tab. 3.2.3). Denn erst kürzlich konnte ein linearer Zusammenhang zwischen ansteigender CIT und dem Risiko für Transplantatversagen (HR pro zusätzlicher Stunde CIT: 1,013) sowie dem Risiko für Patiententod (HR pro zusätzlicher Stunde CIT: 1,018) beschrieben werden [Debout, Foucher et al. (2014)]. Womöglich durch die Begrenzung der CIT auf höchstens 20 Stunden (durch eine manuelle Abschätzung zum Zeitpunkt des Angebots mit Angebotsablehnung bei mutmaßlicher Überschreitung diesen Limits) konnte noch stärkeren negativen Effekten vorgebeugt werden.

Dank der strikten Annahmestrategie zeigten sich trotz der „marginalen“ Spender- sowie unvorteilhaften Empfängercharakteristik bei RA keine erhöhten Raten an bzw. Risiken für Dialysen, DGF, PNF oder BPR (Tab. 3.1.1; Tab. 3.1.2). Der Anteil an DGF von 48,4 % nach RA war mit bereits beschriebenen Werten vergleichbar und trotz des Einschlusses von Borderline-Veränderungen konnte sogar eine deutlich niedrigere Rate an BPR von 24,6 % statt 36,3 % vermerkt werden [Wahba, Suwelack et al. (2017)].

Bekannt ist, dass das Risiko für die Entstehung einer DGF stark mit einerseits der Qualität der postmortal gespendeten Niere (Risikofaktoren: erhöhtes Spenderalter, erhöhtes SCr sowie verlängerte CIT) sowie andererseits mit der Empfängercharakteristik (Risikofaktoren: präemptive Dialysen, Alter > 35 Jahre, männliches Geschlecht, lange Wartezeit oder erfolgte Immunsensibilisierungen mit PRA-Erhöhung) korreliert [Giral, Bertola et al. (2007); Koning, Ploeg et al. (1997); McLaren, Jassem et al. (1999)]. Da viele dieser Faktoren nach RA häufiger erfüllt wurden und Berechnungen zeigten, dass pro sechs Stunden längerer CIT ein Anstieg des DGF-Risikos um 23 % einhergeht [Ojo, Wolfe et al. (1997)], ist anzunehmen, dass durch die strikte Ablehnung von RA-Organangeboten mit einer zu erwartenden CIT von über 20 Stunden die vergleichbaren DGF-Raten erzielt werden konnten. Dazu könnten ebenfalls die Wahl von Empfängern mit möglichst geringer Retransplantationsrate sowie die starke Verkürzung der Wartezeit beigetragen haben [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)]. So konnte dem bei Vorhandensein einer DGF bereits beschriebenen, beachtlichen Kostenanstieg, zurückzuführen auf verlängerte stationäre Aufenthalte, vorgebeugt werden [Hernandez, Rufino et al. (2008)]. Zusätzlich wurde dadurch das bei DGF bekannte, höhere Risiko für akute Abstoßungsreaktionen, schlechtere Transplantatfunktion ein Jahr nach NTX sowie niedrigeres Langzeittransplantatüberleben minimiert [Hernandez, Rufino et al. (2008); Koning, Ploeg et al. (1997); McLaren, Jassem et al. (1999); Ojo, Wolfe et al. (1997)].

4.2 Diskussion der Überlebensraten nach Rescue Allokation

Der primäre Endpunkt der Studie, ein nach RA „vergleichbares Patienten- sowie Transplantatüberleben fünf Jahre nach Transplantation“, konnte in allen vier Überlebensmodalitäten sowohl mithilfe der Kaplan-Meier-Methode als auch durch Durchführung der Cox-Regressionsanalysen bestätigt werden (Abb. 3.2.1, Tab. 3.2.1, Tab. 3.2.2 A, C).

So ist aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse anzunehmen, dass der Allokationsmodus als univariater Prädiktor keine ausreichende negative Beeinflussung des Transplantat- oder Patientenüberlebens mit nicht erhöhtem, geschätztem Risiko für weder Transplantatversagen noch Patiententod hat (Tab. 3.2.1). Dieses Ergebnis ist äußerst bemerkenswert, da aufgrund der offensichtlichen „Marginalität“ der Nierenqualität bei RA, zu erkennen an den bereits beschriebenen deutlich schlechteren Ausgangsparametern der Spender- und Empfängercharakteristik, der längeren CIT sowie den höhergradigen Schäden in den Nierenbiopsien (Tab. 3.1.1, Tab. 3.3.1), niedrigere Transplantat- und Patientenüberlebensraten erwartet hätten werden können.

4.2.1 Transplantatüberleben und –funktion nach Rescue Allokation

Es stellte sich heraus, dass für das Transplantatüberleben unabhängig vom Allokationsmodus ein höheres Spenderalter, eine erfüllte ECD-Definition, eine längere CIT sowie eine höhere Rate an DGF oder BPR negative Einflussfaktoren waren (Tab. 3.2.2 A, B; Tab. 3.2.3). Zusätzlich bewirkte ein ausbleibendes HLA Favorable Matching ein schlechteres SA-Transplantatüberleben (Tab. 3.2.3). Dies spiegelt insgesamt die bereits beschriebenen Risikofaktoren für ein früheres Transplantatversagen wider [Clayton, McDonald et al. (2019); Fonseca, Teixeira et al. (2015); Port, Bragg-Gresham et al. (2002); Yacoub, Nadkarni et al. (2018)]. Dass das deutlich schlechtere HLA-Matching bei RA keine signifikanten Auswirkungen zeigte, könnte an der niedrigen Fallzahl dieser Kohorte liegen. Denn es wurden deutlich mehr HLA-MM und um über 40 % seltener ein HLA Favorable Match beobachtet (Tab. 3.1.1).

Verglichen mit bisher veröffentlichten Studien konnte in dieser Arbeit nicht nur ein gegenüber SA-Nieren vergleichbares Transplantatüberleben der RA-Organe gezeigt werden [Callaghan, Harper et al. (2014)], sondern es wurden sogar bessere Überlebensraten erzielt [Wahba, Teschner et al. (2011); Wahba, Suwelack et al. (2017)]. Da demonstriert werden konnte, dass die lange Wartezeit der wichtigste modifizierbare Risikofaktor für schlechteres Transplantatüberleben ist [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)], könnten am GMHTP vor allem die starke Reduktion dieser Zeit an der Dialyse sowie geringere Raten an Empfängern mit Retransplantationen und (hoch-) immunisiertem PRA-Status (Tab. 3.1.1) oder der Ausschluss eines Altersunterschieds von über 20 Jahren (Tab. 1.6.1) zum längeren Erhalt der Transplanta-te geführt haben. Die Annahme und Transplantation von RA-Nieren kann also auf Basis des zentrumsinternen Kriterienkatalogs sowie akkurater Empfänger Auswahl besten Gewissens fortgeführt werden. In Zukunft könnte eine bessere Validierung des immunologischen Matchings dies zusätzlich verbessern.

Trotz des vergleichbaren Transplantatüberlebens nach fünf Jahren, zeigten die Nierenretentionsparameter nach einem Jahr nach RA-NTX signifikant schlechtere Werte (Tab. 3.1.1). Dies könnte unter anderem auf die häufiger erfüllte ECD-Definition zurückzuführen sein, was bereits in anderen Studien als Risikofaktor für schlechtere Nierenretentionsparameter beschrieben wurde [Fraser, Rajasundaram et al. (2010); Ko, Kim et al. (2018)]. Trotzdem zeigten sich auch dort ebenfalls ein vergleichbarer Anteil postoperativer Komplikationen sowie ein vergleichbares Langzeittransplantatüberleben [Fraser, Rajasundaram et al. (2010); Ko, Kim et al. (2018); Palkoci, Vojtko et al. (2018)]. Berücksichtigt man den bestehenden Organmangel mit seinen hohen Wartezeiten in Deutschland [ET Statistics Report Library (2020)] sowie die nach Dringlichkeit durchgeführten NTX nach CCO am MRI, scheint ein erhöhtes SCr ein Jahr nach NTX absolut vertretbar. Möglicherweise könnten ein besseres immunologisches Matching sowie eine noch stärkere Begrenzung der maximalen CIT in Zukunft schlechteren Nierenretentionsparametern weiter vorbeugen.

4.2.2 Patientenüberleben nach Rescue Allokation

Die Vergleichbarkeit der Überlebenszeit der Patienten nach ECD-NTX konnte in früheren Studien bereits gezeigt werden [Ko, Kim et al. (2018)]. Dennoch liegt die Fünf-Jahres-Patientenüberlebensrate nach RA-NTX am GMHTP (79,4 %) noch etwas höher als bereits beschriebene Ergebnisse [Metzger, Delmonico et al. (2003); Palkoci, Vojtko et al. (2018); Querard, Le Borgne et al. (2018)], was letzte Bedenken im Hinblick auf das Risiko der Transplantation von RA-Nieren beseitigen könnte. Aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl von DwFG muss das die RA favorisierende HR allerdings kritisch betrachtet werden (Tab. 3.2.2 D).

Als Risikofaktoren für ein kürzeres Patientenüberleben konnten ein höheres Alter oder weibliches Geschlecht des Spenders (Tab. 3.2.3) mit Maskierung einer geringeren Nierenfunktion durch eine durchschnittlich niedrigere Muskelmasse der Spenderinnen bestimmt werden [Gaber, Moore et al. (1995)]. Auch führten ein höheres Empfängeralter (natürlich bedingt), eine längere Wartezeit, ein nicht vorhandenes HLA Favorable Match sowie eine längere CIT unabhängig vom Allokationsmodus signifikant schneller zum Tod (Tab. 3.2.2 C, D). Aufgrund der natürlichen Mechanismen (höheres Alter mit steigender Multimorbidität bei verlängerter Wartezeit [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)] oder erhöhter Rate an DGF bei verlängerter CIT mit dadurch vermehrt Transplantatversagen und Rückkehr an die Dialyse [Debout, Foucher et al. (2014)]) ist dies gut nachvollziehbar. Auch wenn das Vorhandensein eines DM vor oder nach NTX sowie die Entwicklung einer DGF oder BPR in der multivariaten Analyse keine signifikante Auswirkung auf das Patientenüberleben zeigten [Tab. 3.2.2 C, D), so ist doch von einer Beeinflussung der Überlebensrate auszugehen [Clayton, McDonald et al. (2019); Revanur, Jardine et al. (2001)].

Allgemein bekannt gelten als häufigste Todesursachen nach NTX kardiovaskuläre Erkrankungen oder Infektionen [Opelz and Döhler (2012)]; Wu, Evans et al. (2005)]. Nach RA verstarben die Patienten in der untersuchten Kohorte vor allem infektionsbedingt (Tab. 3.1.1). Dies könnte eventuell auf eine, aufgrund des schlechteren immunologischen Matchings notwendig gewordene höhere Dosierung der Immunsuppression mit dadurch individuell stärkerer Schwächung des Immunsystems zurückzuführen sein [Opelz and Döhler (2012)], wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter untersucht.

Sowohl die Kaplan-Meier-Kurve des Patientenüberlebens oder des Transplantatüberlebens inkl. Tod des Patienten als auch die Kurve der kumulativen Inzidenz des DwFG zeigen nach RA im zweiten Jahr nach NTX einen markanten Einbruch (Abb. 3.2.1 B, C, D). Dies könnte auf das höhere Empfängeralter, das schlechtere immunologische Matching [Opelz and Döhler (2012)] sowie die Vergabe der CCO-Angebote anhand der zentrumsinternen Liste mit explizit aufgrund von Dringlichkeit ausgewählten Empfänger Kandidaten bezogen werden. Die relevanten Komorbiditäten dieser Patienten, wie kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Arteriosklerose), Verschlechterung unter Nierenersatztherapie oder wiederholt auftretende Probleme des Dialysezugangs, bergen von sich aus ein höheres Risiko zu versterben und sind mit höheren Abmeldungsraten von der Warteliste behaftet [Aßfalg, Hüser et al. (2016); Piotti, Gandolfi et al. (2019)]. Somit hätten diese Kandidaten ohne die CCO-Nieren vermutlich zu lang auf ein Organ warten müssen, was den Nutzen der RA-NTX zusätzlich bekräftigt [Laging, Kal-van Gestel et al. (2016)]. Letzten Nachweis bleibt die vorliegende Arbeit allerdings leider schuldig, denn hierfür hätten weitaus umfangreichere, prospektive Daten mit der Frage Dialyse vs. RA gesammelt und ausgewertet werden müssen.

Da das Patientenüberleben nach RA mit dem nach SA nach fünf Jahren vergleichbar war, kann davon ausgegangen werden, dass die starke Reduktion der Wartezeit, der niedrigere Anteil an Patienten mit erfolgten Retransplantationen mit dadurch geringerem PRA-Spiegel sowie die vergleichbaren Raten an DGF und BPR einen Überlebensvorteil mit sich brachten, der die negativen Einflussgrößen der RA-Organen egalisieren konnte [Clayton, McDonald et al. (2019); Meier-Kriesche and Kaplan (2002)]. So lässt sich die Wahl der Empfänger nach Dringlichkeit aufgrund relevanter Komorbiditäten, wie bereits empfohlen [Laging, Kal-van Gestel et al. (2016)], abermals rechtfertigen.

Nach der seit 2010 zunehmenden Abnahme der Kandidatenzahl auf der zentrumsinternen Dringlichkeitsliste aufgrund der erfolgreich durchgeführten NTX könnte eine, den nationalen Richtlinien entsprechende Umstellung auf das Kriterium Wartezeit noch bessere Ergebnisse des Patientenüberlebens nach RA generieren.

4.3 Diskussion der Ergebnisse der Nullbiopsien

Aufgrund der deutlich längeren CIT beim Allokationsprozess [Gwinner, Hinzmann et al. (2008)] zeigten die RA-Nullbiopsien wahrscheinlich einen signifikant höheren Anteil an Nieren mit ATI-Score > 50 % (Tab. 3.3.1). Da dieser akute Reperfusionsschaden bereits im Zusammenhang mit einer verminderten Transplantatfunktion ein Jahr nach NTX beobachtet werden konnte [Gwinner, Hinzmann et al. (2008)], könnten so auch die in vorliegender Arbeit schlechteren Nierenretentionsparameter ein Jahr nach NTX zu begründen sein (Tab. 3.1.1).

Daneben konnten auch vermehrt chronische Transplantatschäden in den RA-Nullbiopsien nachgewiesen werden, was auf die positive lineare Korrelation des höheren Spenderalters (Tab. 3.3.2) sowie die deskriptiv häufiger vorhandenen Komorbiditäten arterielle Hypertonie oder DM zurückgeführt werden könnte (Tab. 3.1.1). Dieser mikroskopische Nachweis einer schlechteren Nierenqualität geht mit einer ansteigenden Komplikationsrate einher, da beispielsweise das Ausmaß der IFTA einen hohen prognostischen Wert im Hinblick auf die Progression der Niereninsuffizienz hat [Bröcker, Kreipe et al. (2010)].

Dennoch waren die Raten an Dialysen, DGF und PNF nach NTX sowie bemerkenswerterweise auch das Fünfjahrestransplantatüberleben gegenüber den SA-Nieren vergleichbar (Abb. 3.2.1 A, B; Tab. 3.1.1). Dies könnte daran liegen, dass die Auswirkungen der Schäden so kurz nach NTX bzw. gänzlich ohne Einbezug des jeweiligen Empfängerorganismus noch nicht ausreichend vorausgesagt werden können [Pokorna, Vitko et al. (2000)] (Kap. 4.6.2).

4.4 Defizite beim immunologischen Matching

Während bei REAL-Nierenangeboten den Transplantationszentren entsprechend des ETKAS-Punktesystems vom Computer berechnete, immunologisch sowie auf die Wartezeit bezogen passende Empfänger vorgeschlagen werden und alle Zentren innerhalb eines gleichen zeitlichen Limits von 30 Minuten eine Entscheidung treffen können, muss bei CCO-Angeboten unter hohem zeitlichen Druck ohne entsprechende Kandidatenempfehlung der Entscheidungsprozess zur Organannahme oder –ablehnung ablaufen [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Aufgrund des deutschlandweit immensen Organmangels (Tab. 1.5.1) und den ersten Daten über die Vergleichbarkeit von Rescue-allozierten Organen [White, Roberts et al. (2015)], sind die „guten“ unter den CCO-Angeboten sehr begehrt und es können wenige Momente der Verzögerung über den Erhalt der Niere für den im jeweiligen Zentrum gemeldeten Empfängerkandidaten entscheiden. So fehlt wegen der äußeren Rahmenbedingungen des CCO-Allokationsalgorithmus also die Zeit, alle Empfängerkandidaten des entsprechenden Zentrums im Hinblick auf Wartezeit, Dringlichkeit und bestem immunologischen Matching von Hand zu Hand zu vergleichen. Neben der Betrachtung der Parameter für die Nierenqualität und dem Abgleich mit den zentrumsinternen Ablehnungskriterien (Tab. 1.6.1) erfolgt die Empfängerwahl demnach anhand der vorbereiteten Liste, um möglichst keine Zeit zu verlieren und damit sogar den Verlust des Organs für alle Empfängerkandidaten des Zentrums zu riskieren. Zusätzlich zu dem dadurch schlechteren immunologischen Matching gewährt das CCO die AB0-kompatible anstatt der bei ETKAS ausschließlich AB0-identischen NTX [ET Manual Chapter 3 (2016)]. Hier sei außerdem angemerkt, dass im CCO-Prozess ein Empfänger auch noch nach bereits erteilter Transplantatzuteilung in begründeten Fällen ausgetauscht werden kann, z.B. wenn auffällt, dass bei einem anderen Kandidaten ein (wesentlich) besseres HLA-Matching vorliegt oder der erste Kandidat nicht erreicht werden konnte.

Insgesamt ist es somit nicht überraschend, dass nach RA mit einem CCO-Anteil von 88,4 % deutlich mehr HLA-MM sowie entsprechend viel weniger HLA Favorable Matches vorkamen (Tab. 3.1.1). Trotzdem war die Rate an BPR mit SA vergleichbar, was möglicherweise durch die vor NTX getroffene Auswahl von Empfängerkandidaten mit möglichst niedriger Rate an PRA sowie Retransplantationen vorgebeugt werden konnte (Tab. 3.1.1). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse stellte das immunologische Matching nur für das Patientenüberleben einen negativen Risikofaktor dar (Tab. 3.2.2 C). Außerdem bewirkte ein nicht erfülltes HLA Favorable Match in der explorativen Kaplan-Meier-Analyse ausschließlich nach SA ein signifikant schlechteres Transplantat- sowie Patientenüberleben (Tab. 3.2.3). Man könnte also davon ausgehen, dass das schlechtere immunologische Matching nach RA eventuell durch andere Faktoren, wie unter anderem die zentrumsinternen Annahme- und Ablehnungskriterien (Tab. 1.6.1) sowie vor allem die starke Reduktion der Wartezeit (Tab. 3.1.1), ausgeglichen wird.

Letztendlich zeigten sich allerdings Auswirkungen auf die Ursache von Transplantatversagen und Patiententod. So war nach RA die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen die immunologische Abstoßungsreaktion sowie für das Versterben der Patienten eine Infektion (Tab. 3.1.1). Möglicherweise sind durch das schlechtere immunologische Matching höhere Dosen an Immunsuppressiva aufgrund eines vermehrten Auftretens von Abstoßungsreaktionen nötig geworden, welche über eine zu starke Schwächung des Immunsystems des Empfängers zu einer lebensbedrohlichen Infektion führten [Opelz and Döhler (2012)]. Nicht von Vorteil ist dabei die weitaus höhere Rate an ungünstigen CMV-Konstellationen im immunsupprimierten RA-Empfänger (Abb. 3.1.3).

Um dieses Risiko weiter einzudämmen, könnte die bloße Nennung immunologisch gut passender Kandidaten durch ENIS die Wahl des entsprechenden Empfängers stark erleichtern.

4.5 Diskussion des Vier-Gruppen-Vergleichs mit Eurotransplant

In der Gegenüberstellung mit Gesamt-ET waren nach RA alle vier Überlebensmodalitäten vergleichbar (Tab. 3.4.2). Auch der Anteil an PNF ließ sowohl zwischen den RA- als auch zwischen den SA-Kohorten keinen signifikanten Unterschied finden (Tab. 3.4.1). Trotz der schlechteren Ausgangsparameter sind dafür folgende Gründe denkbar:

ET-weit finden sich in Deutschland mit großem Abstand die Empfängerkandidaten mit den längsten Wartezeiten für eine postmortal gespendete Niere (Kap. 1.5.2). Allerdings gelang es durch die RA-NTX am GMHTP, mit dem ET-weiten Durchschnitt vergleichbarere, niedrigere Wartezeiten zu erzielen (Tab. 3.4.1). Da die Wartezeit ab Dialysebeginn als der am stärksten modifizierbare Risikofaktor für das Transplantatüberleben zählt [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)], könnte diese ausgiebige Verkürzung als erste Möglichkeit für die Vergleichbarkeit der Fünf-Jahres-Überlebensrate der Transplantate genannt werden.

Im Hinblick auf die Immunologie war in beiden Gruppenpaaren ET-weit das Matching deutlich besser (Tab. 3.4.1). Aufgrund der Assoziation einer höheren Rate an HLA-MM mit dem gesteigerten Bedarf an Immunsuppressiva sowie dadurch vermehrt DwFG [Opelz and Döhler (2012)] als auch niedrigerem Transplantatüberleben [Yacoub, Nadkarni et al. (2018)], bestand hierfür am GMHTP ein deutlich höheres Risiko. Dennoch konnte dies nach RA möglicherweise durch die vergleichbare Rate an Retransplantationen (forciert durch den zentrumsinternen, überwiegenden Ausschluss von retransplantierten Patienten für das CCO) vorgebeugt werden. Auch die entsprechend höheren finanziellen Mittel (für unter anderem teure Immunsuppressiva) im Gesundheitssystem in Deutschland, gemessen an den jährlichen Gesundheitsausgaben pro Kopf, könnten dazu beigetragen haben [Radtke (2019)]. Nach SA war demgegenüber die Retransplantationsrate im Vergleich mit Gesamt-ET deutlich höher, was, gemeinsam mit den hier ebenfalls signifikant längeren Wartezeiten, eine mögliche Ursache für das schlechtere Transplantatüberleben inklusive Tod des Patienten sowie DwFG wäre.

Letztlich konnte am GMHTP nach RA eine vergleichbare sowie nach SA eine deutlich kürzere CIT als in Gesamt-ET erzielt werden, was sowohl das Transplantat- als auch das Patientenlangzeitüberleben positiv beeinflusst haben könnte [Debout, Foucher et al. (2014)]. Die gut strukturierten klinischen Abläufe sowie die für im Gesamtbild der ET-Nationen zentrale geographische Lage von Deutschland begünstigen dies.

4.6 Lösungsansätze im Hinblick auf den Organmangel und den Ablauf der Rescue Allokation

4.6.1 Objektivierung der Nierenqualität anhand von klinischen Parametern

Aufgrund der Ausweitung des Organpools auf immer „marginalere Organe“ mit dadurch bereits beschriebenen negativen Auswirkungen, wie beispielsweise ein steigender Anteil des Risikos der Entstehung einer DGF [Hernandez, Rufino et al. (2008)], wächst das Interesse immens, bereits vor Implantation des Organs seine Qualität besser beurteilen zu können. Um dabei das Risiko für Transplantatversagen und Patiententod zu quantifizieren, wurden diverse Definitionen und Risiko-Scores zur Nierenbeurteilung vor Transplantation entwickelt [Akkina, Asrani et al. (2012)], welche im Folgenden gegenübergestellt sind.

Expanded Criteria Donor (ECD)

Ab Beginn des aufkommenden Organmangels galten Organe von alten Spendern sowie DCD-Organen als erste Maßnahmen, den Spenderpool zu erweitern [Akkina, Asrani et al. (2012)]. Die 2002 von OPTN / UNOS herausgebrachte Definition eines ECD-Spenders [Port, Bragg-Gresham et al. (2002)] ermöglichte eine weitere Eingrenzung und wird häufig in der Literatur verwendet, um Organe von „marginaler“ Qualität idealen Organen gegenüber zu stellen [Fraser, Rajasundaram et al. (2010); Metzger, Delmonico et al. (2003); Palkoci, Vojtko et al. (2018); Querard, Le Borgne et al. (2018)].

ECD-Nieren hatten gegenüber zehn bis 39-jährigen Spendern mit einem SCr von höchstens 1,5 mg/dl sowie fehlender arterieller Hypertonie oder cerebrovaskulärer Todesursache ein relatives Risiko für ein Transplantatversagen von über 1,70 [Port, Bragg-Gresham et al. (2002)]. Sagt ein Empfängerkandidat jedoch einer Listung für ECD-Organen zu, so erwartet ihn eine signifikant kürzere Wartezeit [Akkina, Asrani et al. (2012)]. Dies führte im Jahr 2005 in den USA zu einer Rate von 42,6 % dazu Einwilligenden [Sung, Guidinger et al. (2007)].

Erste Analysen ergaben, dass die ECD-Nieren neben dem grundsätzlich erhöhten Risiko für ein Transplantatversagen mit höheren Behandlungskosten und einem größeren Ressourcenverbrauch aufgrund von längeren Krankenhausaufenthalten, häufigerem Dialysebedarf sowie höherer Anzahl von Wiederaufnahmen ins Krankenhaus assoziiert waren [Merion, Ashby et al. (2005); Metzger, Delmonico et al. (2003)].

Allerdings wurde festgestellt, dass die bloße Erfüllung der ECD-Kriterien mit ihrer rein dichotomen Variablenausprägung die Nierenqualität nicht ausreichend beschreiben konnte und die „Marginalität“ nicht genügend abgegrenzt wurde [Akkina, Asrani et al. (2012)]. So erfüllten auch in vorliegender Arbeit 45,5 % der Spender im Rahmen der SA die ECD-Definition und 37,7 % der transplantierten RA-Nieren galten nach ihr als ideal (Tab. 3.1.1).

Kidney Donor Risk Index (KDRI)

Um die Qualität der postmortal gespendeten Nieren genauer einschätzen zu können, wurden zu erhöhtem Spenderalter, SCr-Level > 1,5 mg/dl, cerebrovaskulärer Todesursache sowie arterieller Hypertonie der ECD-Definition [Port, Bragg-Gresham et al. (2002)] weitere Risikofaktoren hinzugefügt. Es kam zur Entwicklung verschiedener Scoring-Systeme [Nyberg, Matas et al. (2001); Nyberg, Matas et al. (2003); Schold, Kaplan et al. (2005)], unter welchen der 2009 veröffentlichte Kidney Donor Risk Index (KDRI) eine durch erstmals aufgenomme-

ne, kontinuierliche Variablen neu berechenbare Methodik darstellte [Rao, Schaubel et al. (2009)]. In ihm sind 14 Risikofaktoren der Nierenspender zusammengefasst, welche aus einem Patientenkollektiv von knapp 70.000 Nierenersttransplantierten (1995 – 2005) bestimmt wurden: Alter, Größe, Gewicht, Rasse, arterielle Hypertonie, DM, Todesursache, letztes SCr, HCV-Status, DCD-Status, HLA-MM, CIT sowie en-bloc / duale NTX. Mithilfe des KDRI konnte das Risiko eines Transplantatversagens gegenüber der Transplantation einer postmortal gespendeten Niere eines gesunden 40-Jährigen berechnet werden [Rao, Schaubel et al. (2009)].

Eine interne Analyse ergab, dass der KDRI vor allem die Extreme des Risikos eines Transplantatversagens zuverlässig voraussagen konnte. Allerdings bestanden noch Differenzierungsschwierigkeiten in Bezug auf die Unterscheidung im mittleren Risikobereich [Rao, Schaubel et al. (2009)].

Kidney Donor Profile Index (KDPI)

Auf Grundlage des KDRI (Angabe als relatives Risiko) wurde der Kidney Donor Profile Index (KDPI) mit denselben, allein spenderbezogenen Kriterien als dessen kumulative prozentuale Risikoangabe entwickelt. Er bezieht sich im Gegensatz zum originalen KDRI nicht auf einen idealen [Rao, Schaubel et al. (2009)], sondern auf einen durchschnittlichen Spender, welcher jährlich neu berechnet wird. Je niedriger der berechnete Prozentwert, desto niedriger ist das Risiko für ein Transplantatversagen. Dies ermöglicht eine Auswahl, die Nieren mit der besten Qualität an diejenigen Empfänger Kandidaten zu vergeben, die davon mutmaßlich am meisten profitieren könnten [OPTN (2019)].

Bei einem KDPI von > 85 % wurden in den USA 2018 60 % der entnommenen Nieren nicht angenommen und verworfen. Die transplantierten Nieren hatten 2018 durchschnittlich einen KDRI von 1,2. Demgegenüber zeigten die verworfenen Nieren 2018 einen Wert von 1,8, welcher seit 2016 kontinuierlich angestiegen war [Hart, Smith et al. (2020)].

Trotz der beginnenden Nutzung des KDRI muss beachtet werden, dass er im Durchschnitt mit einer C-Statistik von $c = 0,60$ nur eine moderate Aussagekraft hat [OPTN (2019)]. Dennoch kann der Index den Verantwortlichen dabei helfen, Organe mit höherem Risiko einzuschätzen, ihre Annahme gegenüber dem Verbleib des entsprechenden Empfänger Kandidaten auf der Warteliste abzuwägen sowie die möglicherweise entstehenden Komplikationen frühzeitig zu erkennen und besser zu verstehen. Denn letztendlich ist das Ziel aller beschriebenen Scoring-Systeme, die Rate an verworfenen Nieren zu reduzieren und dadurch den Anteil verfügbarer Nieren für die wartenden ESRD-Patienten zu erhöhen [Akkina, Asrani et al. (2012)].

4.6.2 Biopsie der Niere vor Transplantation

Ob das Biopsieren der postmortal gespendeten Nieren vor NTX genügend Aufschluss über ihr Langzeitüberleben gibt, ist noch nicht abschließend geklärt. Die damals bahnbrechende Studie von Gaber, Moore et al. postulierte, dass eine Niere mit einem Glomerulosklerose-Anteil von > 20 % zur NTX absolut ungeeignet sei und empfahl eine Biopsie für alle Nieren von über 50-jährigen Spendern sowie nach cerebravaskulärer Todesursache [Gaber, Moore et al. (1995)]. In anderen Studien wurde dabei später oft die sehr kleine Fallzahl (insgesamt 65 Biopsien mit adäquatem Nephronanteil, darunter nur 17 mit einem Glomerulosklerose-Anteil > 20 %) sowie das sehr kurze Follow-Up von sechs bis maximal zwölf Monaten kritisiert

[Metzger, Delmonico et al. (2003); Randhawa (2001)]. Zusätzlich konnte in einer Analyse mit höherer Fallzahl (n = 200) eine negative Prädiktion durch die Biopsien vor Implantation bei statistischem Ausgleich des Alters widerlegt werden, woraufhin diese Autoren sogar davon abrieten [Pokorna, Vitko et al. (2000)]. Zwar konnte auch in vorliegender Arbeit nach RA ein signifikant erhöhter Anteil an Glomerulosklerose von im Median 9 % dargestellt werden, jedoch zeigten sich daraufhin weder ein schlechteres Transplantat- noch Patientenüberleben und auch die Raten an Dialysen, DGF oder BPR waren vergleichbar (Abb. 3.2.1; Tab. 3.3.1).

Hall, Reese et al. untersuchten 651 direkt nach Explantation durchgeführte Nierenbiopsien von 369 Spendern und stellten fest, dass bei Auftreten einer ATI eine DGF nicht signifikant häufiger vorkam. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Nierenbiopsie vor Implantation zur ATI-Bestimmung weder im Hinblick auf die Entwicklung einer DGF noch auf die Rate an Transplantatversagen eine erhöhte Aussagekraft hat. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Biopsien zu früh durchgeführt wurden und dadurch weder der Einfluss der noch folgenden CIT noch die empfängerspezifischen Ursachen (Perfusion, Abstoßung) berücksichtigt werden konnten [Hall, Reese et al. (2014)]. Auch in der hier vorgestellten Studie hatten nach RA um 13,3 % mehr Biopsien einen ATI-Anteil von > 50 % bei vergleichbarer DGF-Rate (Tab. 3.1.1; Tab. 3.3.1).

In den USA werden bereits Biopsien von Nieren vor Implantation durchgeführt. Von allen im Jahr 2018 nach postmortaler Spende entnommenen Nieren wurden nahezu 20 % verworfen. Hierbei wurde festgestellt, dass die verworfenen Nieren häufiger biopsiert wurden und dabei der durchschnittliche KDRI der biopsierten Nieren einen Rückgang von 1,60 (2010) auf 1,55 (2018) erfuhr. Diese Befunde lassen befürchten, dass die Ergebnisse der Biopsien nicht mit dem Transplantatüberleben korrelieren und zu einem unnötigen Verwerfen von potentiellen Transplantaten führen [Hart, Smith et al. (2020)].

Letztendlich muss, auch wenn eine Biopsie als Goldstandard für die Einschätzung der strukturellen Qualität einer zu transplantierenden Niere gilt [Hall, Reese et al. (2014); Randhawa (2001)], ihre Notwendigkeit im Hinblick auf ihre Vorhersagekraft kritisch hinterfragt werden. Denn die analysierten Schäden korrelieren häufig nicht mit den Langzeitüberlebensraten der Nieren, da bis dahin viele weitere (empfängerabhängige) Faktoren einfließen. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass bei Nieren mit einem Glomerulosklerose-Anteil von > 20 % die Spender signifikant älter sowie zumeist weiblich waren [Gaber, Moore et al. (1995)] und bei statistischem Ausgleich des Alters kein signifikanter Unterschied mehr im Transplantatüberleben bestand [Pokorna, Vitko et al. (2000)], wodurch die Biopsie möglicherweise anhand kritischer Begutachtung der reinen Spendercharakteristik überflüssig wird.

Für eine höhere Aussagekraft müssten weitere, prospektive Studien veranlasst werden, um den tatsächlichen Nutzen der Biopsien zu klären.

4.6.3 Zentrumsinterne Kriterien

Durch das am MRI zwischen RA vs. SA vergleichbare Transplantat- und Patientenüberleben fünf Jahre nach NTX konnte die zentrumsinterne Herangehensweise mithilfe der neu etablierten Ablehnungskriterien bei Rescue-Angeboten (Tab. 1.6.1) bestätigt werden. Da andere Studien nach RA deutlich schlechtere Ergebnisse darstellten [Wahba, Suwelack et al. (2017); White, Roberts et al. (2015)], ist es naheliegend, dass für die Vergleichbarkeit des Outcomes in vorliegender Arbeit die Selektion von geeigneten RA-Nieren ausschlaggebend war.

So unterscheiden sich die Kriterien des GMHTP maßgeblich von der ECD- oder KDRI-Definition: Es findet keine Addition / komplexe mathematische Berechnung der erfüllten Kriterien statt, sondern jedes vorhandene Kriterium gilt für sich bereits als Ablehnungsgrund (bspw. keine kontinuierliche Betrachtung der CIT, sondern ein Ausschlusswert ab einer Zeitüberschreitung von (zu erwartenden) über 20 Stunden). Dadurch werden nicht einzelne Risikofaktoren gegeneinander ausgeglichen und jedes Kriterium behält seine Wertigkeit bei. Außerdem wird, anstatt nur das Alter des Spenders zu erfassen, auf eine Altersdifferenz geachtet, bei der der Spender mehr als 20 Jahre älter ist als der Empfänger. (Dass ein sehr niedriges Spenderalter / -gewicht mit einem höheren Risiko einhergeht, wird auch im KDRI berücksichtigt [OPTN (2019)].) Weiterhin findet das Vorhandensein einer Proteinurie in den anderen Definitionen (noch) keine Beachtung. Durch den manuellen Abgleich der Kriterien des MRI kann zusätzlich besser über die Tragweite von bspw. einzelnen Infektions- oder Tumorerkrankungen geurteilt werden, von welchen im KDRI nur der HCV-Status einberechnet wird [OPTN (2019)]. Zu berücksichtigen ist hier, dass seit der Zulassung von Elbasvir / Grazoprevir eine HCV-Genotyp 1b-Infektion des Spenders nicht mehr als Ausschlusskriterium zählt [Durand, Bowring et al. (2018)].

Insgesamt kann so unter interner Rücksprache sehr individuell für jedes Nierenangebot unter Einbezug des in Frage kommenden Empfängerkandidaten neu entschieden werden.

Alle beschriebenen Versuche der Beurteilung der Organqualität vor Implantation ermöglichen standardisierte, vereinfachte Herangehensweisen, um unter Zeitdruck eine für das Transplantationszentrum angemessene Annahmepolitik führen zu können. Außerdem kann mit ihrer Hilfe das Angebot einer „marginalen Niere“ weiter verfeinert werden, um die Rate an verworfenen Nieren weiter zu minimieren [Akkina, Asrani et al. (2012)].

Allerdings müssen sowohl die Scoring-Systeme als auch die Abwägungen zur Durchführung von Biopsien vor NTX mit Hilfe prospektiver Studien mit großen Fallzahlen und Transplantationen aus verschiedenen Zentren weiter verfeinert werden, um das Risiko für ein kürzeres Transplantatüberleben noch besser voraussagen zu können. Im KDRI fehlen beispielsweise diverse Komorbiditäten (HIV, Hepatitis B, Malignome) noch vollständig.

Der größte Nutzen der bisher entwickelten Systeme ist letztendlich, für den Empfängerkandidaten eine verständlichere Informationsgrundlage der Bedeutung der Transplantation eines „marginalen Organs“ nach RA zu schaffen, wodurch eine bessere Entscheidungsfindung (informed decision making) erst möglich wird [Akkina, Asrani et al. (2012)] und der Organpool schließlich möglichst maximal ausgeschöpft werden kann.

4.6.4 Auswirkung der Nierenbeurteilung vor Transplantation

Wird eine Niere durch fünf Zentren abgelehnt und dadurch entlang der RA vergeben [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 3 (2016)], kann dies an sich zu einer folgenden, erneuten Transplantatablehnung von anderen Zentren führen. Dadurch entsteht eine Kettenreaktion, bei der das jeweilige Transplantat nicht im Hinblick auf seine Qualität neu überprüft, sondern der Meinung des Vorgängers vertraut wird. Hierfür etablierte sich der Begriff Kaskaden-Effekt [Wahba, Teschner et al. (2011); White, Roberts et al. (2015); Wolfe, LaPorte et al. (2007)]. Bestätigt wird dieser dadurch, dass die Anzahl an Ablehnungen vor der Nierentransplantation keinen Zusammenhang mit der Transplantatfunktion aufweist [Farid, Aldouri et al. (2009); Wahba, Teschner et al. (2011)] und zuvor abgelehnte Organe nach unabhängiger Expertenevaluation häufig doch eine gute Qualität zeigen [Callaghan, Harper et al. (2014)].

Auch die bloße, negative Konnotation einer Niere durch einen hohen KDRI-Wert kann zu einer höheren Ablehnungsrate ohne entsprechend passendes, schlechteres Outcome führen [Bae, Massie et al. (2016)]. Ähnlich bewirkt bereits die Vergabe einer postmortal gespendeten Niere nach der REAL / dem CCO mehr Ablehnungen [Wahba, Suwelack et al. (2017)], was auf eine mutmaßlich erwartete, schlechtere Qualität zurückzuführen sein könnte. Dies wurde in der Literatur als Labeling-Effekt beschrieben und besagt, dass das bloße Auszeichnen einer Niere als „marginales Organ“ die Anzahl an Ablehnungen steigert.

In einer Studie von Friedersdorff et al. wurde das Outcome von 110 Nieren untersucht, welche im eigenen Zentrum (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte) aufgrund von „marginale“ Spender-/ Organqualität abgelehnt, jedoch später von anderen Zentren akzeptiert und transplantiert wurden. Während gegenüber den RA-Daten des GMHTP fünf Jahre nach NTX das Patientenüberleben vergleichbar war, zeigte das Transplantatüberleben exklusive Tod des Patienten deutlich schlechtere Werte. Zusätzlich konnten ebenfalls erhöhte SCr-Werte ein Jahr nach NTX festgestellt werden, bei welchen nur 32 % der Empfänger Werte von < 1,47 mg/dl erreichten. Auch wenn dieses schlechtere Outcome die durchgeführte Annahmepolitik in bestimmter Weise bestärkte, so profitierten die Empfänger dennoch von durchschnittlich 71,4 Monaten Transplantatfunktion [Friedersdorff, Roller et al. (2013)].

In der Literatur zeigte sich somit insgesamt, dass die bereits etablierten Annahme- bzw. Ablehnungskriterien zu streng waren und die definierten Scores die Langzeittransplantatfunktion nicht genau genug abschätzen konnten. Auch der Anteil der nach RA angenommenen Nieren (8,5 %) war aufgrund der sehr konkret gefassten Ablehnungskriterien am GMHTP nicht sehr hoch. So gaben Transplantationszentren nach internen Ergebnisanalysen oft an, ihre Annahmepolitik überdenken und ausweiten zu müssen, um mehr Organe annehmen und dem immensen Organmangel weiter entgegenwirken zu können [Cadillo-Chavez, Santiago-Delpin et al. (2006); Dahmane, Audard et al. (2006); Friedersdorff, Roller et al. (2013)].

Damit dadurch dennoch kein höheres Risiko für die Empfänger mit durch „marginale Nieren“ höheren postoperativen Komplikationen und kürzerem Transplantatüberleben resultiert, müssen unbedingt gut passende Spender-Empfänger-Paare gebildet werden. Dieses äußerst notwendige Matching muss dabei vor allem das Alter und die Komorbiditäten von Spender und Empfänger aufeinander abstimmen. So zeigte sich in verschiedenen Analysen, dass es sich für jüngere, gesündere Patienten lohnt, auf ein ideales Organ zu warten, wohingegen ältere, multimorbide Kandidaten durch eine Verlängerung der Wartezeit dadurch nicht entsprechend

profitieren [Molnar, Streja et al. (2012); Port, Wolfe et al. (1993); Schold and Meier-Kriesche (2006); Tullius, Tran et al. (2010)].

Beispielsweise erzielten nach vierjähriger Dialysebehandlung junge, 18 bis 39 Jahre alte Patienten bei NTX eines idealen Organs eine Überlebenszeitverlängerung von durchschnittlich 26,4 Jahren, jedoch bei ECD-Transplantation von nur 17,6 Jahren. Über 64-jährige Empfänger zeigten nach vierjähriger Dialysebehandlung bei NTX einer idealen Niere eine vergleichbare Überlebenszeitverlängerung wie nach zweijähriger Dialysebehandlung bei NTX eines ECD-Organs (5,3 vs. 5,6 Jahre) [Schold and Meier-Kriesche (2006)]. Ausschließlich für über 70-jährige Empfänger konnte nach Transplantation einer ECD-Niere weder eine erhöhte Mortalität noch eine höhere Rate an Transplantatversagen gezeigt werden [Molnar, Streja et al. (2012)]. Außerdem zeigte sich, dass sich bei hohem Spenderalter ein schlechteres Transplantatüberleben mit ansteigendem Empfängeralter relativierte und zusätzlich nahm im Alter die Anzahl an akuten Rejektionen kontinuierlich ab [Tullius, Tran et al. (2010)].

Merion, Ashby et al. kamen zu dem Schluss, dass ECD-Organe zur Reduktion der Zeit an der Dialyse letztendlich vor allem in Regionen mit Wartezeiten von über 3,7 Jahren (zu welchen Deutschland zählt [ET Statistics Report Library (2020)]) für über 40-jährige Patienten mit DM oder arterieller Hypertonie und gleichzeitig geringem immunologischen Risiko genutzt werden sollten [Merion, Ashby et al. (2005)], da diese Patientengruppen durch eine längere Dialysebehandlung sehr stark einem erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind [Metzger, Delmonico et al. (2003)]. Die guten Ergebnisse nach RA in vorliegender Arbeit könnten somit ebenfalls auf eine für jede Spenderniere gut passende Empfängerwahl zurückzuführen sein. So wurden wie bereits beschrieben für die CCO insgesamt ältere Empfänger mit höherer Rate an DM sowie niedrigerer Zahl an Retransplantationen mit niedrigerem Anteil an PRA gewählt und das Ziel, für diese Kandidaten die Wartezeit zu reduzieren, konnte ebenfalls erreicht werden (Tab. 3.1.1).

4.7 Möglichkeiten und Einschränkungen der Studie

Im betrachteten Transplantationszeitraum konnten alle erwachsenen RA- als auch SA-Empfänger mit einer reinen NTX ausnahmslos eingeschlossen und im identischen Beobachtungszeitraum analysiert werden. Dadurch steigt die Aussagekraft der Studie (sehr geringer Selektions- sowie Attritions-Bias [Juni, Altman et al. (2001)]) und das Outcome der Transplantationen am MRI kann möglichst wahrheitsgemäß wiedergegeben werden.

Da es sich um eine rein retrospektive Datenerhebung handelt, spricht dies für eine etwas geringere Aussagekraft der Studie. Allerdings sind, da alle Patienten entsprechend der Richtlinien gleich behandelt wurden und zum Zeitpunkt der NTX die Studie (zumeist) noch nicht geplant und dementsprechend nicht bekannt war, der Performance- sowie Detection-Bias [Juni, Altman et al. (2001)] stark minimiert. Es konnten bis auf die Ursache für Tod oder Nierenversagen, den Verlauf der Nierenretentionsparameter sowie die Nierenbiopsien alle Parameter dank der lückenlosen, gut nachvollziehbaren Dokumentation der Basis- sowie Follow-Up-Daten am MRI vollständig retrospektiv erfasst werden. Häufig war die Ermittlung der Todesursache aufgrund eines „Lost to Follow-Up“ nicht möglich. Die Retentionsparameter konnten vor allem wegen fehlender Blutabnahmen zum Zeitpunkt sechs Monate / ein Jahr

nach NTX mit der eingeschränkten Toleranz von nur \pm zwei Monaten nicht erhoben werden. Manchmal waren auch aufgrund eines frühen „Lost to Follow-Up“ keine Blutwerte analysierbar. Nicht bei allen Patienten war es möglich, eine Nullbiopsie durchzuführen. War die Blutungsneigung des Patienten bereits während der Operation stark erhöht oder eine zuvor eingenommene Antikoagulation aufgrund kardiovaskulärer Risikofaktoren bekannt, wurde von der Biopsie zum Schutz des Patienten und der transplantierten Niere Abstand genommen. Trotzdem können die Ergebnisse nach Nullbiopsie als verlässlich angesehen werden, da die Raten an Biopsieergebnissen nach RA (75,4 %) vs. SA (72,0 %) annähernd gleich sind sowie alle getesteten Parameter eine übereinstimmende Tendenz zeigen.

Insgesamt konnte nur eine mittelgroße Fallzahl von 258 Empfängern betrachtet werden. Dadurch war ein Vergleich des sehr kleinen Anteils an REAL (n = 8) mit CCO (n = 61) in der bereits kleineren RA-Kohorte nicht möglich.

Im Kontrollkollektiv von ET sind die Empfänger des MRI enthalten und konnten aufgrund einer vorherigen Anonymisierung von ET nicht aus den Kontrollkohorten extrahiert werden. Dadurch werden in allen Vier-Gruppen-Vergleichen teilweise dieselben Daten miteinander verglichen, was die Aussagekraft dieses Teilbereichs geringfügig einschränkt. Jedoch war der Transplantationszeitraum in allen vier betrachteten Kohorten sehr ähnlich (Abweichung \pm elf Monate), wodurch eine gute Vergleichbarkeit generiert und die Power der Studie gestärkt wurde. Weiterhin zu bemängeln ist, dass in dieser Studie nur die Ergebnisse eines Transplantationszentrums dem ET-weiten Durchschnitt gegenübergestellt wurden. Ein Vergleich mit Daten zu anderen einzelnen Zentren oder deutschlandweiten Ergebnissen könnte weitere Zusammenhänge aufdecken.

Schließlich konnten einige Fragestellungen in dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Vor der Annahme durch das GMHTP wurden viele der gespendeten Organe von multiplen Zentren als „nicht transplantabel“ abgelehnt. Es wurden hierfür weder die Gründe noch die Anzahl an Ablehnungen erfasst, was weitere Aussagen bezüglich der „Marginalität“ der transplantierten Nieren, der zentrumsinternen Widersetzung gegenüber dem Labeling- oder Kaskaden-Effekt (Kap. 4.6.4) sowie des Outcomes zuvor mehrfach abgelehnter Nieren ermöglicht hätte. Zusätzlich konnte kein lebensrettender Effekt von NTX nach RA gegenüber dem Verbleib an der Dialyse dargestellt werden, da einerseits keine klaren Daten zur Abmeldung von der Warteliste (verstorben / zu krank) vorhanden waren und andererseits hierfür eine prospektive Datenanalyse mit Randomisierung zu entweder SA, RA oder der Weiterführung der Dialyse notwendig gewesen wären. Dennoch konnte dies für ECD-Organen bereits gezeigt werden [Merion, Ashby et al. (2005); Metzger, Delmonico et al. (2003); Ojo, Hanson et al. (2001)]. Ferner wurde in dieser Analyse ausschließlich bei kaukasischen Patienten eine NTX durchgeführt, wodurch keine weitere Aussage für andere Ethnien getroffen werden kann.

Letztendlich müssten weitere, multizentrische Studien durchgeführt werden, um diese Fragestellungen ebenfalls klären zu können und Ergebnisse für eine höhere Patientenzahl mit noch höherer Aussagekraft bereit zu stellen.

5 Zusammenfassung

In Zeiten von niedrigen Organspenderaten und dadurch über die Jahre bestehendem, dauerhaften Organmangel [ET Statistics Report Library (2020)] bei ausbleibender Annahme von Änderungsvorschlägen der Regelung der Organspende in Deutschland auf politischer Ebene [Deutscher Bundestag (2020)] wurde es notwendig, den Donorpool durch den Gebrauch von „marginalen Nieren“ zu erweitern. Bei Eurotransplant (ET) werden seit 2013 postmortal gespendete Nieren nach Ablehnung von über fünf Zentren oder bei anderweitig drohendem Organverlust entsprechend eines neuen Allokationsschemas, der Rescue Allokation (RA), bestehend aus der Recipient Oriented Extended Allocation (REAL) und dem Competitive Center Offer (CCO), vermittelt [Bundesärztekammer (2013); ET Manual Chapter 3 (2016)]. Über ihre Annahme wird am Transplantationszentrum des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) (ET-Center Code: GMHTP) mithilfe der zentrumsinternen Ablehnungskriterien bei RA-Angeboten (Tab. 1.6.1) entschieden. Der ET-weit ansteigende Gebrauch dieser Organe (Tab. 1.4.1) ermöglicht eine Steigerung der Zahl an mit Transplantaten versorgten Patienten. Allerdings existieren über das Outcome von postmortal gespendeten Nieren im Hinblick auf ihren Allokationsmodus weder in der ET-Region noch weltweit ausreichend Studien, weswegen vorliegende Arbeit im Herbst 2017 geplant wurde.

Im achtjährigen Beobachtungszeitraum (2010 bis 2018) wurden alle Patienten des GMHTP mit reiner Nierentransplantation (NTX) eingeschlossen und die demographischen Spender- und Empfängerdaten sowie die Ergebnisse der Nullbiopsien und schließlich das Outcome der transplantierten Nieren im Vergleich RA vs. Standard Allokation (SA) retrospektiv analysiert. Zusätzlich konnten einige Ergebnisse international mit dem Outcome aller ET-Nationen verglichen werden.

Am GMHTP waren nach RA sowohl die Spender als auch Empfänger älter. Zusätzlich hatten die Spender mehr Komorbiditäten und erfüllten die Expanded Criteria Donor (ECD)-Definition häufiger, was gemeinsam mit der deutlich längeren kalten Ischämiezeit (CIT) sowie dem schlechteren immunologischen Matching der Human Leukocyte Antigens (HLA) auf ein höheres Risikoprofil für ein schlechteres Transplantatoutcome nach NTX hinweist. Dies spiegelte sich auch in den deutlich auffälligeren Nullbiopsien (sowohl akute Reperusions- als auch chronische Transplantatschäden) der RA-Nieren wider (Tab. 3.3.1). Aufgrund der Wahl von passenden Empfänger Kandidaten (weniger Retransplantationen sowie geringere Rate an Panel-reaktiven IgG-Antikörpern (PRA) als nach SA) und der deutlichen Verkürzung der Wartezeit bei Empfängern von RA-Transplantaten konnten trotzdem keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Raten an Delayed Graft Function (DGF), Primary Non-Function (PNF) oder Biopsy Proven Rejection (BPR) festgestellt werden (Tab. 3.1.1). Außerdem waren, trotz der schlechteren Nierenretentionsparameter ein Jahr nach NTX, das Transplantat- sowie Patientenüberleben nach fünf Jahren zwischen beiden Allokationsarten vergleichbar (Abb. 3.2.1). In multivariaten Analysen zeigte sich, dass für das Transplantatüberleben ein erhöhtes Spenderalter, eine verlängerte CIT sowie das Vorhandensein einer DGF oder BPR negative Risikofaktoren waren. Demgegenüber wirkten sich eine längere Wartezeit sowie natürlich bedingt ein erhöhtes Empfängeralter negativ auf Patientenüberleben und Death with Functioning Graft (DwFG) aus (Tab. 3.2.2). Beim internationalen Vergleich mit den ET-Kontrollkohorten stellte sich heraus, dass das HLA-Matching am GMHTP nach RA und SA

schlechter abschnitt, was die niedrigeren Raten an Transplantatüberleben inklusive Tod des Patienten sowie DwFG fünf Jahre nach SA-NTX erklären könnte. Vermutlich aufgrund der deutlichen Verkürzung der Wartezeit [Meier-Kriesche and Kaplan (2002)] waren nach RA sowohl Transplantat- als auch Patientenüberleben stets vergleichbar.

Zusammenfassend konnte in vorliegender Arbeit gezeigt werden, dass bei entsprechender Auswahl von passenden Spendern UND Empfängern die Nierentransplantate nach RA ein Outcome entsprechend derer nach SA ermöglichen. Unter dem bestehenden, hochgradigen Organmangel kann der Gebrauch dieser über die RA vergebenen, „marginalen Organe“ schwer kranken Patienten helfen, die Wartezeit sehr stark zu verkürzen und folglich eine Transplantation mit einer Verbesserung der Lebensqualität und Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität zu ermöglichen [Bundesärztekammer (2013); Wolfe, Ashby et al. (1999); Ojo, Hanson et al. (2001)]. Unausweichlich bleibt allerdings noch immer die kritische Abwägung der Annahme versus Ablehnung von RA-Organangeboten, um ein gewisses Maß an Sicherheit für den jeweiligen Empfänger Kandidaten im Hinblick auf ein passables Transplantat- und Patientenoutcome gewährleisten zu können. So gelten am GMHTP unter anderem eine Altersdifferenz zwischen Spender und Empfänger von > 20 Jahren, ein beim Spender nicht ausreichend behandelter arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus (DM) sowie eine weit fortgeschrittene CIT (Tab. 1.6.1) als definitiver Ablehnungsgrund.

In Zukunft könnte die weitere Verfeinerung der RA zu noch besseren und sichereren Ergebnissen führen. Dementsprechend gilt es grundsätzlich zu klären, ob Empfänger Kandidaten mit hoher Wartezeit vs. hoher Dringlichkeit mehr von den RA-Organen profitieren können. Während für mindestens 65-jährige Spender eine Überschreitung der CIT von über fünf Stunden bereits als Kriterium zur Rescue-Vergabe gilt [ET Manual Chapter 4 (2019)], müsste dies auch für jüngere Spender gelten, um einem Organverlust frühzeitig vorzubeugen und den akuten Ischämieschaden möglichst zu reduzieren. Dies wird in anderen Ländern bereits so gehandhabt [Callaghan, Harper et al. (2014); White, Roberts et al. (2015)]. Auch die bekannten, hier bestätigten Risikofaktoren für ein schlechteres Transplantat- bzw. Patientenüberleben (hohes Spenderalter, Vorhandensein von bestimmten Komorbiditäten des Spenders (kardiovaskulär, infektiös, Malignome), schlechte Nierenfunktion mit Abschätzung anhand von Serumkreatinin- (SCr) Wert oder Detektion einer Proteinurie) müssten im Allokationsalgorithmus berücksichtigt werden, um eine höhere Transparenz zu gewährleisten. Da das immunologische Matching bei CCO-Angeboten weder in den zentrumsinternen Kriterien noch im ET-Algorithmus verpflichtend berücksichtigt wird, wurden auch in vorliegender Arbeit nach RA deutlich höhere Raten an HLA Mismatches beobachtet. Zur Vorbeugung einer erhöhten Anzahl an BPR oder gar schlechterem Transplantatüberleben muss das immunologische Matching in Zukunft ebenfalls offiziell mit in die RA einfließen. Dadurch könnte die bereits festgestellte niedrigere Punktzahl des Eurotransplant Kidney Allocation Systems (ETKAS) [Wahba, Suwelack et al. (2017)] ausgeglichen werden. Schließlich könnten noch im Spenderstatus entnommene und während des Allokationsprozesses ausgewertete Biopsien weiter helfen, die Qualität der angebotenen Niere noch besser abschätzen zu können.

6 Literaturverzeichnis

Akkina, S. K., S. K. Asrani, Y. Peng, P. Stock, W. R. Kim and A. K. Israni (2012). "Development of organ-specific donor risk indices." Liver Transpl **18**(4): 395-404.

Aßfalg, V., N. Hüser, M. van Meel, B. Haller, A. Rahmel, J. de Boer, E. Matevossian, A. Novotny, N. Knops, L. Weekers, H. Friess, J. Pratschke, R. Fugger, O. Janko, S. Rasoul-Rockenschaub, J. L. Bosmans, N. Broeders, P. Peeters, M. Mourad, D. Kuypers, J. Slavicek, A. Muehlfeld, F. Sommer, R. Viebahn, A. Pascher, M. van der Giet, F. Zantvoort, R. P. Woitas, J. Putz, K. Grabitz, A. Kribben, I. Hauser, P. Pisarski, R. Weimer, T. Lorf, P. Fornara, C. Morath, B. Nashan, F. Lehner, V. Kliem, U. Sester, M. O. Grimm, T. Feldkamp, R. Kleinert, W. Arns, C. Monch, M. B. Schoenberg, M. Nitschke, B. Kruger, S. Thorban, H. P. Arbogast, H. H. Wolters, T. Maier, J. Lutz, K. Heller, B. Banas, O. Hakenberg, M. Kalus, S. Nadalin, F. Keller, K. Lopau, F. J. Bemelman, S. Nurmohamed, J. S. Sanders, J. W. de Fijter, M. Christiaans, L. Hilbrands, M. Betjes, A. van Zuilen and U. Heemann (2016). "High-urgency kidney transplantation in the Eurotransplant Kidney Allocation System: success or waste of organs? The Eurotransplant 15-year all-centre survey." Nephrol Dial Transplant **31**(9): 1515-1522.

Aßfalg, V., N. Hüser and U. Heemann (2017). "Allokation von Nieren im Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS): Welchen Stellenwert hat die 'High-urgency'-Transplantation?" Dialyse aktuell **21**: 383-386.

Aßfalg, V., K. Selig, J. Tolksdorf, M. van Meel, E. de Vries, A. M. Ramsoebhag, A. Rahmel, L. Renders, A. Novotny, E. Matevossian, S. Schneeberger, A. R. Rosenkranz, G. Berlakovich, D. Ysebaert, N. Knops, D. Kuypers, L. Weekers, A. Muehlfeld, L. C. Rump, I. Hauser, P. Pisarski, R. Weimer, P. Fornara, L. Fischer, V. Kliem, U. Sester, D. Stippel, W. Arns, H. M. Hau, M. Nitschke, J. Hoyer, S. Thorban, J. Weinmann-Menke, K. Heller, B. Banas, V. Schwenger, S. Nadalin, K. Lopau, N. Hüser and U. Heemann (2020). "Repeated kidney retransplantation-the Eurotransplant experience: a retrospective multicenter outcome analysis." Transpl Int **33**(6): 617-631.

Bae, S., A. B. Massie, X. Luo, S. Anjum, N. M. Desai and D. L. Segev (2016). "Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI)." Am J Transplant **16**(7): 2202-2207.

Brandt, S. A. and H. Angstwurm (2018). "Bedeutung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls als sicheres Todeszeichen." Dtsch Arztebl Int **115**: 675-681.

Bröcker, V., H. Kreipe, H. Haller (2010). "Tubulointerstitielle Fibrose: Endstrecke aller Nierenerkrankungen, prognostischer Faktor oder Pathomechanismus?" Nephrologe **5**: 284-292.

Bundesärztekammer (2013). "Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation; gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (Allgemeiner Teil Niere)." Bundesärztekammer. (www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Niere_0912013.pdf; zuletzt aufgerufen am 01.05.2020).

Bundesverband Niere e. V. (2020). "Transplantation: Wichtige Informationen für Betroffene." Bundesverband Niere e. V. (www.bundesverband-niere.de/informationen/transplantation; zuletzt aufgerufen am 06.07.2020).

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2018). "Organspendeausweis schafft Klarheit - auch für die Angehörigen!" BZgA. (www.bzga.de/presse/pressemitteilungen/2018-05-28-organspendeausweis-schafft-klarheit-auch-fuer-die-angehoerigen; zuletzt aufgerufen am 30.03.2020).

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2020). "Die Entscheidungslösung in Deutschland und gesetzliche Regelungen in anderen europäischen Ländern." BZgA. (www.organspende-info.de/gesetzliche-grundlagen/entscheidungsloesung.html; zuletzt aufgerufen am 30.03.2020).

Cadillo-Chavez, R., E. A. Santiago-Delpin, Z. Gonzalez-Caraballo, L. Morales-Otero, M. Saade, J. Davis and D. Heinrichs (2006). "The fate of organs refused locally and transplanted elsewhere." Transplant Proc **38**(3): 892-894.

Callaghan, C. J., S. J. Harper, K. Saeb-Parsy, A. Hudson, P. Gibbs, C. J. Watson, R. K. Praseedom, A. J. Butler, G. J. Pettigrew and J. A. Bradley (2014). "The discard of deceased donor kidneys in the UK." Clin Transplant **28**(3): 345-353.

Clayton, P. A., S. P. McDonald, G. R. Russ and S. J. Chadban (2019). "Long-Term Outcomes after Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: An ANZDATA Analysis." J Am Soc Nephrol **30**(9): 1697-1707.

Dahmane, D., V. Audard, C. Hiesse, F. Pessione, B. Bentaarit, B. Barrou, E. Rondeau, S. Cohen, P. Lang and P. Grimbert (2006). "Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors." Kidney Int **69**(3): 546-552.

Davidai, S., T. Gilovich and L. D. Ross (2012). "The meaning of default options for potential organ donors." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(38): 15201-15205.

Debout, A., Y. Foucher, K. Trebern-Launay, C. Legendre, H. Kreis, G. Mourad, V. Garrigue, E. Morelon, F. Buron, L. Rostaing, N. Kamar, M. Kessler, M. Ladriere, A. Poignas, A. Bliidi, J. P. Soulillou, M. Giral and E. Dantan (2014). "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.

Deutscher Bundestag (2020). "Organspenden: Mehrheit für die Entscheidungslösung." Deutscher Bundestag. (<https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2020/kw03-de-transplantationsgesetz-674682>; zuletzt aufgerufen am 29.06.2020).

Deutsches Ärzteblatt (2018). "Niederlande ändert Organspendegesetz." Deutsches Ärzteblatt. (www.aerzteblatt.de/nachrichten/89220; zuletzt aufgerufen am 29.06.2020).

Deutsche Stiftung Organtransplantation (2018). "Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2017." DSO.

Deutsche Stiftung Organtransplantation (2019). "Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018." DSO.

Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (2018). "Organspende: 'Das 'Tabu Widerspruchslösung' muss fallen!'" DTG. (www.d-t-g-online.de/images/Presse/PM_DTG_05.03.2018_Widerspruchslösung.pdf; zuletzt aufgerufen am 01.05.2020).

Durand, C. M., M. G. Bowring, D. M. Brown, M. A. Chattergoon, G. Massaccesi, N. Bair, R. Wesson, A. Reyad, F. F. Naqvi, D. Ostrander, J. Sugarman, D. L. Segev, M. Sulkowski and N. M. Desai (2018). "Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from Hepatitis C Virus-infected donors to noninfected recipients: an open-label nonrandomized trial." Ann Intern Med **168**(8): 533-540.

Eurotransplant International Foundation (2020a). "Eurotransplant's aims." ET. (www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/eurotransplants-aims; zuletzt aufgerufen am 30.03.2020).

Eurotransplant International Foundation (2020b). "History and timeline." ET. (www.eurotransplant.org/about-eurotransplant/history-and-timeline; zuletzt aufgerufen am 30.03.2020).

Eurotransplant International Foundation (2019). "Annual Report 2018." ET.

Eurotransplant International Foundation (2016). "Manual Chapter 3 (Allocation General), Version 3.1." ET.

Eurotransplant International Foundation (2017). "Manual Chapter 4 (ETKAS and ESP), Version 6.1." ET.

Eurotransplant International Foundation (2019). "Manual Chapter 4 (ETKAS and ESP), Version 8.2." ET.

Eurotransplant International Foundation (2017). "Statistical Report 2017." ET.

Eurotransplant International Foundation (2020). "Statistics Report Library." ET. (www.statistics.eurotransplant.org; zuletzt aufgerufen am 30.03. 2020).

Farid, S., A. Aldouri, S. Fraser, A. Al-Mukhtar, C. Newstead, A. Lewington, R. Baker, K. Menon and N. Ahmad (2009). "Outcomes of kidney grafts refused by one or more centers and subsequently transplanted at a single united kingdom center." Transplant Proc **41**(5): 1541-1546.

Filiopoulos, V. and J. N. Boletis (2016). "Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression?" World J Transplant **6**(1): 103-114.

Fonseca, I., L. Teixeira, J. Malheiro, L. S. Martins, L. Dias, A. C. Henriques and D. Mendonça (2015). "The effect of delayed graft function on graft and patient survival in kidney transplantation: an approach using competing events analysis." Transpl Int **28**(6): 738-750.

Fraser, S. M., R. Rajasundaram, A. Aldouri, S. Farid, G. Morris-Stiff, R. Baker, C. G. Newstead, G. J. Toogood, K. V. Menon and N. Ahmad (2010). "Acceptable outcome after kidney transplantation using "expanded criteria donor" grafts." Transplantation **89**(1): 88-96.

Frei, U., J. Noeldeke, V. Machold-Fabrizii, H. Arbogast, R. Margreiter, L. Fricke, A. Voiculescu, V. Kliem, H. Ebel, U. Albert, K. Lopau, P. Schnuelle, B. Nonnast-Daniel, F. Pietruck, R. Offermann, G. Persijn and C. Bernasconi (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.

Friedersdorff, F., C. Roller, G. Klein, P. Werthemann, H. Cash, K. Budde, T. Slowinski, C. Kempkensteffen, J. Busch, T. F. Fuller and M. Giessing (2013). "Outcome of expanded criteria donor kidneys that were transplanted at other Eurotransplant centers after being rejected by our institution." World J Urol **31**(4): 947-952.

Gaber, L. W., L. W. Moore, R. R. Alloway, M. H. Amiri, S. R. Vera and A. O. Gaber (1995). "Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts." Transplantation **60**(4): 334-339.

Giral, M., J. P. Bertola, Y. Foucher, D. Villers, E. Bironneau, Y. Blanloeil, G. Karam, P. Daguin, L. Lerat and J. P. Soulillou (2007). "Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis." Transplantation **83**(9): 1174-1181.

Gwinner, W., K. Hinzmann, U. Erdbruegger, I. Scheffner, V. Broecker, B. Vaske, H. Kreipe, H. Haller, A. Schwarz and M. Mengel (2008). "Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: prevalence, associated factors and effect on long-term function." Am J Transplant **8**(8): 1684-1693.

Haas, M., A. Loupy, C. Lefaucheur, C. Roufosse, D. Glotz, D. Seron, B. J. Nankivell, P. F. Halloran, R. B. Colvin, E. Akalin, N. Alachkar, S. Bagnasco, Y. Bouatou, J. U. Becker, L. D. Cornell, J. P. D. van Huyen, I. W. Gibson, E. S. Kraus, R. B. Mannon, M. Naesens, V. Nickleit, P. Nickerson, D. L. Segev, H. K. Singh, M. Stegall, P. Randhawa, L. Racusen, K. Solez and M. Mengel (2018). "The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials." Am J Transplant **18**(2): 293-307.

Hall, I. E., P. P. Reese, F. L. Weng, B. Schroppel, M. D. Doshi, R. D. Hasz, W. Reitsma, M. J. Goldstein, K. Hong and C. R. Parikh (2014). "Preimplant histologic acute tubular necrosis and allograft outcomes." Clin J Am Soc Nephrol **9**(3): 573-582.

Haller, B., A. Hapfelmeier, A. Ott, B. Waschulzik (2009). "Basiskurs Statistik und SPSS für Mediziner." MRI iMSE. (www2.imse.med.tum.de/downloads/kolloquium/Skript_SPSS.pdf; zuletzt aufgerufen am 07.04.2020).

Hart, A., J. M. Smith, M. A. Skeans, S. K. Gustafson, A. R. Wilk, S. Castro, J. Foutz, J. L. Wainright, J. J. Snyder, B. L. Kasiske and A. K. Israni (2020). "OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney." Am J Transplant **20 Suppl s1**: 20-130.

- Hemmerich W. A. (2015). "Statistik Guru Lexikon, Version 1.96." Statistik Guru. (<https://statistikguru.de/lexikon>; zuletzt aufgerufen am 07.04.2020).
- Hernandez, D., M. Rufino, J. M. Gonzalez-Posada, S. Estupinan, G. Perez, D. Marrero-Miranda, A. Torres and J. Pascual (2008). "Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation." Transplant Rev (Orlando) **22**(1): 21-26.
- Hoehl, R. and T. Hommel (2019). "Der Gesundheitsminister und das Jahr 2019: Die Spahn-schen Gesetze im Überblick." Ärztezeitung. (www.aerztezeitung.de/Politik/Die-Spahn-schen-Gesetze-405204.html; zuletzt aufgerufen am 29.06.2020).
- Juni, P., D. G. Altman and M. Egger (2001). "Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials." BMJ **323**(7303): 42-46.
- Ko, K. J., Y. H. Kim, K. H. Kwon, M. H. Kim, K. W. Jun, J. K. Hwang, S. D. Kim, S. C. Park, J. I. Kim, S. S. Yun and I. S. Moon (2018). "Kidney Transplantation Using Expanded-Criteria Deceased Donors: A Comparison With Ideal Deceased Donors and Non-Expanded-Criteria Deceased Donors." Transplant Proc **50**(10): 3222-3227.
- Koning, O. H., R. J. Ploeg, J. H. van Bockel, M. Groenewegen, F. J. van der Woude, G. G. Persijn and J. Hermans (1997). "Risk factors for delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: a prospective study of renal function and graft survival after preservation with University of Wisconsin solution in multi-organ donors. European Multicenter Study Group." Transplantation **63**(11): 1620-1628.
- Laging, M., J. A. Kal-van Gestel, J. van de Wetering, I. Jzermans, M. G. Betjes, W. Weimar and J. I. Roodnat (2016). "A high comorbidity score should not be a contraindication for kidney transplantation." Transplantation **100**(2): 400-406.
- Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers and D. Roth (1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." Ann Intern Med **130**(6): 461-470.
- Levey, A. S., L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, 3rd, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, J. Coresh and E. P. I. Ckd (2009). "A new equation to estimate glomerular filtration rate." Ann Intern Med **150**(9): 604-612.
- McLaren, A. J., W. Jassem, D. W. Gray, S. V. Fuggle, K. I. Welsh and P. J. Morris (1999). "Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation." Clin Transplant **13**(3): 266-272.
- Meier-Kriesche, H. U. and B. Kaplan (2002). "Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis." Transplantation **74**(10): 1377-1381.
- Mende A. (2012). "Tod auf der Warteliste." Pharmazeutische Zeitung **46**. (www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-462012/tod-auf-der-warteliste; zuletzt aufgerufen am 31.03.2020).

Merion, R. M., V. B. Ashby, R. A. Wolfe, D. A. Distant, T. E. Hulbert-Shearon, R. A. Metzger, A. O. Ojo and F. K. Port (2005). "Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation." JAMA **294**(21): 2726-2733.

Metzger, R. A., F. L. Delmonico, S. Feng, F. K. Port, J. J. Wynn and R. M. Merion (2003). "Expanded criteria donors for kidney transplantation." Am J Transplant **3 Suppl 4**: 114-125.

Molnar, M. Z., E. Streja, C. P. Kovesdy, A. Shah, E. Huang, S. Bunnapradist, M. Krishnan, J. D. Kopple and K. Kalantar-Zadeh (2012). "Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes." Am J Kidney Dis **59**(6): 841-848.

National Health Service Blood and Transplant (2019). "Organ Donation and Transplantation, Activity Report 2018/19." NHS Blood and Transplant. (<https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/16469/organ-donation-and-transplantation-activity-report-2018-2019.pdf>; zuletzt aufgerufen am 01.05.2020).

Nyberg, S. L., A. J. Matas, W. K. Kremers, J. D. Thostenson, T. S. Larson, M. Prieto, M. B. Ishitani, S. Sterioff and M. D. Stegall (2003). "Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation." Am J Transplant **3**(6): 715-721.

Nyberg, S. L., A. J. Matas, M. Rogers, W. S. Harmsen, J. A. Velosa, T. S. Larson, M. Prieto, M. B. Ishitani, S. Sterioff and M. D. Stegall (2001). "Donor scoring system for cadaveric renal transplantation." Am J Transplant **1**(2): 162-170.

Ojo, A. O., J. A. Hanson, H. Meier-Kriesche, C. N. Okechukwu, R. A. Wolfe, A. B. Leichtman, L. Y. Agodoa, B. Kaplan and F. K. Port (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.

Ojo, A. O., R. A. Wolfe, P. J. Held, F. K. Port and R. L. Schmouder (1997). "Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival." Transplantation **63**(7): 968-974.

Opelz, G. and B. Döhler (2012). "Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report." Am J Transplant **12**(11): 3031-3038.

Organ Procurement and Transplantation Network (2019). "A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI), Updated May 15, 2019." OPTN. (https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf; zuletzt aufgerufen am 01.05.2020).

Palkoci, B., M. Vojtko, J. Fialova, D. Osinova and M. Lajciakova (2018). "Results of Kidney Transplantation from Expanded Criteria Donors: A Single-Center Experience." Int J Organ Transplant Med **9**(1): 1-9.

- Piotti, G., I. Gandolfini, A. Palmisano and U. Maggiore (2019). "Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients." Nephrol Dial Transplant **34**(3): 388-400.
- Pokorna, E., S. Vitko, M. Chadimova, O. Schuck and H. Ekberg (2000). "Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors." Transplantation **69**(1): 36-43.
- Port, F. K., J. L. Bragg-Gresham, R. A. Metzger, D. M. Dykstra, B. W. Gillespie, E. W. Young, F. L. Delmonico, J. J. Wynn, R. M. Merion, R. A. Wolfe and P. J. Held (2002). "Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors." Transplantation **74**(9): 1281-1286.
- Port, F. K., R. A. Wolfe, E. A. Mauger, D. P. Berling and K. Jiang (1993). "Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients." JAMA **270**(11): 1339-1343.
- Querard, A. H., F. Le Borgne, A. Dion, M. Giral, G. Mourad, V. Garrigue, L. Rostaing, N. Kamar, A. Loupy, C. Legendre, E. Morelon, F. Buron, Y. Foucher and E. Dantan (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.
- Racusen, L. C., K. Solez, R. B. Colvin, S. M. Bonsib, M. C. Castro, T. Cavallo, B. P. Croker, A. J. Demetris, C. B. Drachenberg, A. B. Fogo, P. Furness, L. W. Gaber, I. W. Gibson, D. Glotz, J. C. Goldberg, J. Grande, P. F. Halloran, H. E. Hansen, B. Hartley, P. J. Hayry, C. M. Hill, E. O. Hoffman, L. G. Hunsicker, A. S. Lindblad, N. Marcussen, M. J. Mihatsch, T. Nadasdy, P. Nickerson, T. S. Olsen, J. C. Papadimitriou, P. S. Randhawa, D. C. Rayner, I. Roberts, S. Rose, D. Rush, L. Salinas-Madrigal, D. R. Salomon, S. Sund, E. Taskinen, K. Trpkov and Y (1999). "The Banff 97 working classification of renal allograft pathology." Kidney Int **55**(2): 713-723.
- Radtke, R. (2019). "Jährliche Gesundheitsausgaben pro Kopf in ausgewählten OECD-Ländern im Jahr 2018." Statista. (www.statista.com/statistik/daten/studie/37176/umfrage/gesundheitsausgaben-pro-kopf; zuletzt aufgerufen am 07.07.2020).
- Randhawa, P. (2001). "Role of donor kidney biopsies in renal transplantation." Transplantation **71**(10): 1361-1365.
- Rao, P. S., D. E. Schaubel, M. K. Guidinger, K. A. Andreoni, R. A. Wolfe, R. M. Merion, F. K. Port and R. S. Sung (2009). "A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index." Transplantation **88**(2): 231-236.
- Revanur, V. K., A. G. Jardine, D. B. Kingsmore, B. C. Jaques, D. H. Hamilton and R. M. Jindal (2001). "Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation." Clin Transplant **15**(2): 89-94.
- Schold, J. D., B. Kaplan, R. S. Baliga and H. U. Meier-Kriesche (2005). "The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys." Am J Transplant **5**(4 Pt 1): 757-765.

Schold, J. D. and H. U. Meier-Kriesche (2006). "Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis?" Clin J Am Soc Nephrol **1**(3): 532-538.

Schweizer Radio und Fernsehen (2020). "Organspende in Niederlanden Widerspruchslösung mit Spezialvariante." SRF. (www.srf.ch/news/international/organspende-in-niederlanden-widerspruchsloesung-mit-spezialvariante; zuletzt aufgerufen am 26.09.2020).

Stratta, R. J., A. C. Farney, G. Orlando, U. Farooq, Y. Al-Shraideh, A. Palanisamy, A. Reeves-Daniel, W. Doares, S. Kaczorski, M. D. Gautreaux, S. S. Iskandar, G. Hairston, E. Brim, M. Mangus, H. El-Hennawy, M. Khan and J. Rogers (2016). "Dual kidney transplants from adult marginal donors successfully expand the limited deceased donor organ pool." Clin Transplant **30**(4): 380-392.

Sung, R. S., M. K. Guidinger, A. B. Leichtman, C. Lake, R. A. Metzger, F. K. Port and R. M. Merion (2007). "Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys." Transplantation **84**(9): 1138-1144.

Transplantationsgesetz (2019). "Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben, zuletzt geändert durch Art. 24 G v. 20.11.2019." Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. (<https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf>; zuletzt aufgerufen am 01.05.2020).

The Transplantation Society (2019). "The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism (2018 Edition)." Transplantation **103**(2): 218-219.

Tullius, S. G., H. Tran, I. Guleria, S. K. Malek, N. L. Tilney and E. Milford (2010). "The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome." Ann Surg **252**(4): 662-674.

Vinkers, M. T., J. M. Smits, I. C. Tieken, J. de Boer, D. Ysebaert and A. O. Rahmel (2009). "Kidney donation and transplantation in Eurotransplant 2006-2007: minimizing discard rates by using a rescue allocation policy." Prog Transplant **19**(4): 365-370.

Wahba, R., B. Suwelack, W. Arns, F. Cakiroglu, U. Eisenberger, T. Feldkamp, A. Hansen, K. Ivens, T. Klein, A. Kribben, C. Kurschat, U. Lange, A. Muhlfield, M. Nitschke, S. Reuter, K. Schulte, R. Viebahn, R. Woitas, M. Hellmich and D. L. Stippel (2017). "Rescue allocation and recipient oriented extended allocation in kidney transplantation-influence of the EURO-TRANSPLANT allocation system on recipient selection and graft survival for initially nonaccepted organs." Transpl Int **30**(12): 1226-1233.

Wahba, R., S. Teschner and D. L. Stippel (2011). "Results of kidney transplantation after rescue allocation." Transpl Int **24**(6): e46-47.

White, A. D., H. Roberts, C. Ecuyer, K. Brady, S. Pathak, B. Clark, L. H. Hostert, M. S. Attia, M. Wellberry-Smith, A. Hudson and N. Ahmad (2015). "Impact of the new fast track kidney allocation scheme for declined kidneys in the United Kingdom." Clin Transplant **29**(10): 872-881.

Whiting, J. F., E. Y. Zavala, J. W. Alexander and M. R. First (1999). "The cost-effectiveness of transplantation with expanded donor kidneys." Transplant Proc **31**(1-2): 1320-1321.

Wirtschaftslexikon 24 (2020). "Allokation." Wirtschaftslexikon 24. (<http://www.wirtschaftslexikon24.com/d/allokation/allokation.htm>; zuletzt aufgerufen am 29.06.2020).

Wolfe, R. A., V. B. Ashby, E. L. Milford, A. O. Ojo, R. E. Ettenger, L. Y. Agodoa, P. J. Held and F. K. Port (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.

Wolfe, R. A., F. B. LaPorte, A. M. Rodgers, E. C. Roys, G. Fant and A. B. Leichtman (2007). "Developing organ offer and acceptance measures: when 'good' organs are turned down." Am J Transplant **7**(5 Pt 2): 1404-1411.

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

Yacoub, R., G. N. Nadkarni, P. Cravedi, J. Cijiang He, V. B. Delaney, R. Kent, K. N. Chauhan, S. G. Coca, S. S. Florman, P. S. Heeger, B. Murphy and M. C. Menon (2018). "Analysis of OPTN/UNOS registry suggests the number of HLA matches and not mismatches is a stronger independent predictor of kidney transplant survival." Kidney Int **93**(2): 482-490.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb.	Beschriftung	Seite
1.2.1	Prozentuale Verteilung der Arten der Zustimmung zur Organspende in Deutschland 2018	4
1.4.1	Schematische Darstellung der vom gängigen Schema abweichenden Allokation	15
2.2.1	Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung am MRI im Transplantationszeitraum	23
3.1.1	Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Wartezeit ab Dialysebeginn	34
3.1.2	Darstellung der Häufigkeitsverteilung der kalten Ischämiezeit (CIT)	34
3.1.3	Vergleich der Konstellation der Anti-CMV-IgG im Serum	35
3.2.1	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Transplantatüberleben exklusive (A) oder inklusive (B) Tod des Patienten, von Patientenüberleben (C) sowie Kurve der kumulativen Inzidenz von DwFG (D) im Zeitraum von fünf Jahren	39

8 Tabellenverzeichnis

Tab.	Bezeichnung	Seite
1.2.1	Gegenüberstellung der unterschiedlichen politischen Regelungen der Organspende in ausgewählten europäischen Nationen	3
1.2.2	Realisierte Spenderzahlen pro Nation im Jahr 2018	4
1.3.1	Darstellung der Aufteilung der HLA-MM mit der zugehörigen Punktzahl sowie deren Häufigkeitsverteilung 2018	7
1.3.2	Veranschaulichung der verschiedenen Dringlichkeitsstatus der gelisteten Empfänger Kandidaten	8
1.4.1	Verlauf des Anteils der ET-weit durchgeführten NTX nach RA	16
1.5.1	Verlauf der Zahl an Organspendern und transplantierten Nieren	17
1.5.2	Verlauf der Patientenzahl auf der Warteliste für eine Niere (nur reine NTX) in Deutschland	19
1.6.1	Zentrumsinterne Kriterien zur <u>Ablehnung</u> von Nierenangeboten nach RA	20
2.3.1	Übersicht über die betrachteten Empfängerkohorten	25
2.4.1	Zusammenfassung der angewandten Definitionen	27
3.1.1	Vergleich der demographischen und klinischen Spender- und Empfängerdaten zwischen den zwei Patientenkohorten des GMHTP	36, 37
3.1.2	Explorative Odds Ratios (OR) nominaler Merkmale	38
3.2.1	Univariate Cox-Regressionsanalyse der Überlebensraten	40
3.2.2	Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Überlebensraten	40, 41
3.2.3	Statistisch signifikante explorative Kaplan-Meier-Überlebensanalysen bei Betrachtung verschiedener Merkmalsausprägungen	42, 43
3.3.1	Vergleich der Ergebnisse der Nullbiopsien zwischen den zwei Patientenkohorten des GMHTP	44
3.3.2	Statistisch signifikante explorative bivariate lineare Korrelationen der chronischen Transplantatschäden in den Nullbiopsien	44
3.4.1	Vergleich der demographischen Charakteristik, GMHTP vs. ET	45
3.4.2	Vergleich der Überlebensraten nach fünf Jahren, GMHTP vs. ET	46
9.1.1	Verteilung der Todesursache der Spender	75
9.2.1	Verteilung der Grunderkrankung der Empfänger	75

9 Anhang

9.1 Verteilung der Todesursache der Spender

		RA (n = 69)		SA (n = 189)			
Todesursache übergeordnet [%]		Todesursache unterteilt [%]		Todesursache übergeordnet [%]	Todesursache unterteilt [%]		
Intracranial	76,8	Intracerebrale Blutung	36,2	Intracranial	64,0	Intracerebrale Blutung	22,2
		Subarachnoidalblutung	18,8			Subarachnoidalblutung	23,8
		Cerebrale Ischämie	15,9			Cerebrale Ischämie	4,3
		Cerebrales Ödem	4,3			Cerebrales Ödem	5,3
		Subduralblutung	0,0			Subduralblutung	1,6
		Intracranial Sonstiges	1,4			Intracranial Sonstiges	2,6
Trauma	13,0	Schädelhirntrauma	2,9	Trauma	16,9	Schädelhirntrauma	11,1
		Capitis	7,2			Capitis	1,6
		Trauma Sonstiges	2,9			Trauma Sonstiges	4,2
Sonstiges	10,0	Hypoxischer Hirnschaden	10,1	Sonstiges	19,0	Hypoxischer Hirnschaden	17,5
		Sonstiges	0,0			Sonstiges	1,6

RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; χ^2 -Test nach Pearson: $p = 0,023$

9.2 Verteilung der Grunderkrankung der Empfänger

Grunderkrankung [%]	RA (n = 69)	SA (n = 189)
Glomerulonephritis	26,1	27,5
Hereditäre Nierenerkrankung	20,3	12,2
Diabetes mellitus	15,9	10,6
Arterielle Hypertonie	11,6	11,1
Interstitielle Nephritis	8,7	6,9
Refluxnephropathie oder Harnstau	1,4	6,3
Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)	2,9	3,2
Systemerkrankung	1,4	3,7
Infektiöse Ursache	1,4	2,6
Nierentumor	2,9	1,1
Toxisch	0,0	1,1
Unklare Genese	2,9	9,0
Sonstiges	4,3	4,8

RA: Rescue Allokation; SA: Standard Allokation; exakter Test nach Fisher: $p = 0,484$

10 Danksagung

Nach einer Famulatur in der Transplantations- und Viszeralchirurgie der dritten Klinik der Semmelweis Universität in Budapest besuchte ich aufgrund des geweckten Interesses für Organtransplantationen das unter Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Volker Aßfalg veranstaltete Wahlpflichtfach „Transplantationsmedizin“ der Technischen Universität München. Wegen der wachsenden Faszination begann ich daraufhin im Herbst 2017 bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Volker Aßfalg unter dem Thema „Zentrumsinterne Evaluation der Transplantatergebnisse nach Rescue-allozierter Nierentransplantation und Analyse des prädiktiven Wertes der TIMP-2 und IGFBP7 (NephroCheck®)-Ratio bei hirntoten Nierenspendern auf die initiale Transplantatfunktion“ im klinischen Forschungsbereich der Arbeitsgruppe „Aßfalg-Kapfer: Biomarker in DBD Organspendern“ der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des MRI mitzuwirken. Nach ausgiebigen Versuchen, der Einhaltung des Datenschutzes gerecht zu werden, mussten wir feststellen, dass eine ET-weite, ausreichende Datengewinnung für die Auswertung der Ergebnisse des NephroCheck®-Tests nicht möglich war. Es wurde der zweite Teil dieser Arbeit abgebrochen und eine neue Arbeitsgruppe „Aßfalg: Nierentransplantationschirurgie“ gegründet, auf dessen Grundlage vorliegende Dissertation entstehen konnte.

Die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit war nur durch Unterstützung und Hilfe zahlreicher Personen möglich, welchen ich an dieser Stelle ausgiebig danken möchte.

Mein herausragender Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Volker Aßfalg, ohne welchen die Arbeit sowohl am Paper „Kidney transplantation after rescue allocation - meticulous selection yields the chance for excellent outcome“ als auch an meiner Dissertation um einiges schwieriger gewesen und nur halb so viel Spaß gemacht hätte. Er entwarf die Fragestellung und nahm diese Arbeit als Dissertation an. Antworten auf jegliche Fragen und Probleme erhielt ich in kürzester Zeit und die Zusammenarbeit zur Lösung verschiedenster Problematiken, sei es die selbstständige Erarbeitung grundlegender Statistik-Tools, die Ausarbeitung eines Vortrags für den ESOT-Kongress 2019 in Kopenhagen, die Überarbeitung von Textpassagen der Dissertation, die Erstellung von Tabellen und Abbildungen für unser gemeinsames Paper oder die Erfüllung kniffliger Reviewerwünsche, sucht seinesgleichen. Lieber Volker, nochmals vielen, vielen Dank für die hervorragende Betreuung, die ausgiebigen Hilfestellungen sowie die Lösung von zahlreichen Problemen, die im Laufe der mehr als dreijährigen Zusammenarbeit entstanden sind!

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Mentor, Herrn Dr. med. Stephan Kemmner, der mir zu Erleichterung der Datenerhebung sowohl eine fertig ausformulierte Datenmaske als auch Daten zu bereits erhobenen Nierenempfängern zur Verfügung stellte. Vielen Dank auch für die Vorkehrungen zur ethischen Berechtigung dieser Studie (Ethikantrag „Nierentransplantation nach Rescue Allokation (Ethikvotum: 315/18S)“) sowie die Mitwirkung am Paper.

Herrn Carsten Jäger danke ich vielmals für die sofortige Hilfestellung bei statistischen und graphischen Schwierigkeiten sowie die Erklärung der Anwendung komplizierterer statistischer Testmethoden in SPSS.

Ein großes Dankeschön geht an die Sekretärinnen des interdisziplinären Transplantationszentrums der TUM für Niere und Pankreas, Frau Claudia Federspiel und Frau Marina Weyrauch, für die Einarbeitung in den Umgang mit der Datenbankabfrage von ET und vom zentrumseigenen Datenspeicher sowie die Unterstützung bei Schwierigkeiten bei der Erhebung bestimmter Patientendatenlücken.

Bei Frau Prof. Dr. med. Maike Büttner-Herold (Institut für Nephropathologie, Universitätsklinikum Erlangen) möchte ich mich vielmals für die Auswertung der am MRI durchgeführten Nullbiopsien bedanken, durch welche die Gegenüberstellung der Organqualität zum Zeitpunkt der Transplantation gerade erst möglich wurde.

Weiterhin danke ich meiner ehemaligen Mentorin, Frau Dr. med. Barbara Kapfer, für gemeinsam entworfene Pläne sowie gute Ideen für den Umgang mit den Ergebnissen des NephroCheck®-Tests. Leider mussten wir unsere Zusammenarbeit aufgrund des Abbruchs des zweiten Studienteils frühzeitig beenden.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Lutz Renders meinen Dank für (in vorliegender Arbeit leider nicht nutzbare) Telefonate mit diversen, ET-weiten Ansprechpartnern der entsprechenden Transplantationszentren für die Nephrocheck-Einverständniserklärung aussprechen.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Frau Dr. med. Éva Toronyi meinen Dank äußern, denn sie ermöglichte mir durch die Organisation und Betreuung einer Famulatur an der dritten Klinik der Semmelweis Universität in Budapest eine erste Einführung in die Organtransplantation und weckte hierfür mein Interesse.

Für die Ermöglichung der Erstellung von internationalen Vergleichsgruppen sowie der genauen Datenrecherche zu den demographischen und klinischen Daten der Organspender möchte ich mich auch bei der Organisation Eurotransplant International Foundation (Leiden, Niederlande) bedanken.

Zuletzt geht mein herzliches Dankeschön an meine Eltern Regina und Tjark, die mir das Medizinstudium erst ermöglicht haben, und mich mit viel Geduld, guten Ideen und Ratschlägen sowie stetiger Zustimmung bei der Durchführung dieser Dissertation bestärkten.