

Aus der Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten
Nieren- und Hochdruckkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Allokation der Nierentransplantate im Eurotransplantraum – wird
das Potential des Organpools voll ausgeschöpft?**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Vera Klasen

aus Celle

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Assad Haneya

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 28.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Aktuelle Situation und Problemstellung	1
1.2 Nierenallokation via Eurotransplant	2
1.3 Ethische Grundprinzipien bei der Organallokation	6
1.4 Situation in den USA	7
1.5 Studienlage und Fragestellung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Studiendesign	11
2.2 Patientenkollektiv	11
2.3 Datenerhebung	12
2.4 Charakteristika der Transplantatempfänger und Organspender	12
2.5 Statistische Analysen	15
2.5.1 Cox-Regressions-Analysen	15
2.5.2 Berechnung von KDRI und KDPI	16
2.5.3 Berechnung des EPTS	18
2.5.4 Weitere statistische Analysen	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Transplantat- und Patientenüberleben	20
3.2 Evaluation des KDRI/KDPI und prognostisch relevanter Spendermerkmale	23
3.3 Evaluation prognostisch relevanter Empfängermerkmale	29
3.4 Korrelation prognostisch relevanter Spender- und Empfängermerkmale	32
4 Diskussion	38
5 Zusammenfassung	47
6 Literaturverzeichnis	49

Abkürzungsverzeichnis

AM	Acceptable Mismatch Program
ANV	Akutes Nierenversagen
BMI	Body Mass Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CVA	Zerebrovaskulärer Unfall
df	Freiheitsgrade
dl	Deziliter
ECD	Extended Criteria Donor
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPTS	Estimated Post-transplant Survival Score
ESP	Eurotransplant Senior Program
ET	Eurotransplant
et al	und andere
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
h	Stunde
HCV	Hepatitis-C-Virus
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
IBM	International Business Machines Corporation
ICU	Intensivstation
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDPI	Kidney Donor Profile Index
KDRI	Kidney Donor Risk Index
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
MM	Mismatch(es)

n	Anzahl
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
p	p-Wert
PRA's	Penal Reactive Antibodies
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standard Deviation
SPSS	Marke der Softwarefirma IBM
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
UNOS	United Network for Organ Sharing
US	United States
USA	United States of America
vs	versus
w	weiblich

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Allokation von Nieren durch Eurotransplant
- Abbildung 2: Zwei große, für die Organallokationen wichtige ethische Prinzipien: Gleichheit und Utilitarismus
- Abbildung 3: Tortendiagramm zur Veranschaulichung der zur Anwendung gekommenen Allokationsmechanismen
- Abbildung 4: Transplantatüberleben
- Abbildung 5: Patientenüberleben
- Abbildung 6: Kombiniertes Endpunkt aus Transplantatverlust und Tod
- Abbildung 7: Korrelation von Spenderalter und KDPI
- Abbildung 8: Patientenüberleben aufgeteilt nach EPTS-Quintilen
- Abbildung 9: Korrelation von Empfängeralter und EPTS
- Abbildung 10: Verteilung des Kidney Donor Risk Index (KDRI)
- Abbildung 11: Verteilung des Kidney Donor Profile Index (KDPI)
- Abbildung 12: Verteilung des Estimated Post-Transplant Survival Score (EPTS)
- Abbildung 13: Korrelation von EPTS und KDPI
- Abbildung 14: Korrelation von Empfänger- und Spenderalter
- Abbildung 15: Korrelation von Empfängeralter und dem terminalen Serumkreatinin des Spenders

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation
- Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der in den KDRI eingehenden Spender- und Transplantatparameter für den kombinierten Endpunkt aus Funktionsverlust und Tod des Patienten
- Tabelle 3: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der in den KDRI eingehenden Spender- und Transplantatparameter für die separaten Endpunkte Funktionsverlust, Tod des Patienten und 30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust
- Tabelle 4: Transplantatverlust, Tod und mediane Nachbeobachtungszeit aufgeteilt nach KDPI- und Altersgruppen der Spender
- Tabelle 5: Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit in der ET-Region relevanten Variablen für die Endpunkte Funktionsverlust, Tod des Patienten, 30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust sowie den Kombinierten Endpunkt
- Tabelle 6: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der in den EPTS eingeschlossenen Empfängercharakteristika
- Tabelle 7: Tod, Tod mit funktionierendem Transplantat und Mediane Nachbeobachtungszeit aufgeteilt nach EPTS- und Altersgruppen der Empfänger
- Tabelle 8: Kreuztabelle zwischen KDPI und EPTS jeweils $\leq / > 20$

1 Einleitung

1.1 Aktuelle Situation und Problemstellung

Die Nierentransplantation ist die Behandlung der Wahl für Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen. Sie führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und verringert zudem die Mortalitätsraten im Vergleich zu Patienten, die an die Hämodialyse gebunden sind (1-3). Bedauerlicherweise wächst der bereits bestehende Mangel an Organen, welche für eine Transplantation zur Verfügung stehen (4). Dies basiert nicht nur auf einer sinkenden Spendebereitschaft der Bevölkerung, nachdem im Jahr 2012 Unregelmäßigkeiten in der Wartelistenführung bekannt geworden sind, sondern zu einem großen Teil auch auf einer rückläufigen Melderate potentieller Organspender von Seiten der Krankenhäuser (5). Währenddessen steigt die Prävalenz der Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung an (6) und die Anzahl der auf ein passendes Spenderorgan wartenden Patienten ist seit vielen Jahren auf einem sehr hohem Niveau (7). Folglich kommt es zu einer starken Divergenz zwischen Organangebot und -nachfrage und einer Verlängerung der Wartezeit der Patienten auf ein geeignetes Spenderorgan. Momentan beträgt die durchschnittliche Wartezeit für eine Nierentransplantation in Deutschland sechs bis sieben Jahre (8). Dies deutet auf die Notwendigkeit hin, dass neben Appellen an die Spendebereitschaft der Bevölkerung und die Meldebereitschaft der beteiligten Krankenhäuser an zusätzlichen Verteilungsstrategien gearbeitet werden sollte, welche den potentiellen Nutzen der Organe vermehrt in den Vordergrund stellen.

1.2 Nierenallokation via Eurotransplant

Die Stiftung Eurotransplant (ET) wurde im Jahr 1967 basierend auf der Entdeckung der Humanes-Leukozyten-Antigen-Merkmale (HLA-Merkmale) im Jahr 1965 von dem Niederländer Jon van Rood gegründet (9). Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Übereinstimmung in diesen Gewebemerkmale zu einem guten Transplantationsergebnis führt und somit eine große Bedeutung für die erfolgreiche Organtransplantation hat (10,11). Seit dem Beitritt von Slowenien im Juli 2013 besteht die internationale Organaustauschorganisation Eurotransplant in ihrer derzeitigen Zusammensetzung aus den acht Staaten Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Ungarn und Slowenien. Die Erschaffung eines gemeinsamen, großen Patientenregisters soll es ermöglichen, Spenderorgane an Patienten mit einer möglichst guten Übereinstimmung in den für das jeweilige Organ wichtigen Merkmalen, mit besonderem Augenmerk auf die HLA-Merkmale, zu vergeben. Dies soll zu einer effektiven und effizienten Nutzung der Spenderorgane führen (12). Eurotransplant hat sich zudem dazu verpflichtet, neben den Erfolgsaussichten auch die medizinische Dringlichkeit und weitere ethische Gesichtspunkte bei der Organallokation zu berücksichtigen (13).

Die Verteilung (Allokation) des Organs Niere erfolgt vorrangig über zwei große Systeme innerhalb Eurotransplants: das „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) und das „Eurotransplant Senior Program“ (ESP). Zudem existieren spezielle Allokationsverfahren wie das „Acceptable Mismatch Program“ (AM) für besondere Patientengruppen (14).

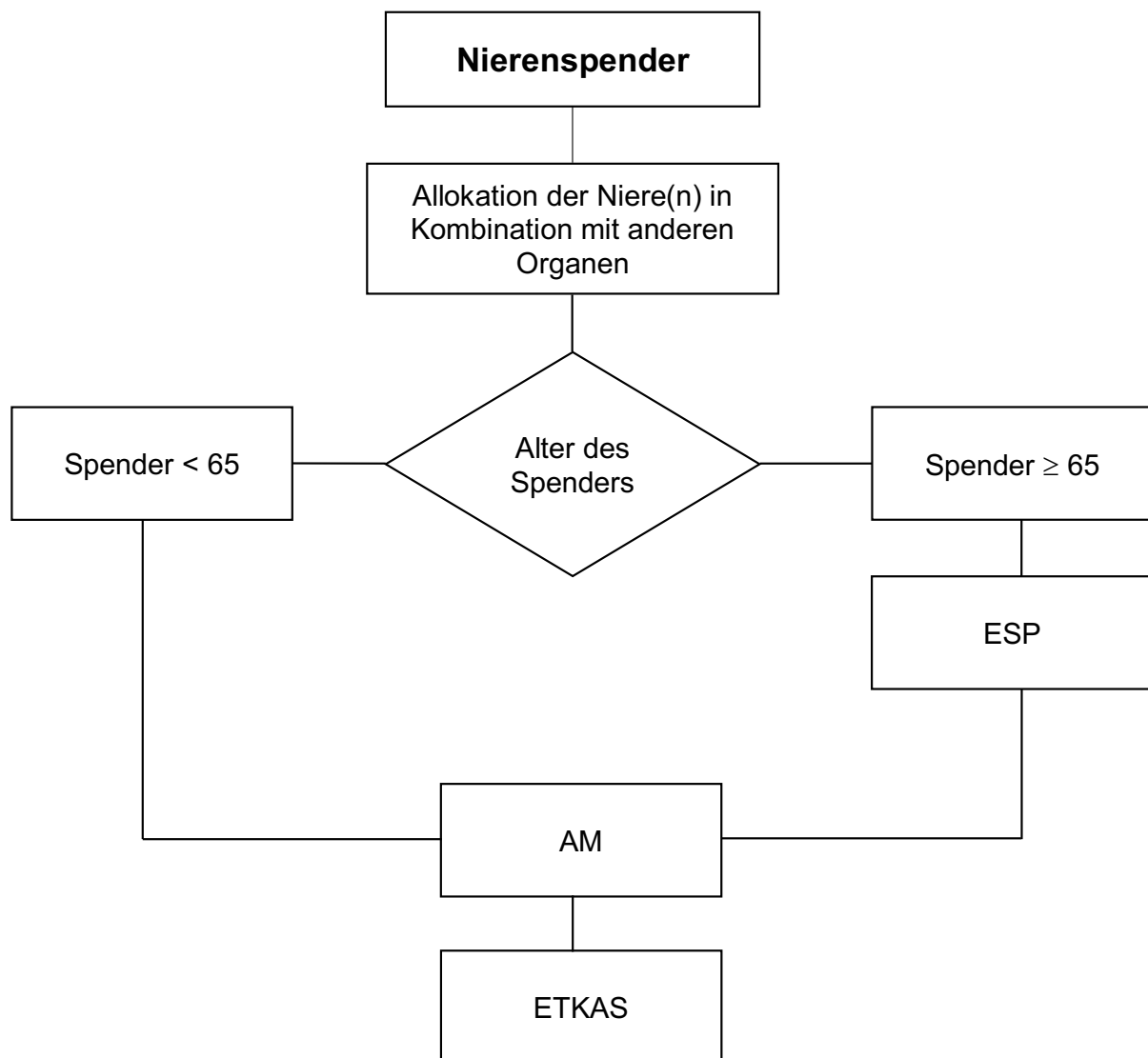


Abbildung 1. Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Allokation von Nieren durch Eurotransplant. ESP: Eurotransplant Senior Program, AM: Acceptable Mismatch Program, ETKAS: Eurotransplant Kidney Allocation System. Das Flussdiagramm ist, mit freundlicher Erlaubnis von Eurotransplant, dem Eurotransplant Handbuch, Kapitel 4 entnommen (14).

In das ETKAS fließen die Nieren der Spender mit einem Alter <65 Jahre ein, wenn sie nicht bereits im Rahmen einer kombinierten Organtransplantation vergesellschaftet mit anderen Organen vergeben wurden (14). Eine kombinierte Organtransplantation hat vor der Einfachtransplantation immer Vorrang. Sie erfolgt anhand der Allokationsregeln des jeweils führenden Organs, die Niere ist dabei immer zweitrangig (15). Die Auswahl des passenden Empfängers für ein spezifisches Organ erfolgt im ETKAS über ein Punktesystem. Zur Rangreihenbildung innerhalb dieses Punktesystems werden mehrere Variablen herangezogen. Ein wichtiger Bestandteil ist das bereits erwähnte HLA-System, in dessen Rahmen die Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen HLA-A, HLA-B und HLA-DR geprüft wird (14). Bei den verschiedenen HLA-Merkmalen handelt es sich um Oberflächenmerkmale auf den Zellen, gegen welche Antikörper gebildet werden können (16,17). Bei einer Übereinstimmung in allen betrachteten Merkmalen (sogenanntes „Full House Match“) werden die Organe bevorzugt an den entsprechenden Empfänger vergeben (14). Ein weiteres Kriterium ist die „Mismatch-Wahrscheinlichkeit“ mit der Spenderpopulation. Diese bezeichnet die errechnete Wahrscheinlichkeit für einen Transplantationskandidaten ein Organ zu erhalten, welches weitgehend mit seinen eigenen HLA-Merkmalen übereinstimmt (14,18,19). Der ebenso berücksichtigte Anteil an „Penal Reactive Antibodies“ (PRA's) gibt an, wie groß der Bevölkerungsanteil ist, gegen den bei dem Empfänger vorgebildete Antikörper vorliegen (14,17). Dadurch werden zusätzliche Punkte vergeben, welche den Nachteil von seltenen oder aufgrund einer vorangegangenen Immunisierung nicht gut kompatiblen HLA Merkmalen ausgleicht. Weitere in das Punktesystem eingehende Variablen sind die Wartezeit, die medizinische Dringlichkeit, die nationale Organaustauschbalance und die Distanz zwischen Organspender- und Empfänger (14,19). Die medizinische Dringlichkeit wird in normale und hohe Dringlichkeit (= „high urgency“) unterteilt. Eine hohe Dringlichkeit liegt dann vor, wenn eine für den Patienten lebensgefährdende Situation besteht. Von solch einer Situation wird zum Beispiel ausgegangen, wenn Patienten keine Möglichkeit zur Anlage eines Shunts (mehr) haben und nicht die Option einer Bauchfelldialyse besteht. Ebenso wird eine durch einen Psychiater attestierte Suizidalität als hohe Dringlichkeit gewertet (20). Für pädiatrische Patienten werden zusätzliche Punkte vergeben. Außerdem gibt es, von der Staatsangehörigkeit innerhalb der ET-Region abhängig, Zusatzpunkte in Spezialfällen, wie zum Beispiel bei Patienten, die bedingt

durch eine Lebendspende nur noch über eine eigene Niere verfügen. Aus den genannten Variablen wird für jeden potentiellen Empfänger ein Punktwert gebildet. Der Empfänger mit dem höchsten Punktwert für den speziellen Spender und somit dem höchsten Rang in dem Punktesystem bekommt das zur Verfügung stehende Spenderorgan als erstes angeboten (14).

Die Nieren von Spendern mit einem Alter über 65 werden in einem separaten Programm, dem „Eurotransplant Senior Program“ (ESP) an ebenso über 65-jährige Empfänger verteilt. Der entscheidende Unterschied zum ETKAS besteht darin, dass die HLA-Merkmale nicht berücksichtigt werden. Anstelle dessen liegt das Augenmerk darauf, die Transportzeit des Organs und damit die kalte Ischämiezeit durch eine möglichst lokale/regionale Allokation so kurz wie möglich zu halten (14). Bei der kalten Ischämiezeit handelt es sich um die Zeit der der Kühlung bei der Organkonservierung zwischen Organentnahme und Wiedererwärmung im OP (21). Eine kurze kalte Ischämiezeit hat sich als prognostisch günstig erwiesen (21,22). Neben der kalten existiert die warme Ischämiezeit, bei welcher es sich um die Zeit von der Wiedererwärmung bis zur Perfusion des Organs bei der Implantation handelt (23). Kommen in der Spenderumgebung mehrere Empfänger in Frage, wird die Wartezeit der Patienten berücksichtigt. Wird kein passender Empfänger im Rahmen des ESP gefunden, wird das Organ durch das ETKAS verteilt. Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren haben in Deutschland die Möglichkeit zu entscheiden, ob sie ein Organ über ESP oder ETKAS erhalten möchten (14,24).

Neben dem ETKAS und dem ESP gibt es das sogenannte „Acceptable Mismatch Program“ (AM), über welches die Nierentransplantate an Patienten mit einem besonders hohen Sensibilisierungsgrad vergeben werden. Dieser definiert sich durch das Vorhandensein von $\geq 85\%$ PRA's in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen (24). Die hoch sensibilisierten Patienten erhalten die Organe bevorzugt vor den Empfängern im ETKAS und ESP, um ihren Chancennachteil auf ein geeignetes Spenderorgan aufgrund der bestehenden Immunisierung auszugleichen. Auch hier gilt, dass kombinierte Organtransplantationen vor Einfachtransplantationen priorisiert werden (14).

1.3 Ethische Grundprinzipien bei der Organallokation

Im Rahmen der Organvergabe stehen sich zwei große ethische Prinzipien gegenüber, die in den Allokationssystemen Berücksichtigung finden müssen: der Utilitarismus und die Chancengleichheit (25).

In einem rein utilitaristisch ausgerichteten Verteilungssystem muss verhindert werden, dass Spendernieren mit einer voraussichtlich langen Funktionszeit an Patienten mit limitierter Überlebenserwartung vergeben werden (26). Dadurch kann so gut wie möglich vermieden werden, dass Patienten mit einem noch funktionstüchtigen Spenderorgan versterben und folglich das Potential des entsprechenden Organs nicht voll ausgenutzt wird. Andersherum betrachtet ist es unwahrscheinlich, dass qualitativ weniger hochwertige Organe bei jungen und abgesehen von der Nierenerkrankung gesunden Empfängern für die Spanne ihrer Lebenszeit funktionieren. Folglich erleiden diese Empfänger häufig im Laufe der Zeit Funktionsverluste und eine Rückkehr zur Dialysetherapie sowie eine Listung zur Re-Transplantation sind unumgänglich (27). Demzufolge wäre es eine Möglichkeit, den Nutzen der zur Verfügung stehenden Organe zu maximieren, indem man eine möglichst konsequente Verteilung anhand der erwarteten Funktions- und Überlebenszeiten durchführt (28).

Diesem utilitaristischen Prinzip steht das Prinzip der Chancengleichheit gegenüber. Im Rahmen der Chancengleichheit soll jeder bedürftige Patient dieselben Möglichkeiten haben, ein Spenderorgan zu erhalten, ungeachtet der daraus resultierenden Langzeitergebnisse (28).



Abbildung 2. Zwei große, für die Organallokationen wichtige ethische Prinzipien: Gleichheit und Utilitarismus

1.4 Situation in den USA

Unter Berücksichtigung dieser beiden Prinzipien hat das amerikanische „Organ Procurement and Transplantation Network“ (OPTN) 2014 ein neues Allokationssystem eingeführt, welches dem Utilitarismus im Vergleich zum Vorsystem mehr Beachtung schenken sollte (27). Um in Bezug auf die Transplantatfunktion und die Überlebenszeit prognostische Aussagen treffen zu können, wurden zwei Klassifikationssysteme eingeführt: der „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) und der „Estimated Post-transplant Survival Score“ (EPTS) (27-29).

Der KDPI erlaubt eine Aussage über die Qualität eines Spenderorgans im Vergleich zu allen anderen Organen des Organpools und liefert somit indirekt eine Vorhersage der erwarteten Funktionszeit des Transplantats (30). Er basiert auf dem sogenannten „Kidney Donor Risk Index“ (= KDRI), welcher im Jahr 2009 von Rao *et al.* definiert wurde (31). Durch die Analyse der Spender- und Empfängerdaten von 69.440 im „US Scientific Registry of Transplant Recipients“ (SRTR) erfassten Personen fanden Rao *et al.* durch schrittweise Regression mit Rückwärtsselektion zehn Spender- sowie vier Transplantparameter, welche unabhängig voneinander das Transplantatüberleben positiv oder negativ beeinflussen. Ein Transplantatverlust war in der Studie als Rückkehr zur Dialyse, Re-Transplantation oder Tod des Patienten definiert (31). Die ersten beiden Ereignisse werden im Folgenden als Funktionsverlust zusammengefasst. Bei den zehn relevanten Spenderparametern handelte es sich um das Spenderalter, afroamerikanische Wurzeln, das terminale Serumkreatinin, eine Hypertonie- oder Diabetesanamnese, die Todesursache zerebrovaskulärer Unfall (CVA), die Spendergröße sowie das Spendergewicht, eine Spende nach kardialen Tod und den Hepatitis-C-Status. Auf Seiten der Transplantatparameter waren HLA-Mismatches der Merkmale B und DR, die kalte Ischämiezeit sowie die chirurgischen Verfahren „en bloc“-Transplantation und Doppeltransplantation von Relevanz. Aus der diese 14 Faktoren beinhaltenden Cox-Regressionsanalyse wurde folgende Formel zur Errechnung des KDRI ermittelt:

KDRI = $\text{Exp} (-0,0194 * I [\text{Alter} < 18 \text{ Jahre}] * (\text{Alter} - 18 \text{ Jahre}) + 0,0128 * (\text{Alter} - 40 \text{ Jahre}) + 0,0107 * I [\text{Alter} > 50 \text{ Jahre}] * (\text{Alter} - 50 \text{ Jahre}) + 0,179 * I [\text{Rasse} = \text{afroamerikanisch}] + 0,126 * I [\text{Hypertonie}] + 0,130 * I [\text{Diabetes}] + 0,220 * (\text{Serum-Kreatinin} - 1,0 \text{ mg/dl}) - 0,209 * I [\text{Serum-Kreatinin} > 1,5 \text{ mg/dl}] * (\text{Serum-Kreatinin} - 1,5 \text{ mg/dl}) + 0,0881 * I [\text{Todesursache} = \text{zerebrovaskulärer Unfall}] - 0,0464 * [(\text{Größe} - 170 \text{ cm}) / 10] - 0,0199 * I [\text{Gewicht} < 80 \text{ kg}] * [(\text{Gewicht} - 80 \text{ kg}) / 5] + 0,133 * I [\text{Spende nach kardialem Tod}] + 0,240 * I [\text{Hepatitis C positiv}] - 0,0766 * I [\text{HLA-B-Mismatch} = 0] - 0,0610 * I [\text{HLA-B-Mismatch} = 1] - 0,130 * I [\text{HLA-DR-Mismatch} = 0] + 0,0765 * I [\text{HLA-DR-Mismatch} = 2] + 0,00548 * (\text{Kalte Ischämiezeit} - 20 \text{ Stunden}) - 0,364 * I [„en bloc“-Transplantation] - 0,148 * I [\text{doppelte Nierentransplantation}]$ (26)

Da die Transplantatparameter nur unter der Hinzunahme von Empfängerinformationen mit einbezogen werden können, wurde sich für den klinischen Gebrauch auf eine ausschließlich die Spenderparameter berücksichtigende Version des KDRI geeinigt (32). Hierfür wurden die Transplantatparameter aus der Formel gestrichen. Der anhand der gekürzten Formel ermittelte KDRI_RAO drückt die Wahrscheinlichkeit eines Transplantatverlusts im Verhältnis zu dem von Rao *et al.* definierten Referenzspender aus. Der Referenzspender (KDRI = 1) hat folgende Merkmale: 40 Jahre alt, nicht afroamerikanischer Herkunft, Serumkreatinin 1,0 mg/dl, keine Hypertonie- oder Diabetesanamnese, andere Todesursache als zerebrovaskulärer Unfall, 170 cm groß, ≥ 80 kg schwer, Hirntod (= nicht-kardial-bedingter Tod) und Hepatitis-C-Virus-negativ (31). Er ist weder der ideale noch der durchschnittliche Spender, sondern befindet sich zwischen diesen beiden Ausprägungen (30).

Um von dieser theoretischen Größe ausgehend einen klinischen Bezug zu schaffen, wird der KDRI_RAO durch den medianen KDRI-Wert der Spender des Kalendervorjahres geteilt. Dieser mediane KDRI-Wert wird in dem Zusammenhang „Skalierungsfaktor“ genannt. Durch diesen Schritt verändert sich die Interpretation des KDRI, welcher nun als KDRI_MEDIAN bezeichnet wird, dahingehend, dass eine Qualitätsaussage über das Spenderorgan im Vergleich zu dem medianen Transplantat des Vorjahres getroffen werden kann (30). Um die Organqualität eines spezifischen Nierentransplantats in Bezug auf den gesamten vorhandenen Organpool einschätzen zu können, wird der KDRI_MEDIAN anhand einer vom OPTN

zur Verfügung gestellten Zuordnungstabelle auf eine kumulierte Prozentskala übertragen (33). Der Rang innerhalb dieser Prozentskala wird KDPI genannt. Ein Rang von 20 bedeutet beispielsweise, dass 20 Prozent der Organe des Organpools ebenso gut oder besser sind als das vorliegende Spenderorgan, 80 Prozent hingegen schlechter (30).

Um die wahrscheinliche Überlebenszeit des Empfängers nach der Transplantation abschätzen zu können, wurde aus den Daten des SRTR auf Anfrage des OPTN mittels Cox-Regressionsanalysen der EPTS gebildet (28,34). In diesen gehen die Dialysezeit in Jahren, das Patientenalter in Jahren, der aktuelle Diabetesstatus und ob bereits eine Transplantation stattgefunden hat ein. Patienten mit niedrigeren EPTS Werten profitieren erwartungsgemäß stärker von guten Transplantorganen als Patienten mit höheren EPTS-Werten im Sinne einer längeren Funktionszeit des Organs (34). Der errechnete EPTS-Rohwert wird genauso wie der KDRI_MEDIAN mit Hilfe einer auf dem Vorjahr basierenden Zuordnungstabelle auf eine kumulierte Prozentskala übertragen (35).

Basierend auf diesen beiden Klassifikationssystemen vergibt das OPTN die 20% besten Nierentransplantate ($KDPI \leq 20$) an die 20% der Patienten, die voraussichtlich am meisten davon profitieren werden ($EPTS \leq 20$) (36). Folglich besteht die zweite große Gruppe aus der Kombination von KDPI und EPTS-Werten > 20 . Innerhalb dieser beiden großen Gruppen werden die Empfänger, ähnlich dem System von Eurotransplant, anhand eines Punktesystems in eine Rangreihe gebracht (32,36).

1.5 Studienlage und Fragestellung

Vor dem Hintergrund der steigenden Diskrepanz zwischen Organangebot und Organnachfrage (4) stellt sich die Frage, ob die aktuell im ET-Raum genutzten Verteilungsmechanismen überdacht und auch hier eine andere Gewichtung zwischen den Prinzipien „Ausschöpfung des potentiellen Organnutzens“ und „Chancengleichheit der Patienten“ vorgenommen werden sollten. Hierfür muss zunächst evaluiert werden, in wieweit das Potential der Organe im System von Eurotransplant ausgeschöpft wird. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß das Allokationssystem von Eurotransplant zu einer Verteilung anhand der zu erwartenden Überlebenszeit von Organ und Empfänger führt. Um dies beurteilen zu können, wurden die amerikanischen Klassifikationssysteme auf die in der Studienkohorte durchgeführten Transplantationen angewendet. Zudem wurde die Übertragbarkeit von KDPI und EPTS auf die Eurotransplantregion untersucht. Bei Betrachtung des US-amerikanischen Ansatzes ist es zudem eine Überlegung, ob Änderungen in Anlehnung an das US-amerikanische System sinnvoll wären oder wie alternative Verbesserungsvorschläge aussehen könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie. Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt und in Übereinstimmung mit den *Bestimmungen von Helsinki von 2000* sowie den *Bestimmungen von Istanbul 2008* durchgeführt. Die Patienten wurden im Rahmen der Transplantationsvorbereitung durch die behandelnden Ärzte informiert, dass pseudonymisierte Daten auch zu wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet werden. Eine explizite Einwilligung der Patienten für die Teilnahme an dieser Studie war von daher nicht erforderlich. Eine explizite Einwilligung kann nach §14 (1) Transplantationsgesetz (TPG) entfallen, da

- Die pseudonymisierten Daten nur durch Mitarbeiter der behandelnden Transplantationszentren den betroffenen Patienten zugeordnet werden können
- Ein großer Teil der Daten aus bereits vorhandenen Datenbank-Abfragen der Organvermittlungsstelle Eurotransplant bzw. für das Aqua-Institut für Qualität und Patientensicherheit übernommen wurde
- Durch die im Rahmen dieser Studie erstellte Datenbank unter anderem eine bessere Verteilung der Organe nach Erfolgsaussicht ermöglicht werden soll, die nach § 12 (3) TPG gefordert wird und damit im öffentlichen Interesse liegt.

2.2 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Studie wurden zunächst alle Patienten, welche zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 ein Nierentransplantat eines verstorbenen Spenders am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel erhalten haben, eingeschlossen (n total: 316). Wurde ein Patient in diesem Zeitraum an der genannten Klinik mehrfach transplantiert, wurden nur die Daten der ersten Transplantation ausgewertet (10 Fälle). Patienten, die eine Lebendspende erhielten (42 Patienten), wurden nicht berücksichtigt. Auch Patienten, die das 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht erreicht hatten, wurden von den

Analysen ausgeschlossen (2 Patienten). Somit ergab sich eine finale n-Zahl von 262 Patienten, die in die Auswertungen dieser Beobachtungsstudie eingeschlossen wurden.

2.3 Datenerhebung

Die Daten über die Transplantatempfänger stammen aus hausinternen Datenbanken sowie Patientenakten, Entlassungsbriefen und Informationen von Eurotransplant. Spenderdaten wurden dem Eurotransplant Spender-Protokoll entnommen. Die Datenerhebung wurde a priori geplant und erfolgte nach systematischen Regeln.

2.4 Charakteristika der Transplantatempfänger und Organspender

Die Tabelle 1 gibt eine umfassende Übersicht über die in diese Studie eingehenden Transplantatempfänger und Organspender. Die geschätzte GFR bei Spende wurde anhand der CKD-EPI Kreatinin Gleichung der KDIGO-Leitlinien 2012 berechnet. Ein akutes Nierenversagen wurde ebenso im Sinne der KDIGO-Leitlinien definiert bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien: Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, Anstieg auf das mindestens 1,5-fache innerhalb von 7 Tagen, Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kgKG/h für mindestens 6 Stunden. Der ECD-Spenderanteil beinhaltet Spender über 60 Jahre sowie Spender über 50 Jahre, die des Weiteren zwei der folgenden Konditionen aufweisen: Bluthochdruck, Serumkreatinin > 1,5, Tod durch zerebrovaskuläres Ereignis. Die mediane Beobachtungszeit betrug 9,94 Jahre.

Empfänger Charakteristika	
Anzahl an Organempfängern (n)	262
Alter bei Transplantation (in Jahren ± SD)	52,41 (13,3)
Geschlecht (m/w, %)	162/100 (61,8%/38,2%)
Erste Nierentransplantation (n, %)	228 (87,0%)
Kombinierte Organtransplantation (n, %)	26 (9,2%)
Gründe für die Nierenerkrankung im Endstadium (n, %)	
- Glomerulonephritis	102 (38,9%)
- Genetische Nierenerkrankungen	38 (14,5%)
- Diabetes	36 (13,7%)
- Renovaskulär/Hypertension	21 (8,0%)
- Pyelonephritis	14 (5,3%)
- Andere Gründe	51 (19,5%)
Kalte Ischämiezeit (in Stunden, ± SD)	13,4 (5,7)
Warme Ischämiezeit (in Minuten, ± SD)	39,8 (16,9)
HLA-Full House Match (n, %)	25 (9,5%)
Spender Charakteristika	
Anzahl an Organspendern	245
Anzahl an gespendeten Nieren	262
ETKAS/ESP	148/61
Rescue Allokation	10
Alter bei Transplantation (in Jahren, ± SD)	50,98 (16,5)
Geschlecht (m/w)	145/117
BMI (kg/m ² , ± SD)	25,7 (4,3)
Terminales Serumkreatinin (in mg/dl, ± SD)	1,05 (0,6)
eGFR bei Spende (in ml/min ± SD)	83,1 (31,2)
ANV vor Spende (%)	17,1
ECD-Spender (n, %)	105 (40,1%)
Diurese in den letzten 24 Stunden (in ml ± SD)	4413 (2462)
Tod durch zerebrovaskuläres Ereignis (n, %)	157 (59,9%)
Dauer des ICU-Aufenthalts (in Tagen, ± SD)	5,1 (5,3)
Hypertonie (n, %)	64 (24,4%)
Diabetes (n, %)	16 (6,1%)

Tabelle 1. Charakteristika der Studienpopulation. SD: Standardabweichung, m: männlich, w: weiblich, HLA: humanes Leukozytenantigen, ETKAS: Eurotransplant Kidney Allocation System, ESP: Eurotransplant Senior Program, BMI: Body Mass Index, eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, ANV: Akutes Nierenversagen, ECD: Expanded Criteria Donor, ICU: Intensivstation.

148 Organe wurden über das ETKAS vergeben, 61 über das ESP und drei Nieren im Rahmen des AM-Programms. Bei einer Transplantation handelte es sich um eine „high urgency“ Transplantation, zehn Nieren wurden als „Rescue“-Allokation regional transplantiert, da die Organe vorher von fünf Zentren abgelehnt wurden (37), davon zwei kombiniert mit einem Pankreastransplantat. 13 Patienten waren in einen klinischen Versuch (NCT 00223093) eingeschlossen und erhielten ihre Niere dadurch unabhängig von dem regulären Allokationssystem. In 26 Fällen wurden kombinierte Organtransplantationen durchgeführt, bei denen die Allokation durch das jeweils andere Organ bestimmt wurde. Hierbei handelte es sich in 19 Fällen um kombinierte Pankreas/Nieren-Transplantationen, in fünf Fällen erhielt der Patient zusätzlich ein Lebertransplantat und in zwei Fällen eine Herztransplantation. (Abbildung 3).

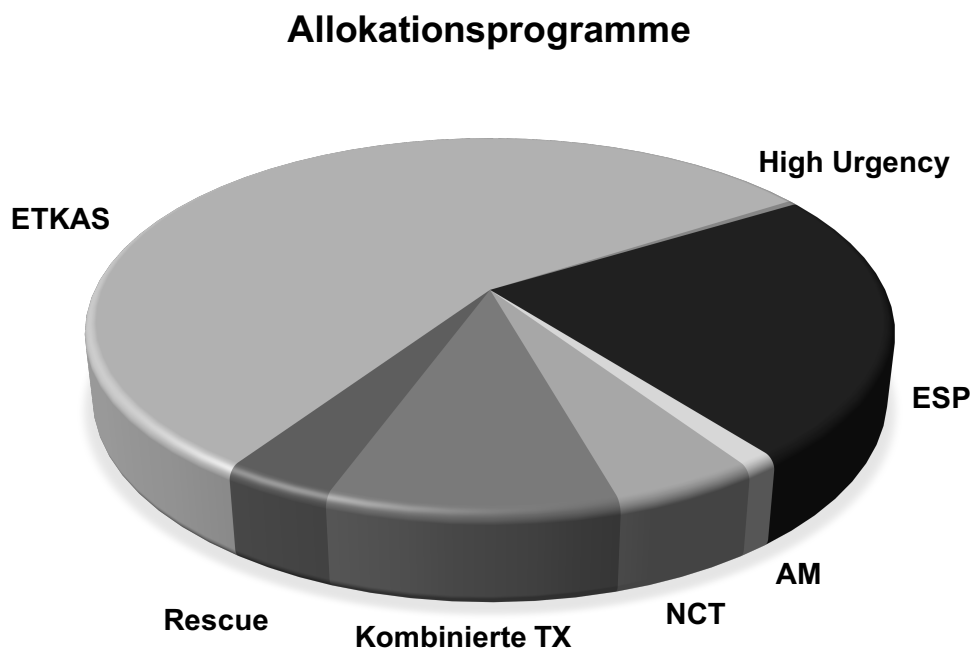


Abbildung 3. Tortendiagramm zur Veranschaulichung der zur Anwendung gekommenen Allokationsmechanismen. ETKAS: Eurotransplant Kidney Allocation System, High Urgency: Ein Patient bekam sein Transplantat, da er auf die höchste Dringlichkeitsstufe für eine Transplantation gesetzt wurde, ESP: Eurotransplant Senior Program, AM: Acceptable Mismatch, NCT: klinischer Versuch NCT 00223093, in welchem die Nieren unabhängig von dem regulären Allokationssystem verteilt wurden, Rescue: die Transplantate wurden vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel angenommen, nachdem fünf andere Zentren sie abgelehnt hatten.

2.5 Statistische Analysen

2.5.1 Cox-Regressions-Analysen

Multivariate Cox-Regressions-Analysen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics for Windows durchgeführt (38). Zunächst wurde in einem Cox-Regressions-Modell der KDRI, wie er durch Rao *et al.* beschrieben wurde, nachvollzogen (Tabelle 2). In diese Analyse gingen entsprechend der von Rao *et al.* beschriebenen Cox-Regression die Spenderparameter: Alter-40 für alle Altersklassen, Alter-18 für die Spender unter 18 Jahre, Alter-50 für die Spender unter 50 Jahre, Serumkreatinin-1 für alle Kreatininwerte, Serumkreatinin-1,5 bei Kreatininwerten über 1,5 mg/dl, Größe/170: pro 10cm Zunahme und Gewicht: pro 5kg Zunahme unter 80kg als stetige Variablen ein. Bei den Variablen Hypertonus, Diabetes und Tod durch CVA handelt es sich um dichotome Variablen. Des Weiteren sind in dieser Analyse die Transplantparameter 0 HLA-B-Mismatches, 1 HLA-B-Mismatch, 0 HLA-DR-Mismatches, 2 HLA-DR-Mismatches als dichotome und die kalte Ischämiezeit als stetige Variable enthalten. Die Variablen „en bloc“-Transplantation, 2-fach Nierentransplantation und Hepatitis-C-Virus-positiver Spender konnten nicht in die Analyse mit einbezogen werden, da in der Kohorte keine Spender mit entsprechenden Eigenschaften vorhanden waren. Außerdem wurde die Variable „Spende nach kardialen Tod“ exkludiert, da dieses Verfahren in Deutschland zurzeit nicht zugelassen ist (39). Als Endpunkt diente wie bei der Erstellung des KDRI der kombinierte Endpunkt aus Funktionsverlust und Tod des Patienten. Ein Funktionsverlust bedeutete in unserer Kohorte immer eine Rückkehr zur Dialyse, da es nie direkt zu einer erneuten Transplantation gekommen ist. Ergänzend wurden separate Analysen mit denselben Variablen für die Endpunkte Funktionsverlust, Tod des Patienten und Anstieg des Serumkreatinins um 30% oder Funktionsverlust durchgeführt (Tabelle 3).

Um die Cox-Regressions-Analyse an den Eurotransplantraum anzupassen, wurde eine weitere Cox-Regressions-Analyse durchgeführt, für die einige Variablen modifiziert und neue Variablen hinzugezogen wurden (Tabelle 5). Hierbei handelt es sich somit um eine selbstdefinierte Cox-Regressions-Analyse die auf das Erkennen prognostisch wichtiger Parameter im Eurotransplantraum abzielt. In diese Analyse

eingegangen sind die stetigen Variablen Spenderalter, terminales Serumkreatinin, Größe pro cm, Gewicht pro kg, Anzahl der Tage auf der Intensivstation sowie die kalte und warme Ischämiezeit. Eingehende dichotome Variablen waren eine Hypertonie/Diabetes-Anamnese auf Spenderseite sowie ein CVA als Todesursache und die HLA-Merkmale HLA-A, HLA-B und HLA-DR. Um differenzierte Aussagen treffen zu können, wurde diese Analyse für den kombinierten Endpunkt sowie für die Endpunkte Funktionsverlust, Tod des Patienten und Anstieg des Serumkreatinins um 30% oder Funktionsverlust durchgeführt.

Zur Validierung des EPTS-Scores wurde in Tabelle 6 eine Cox-Regression durchgeführt, in die die Parameter dieses Instruments eingehen: Dialysezeit, Diabetesstatus, bereits stattgehabte Organtransplantation und Empfängeralter.

In alle Cox-Regressionsanalysen wurden die Informationen der 262 zur Verfügung stehenden Spender-Empfänger-Paare eingeschlossen.

2.5.2 Berechnung von KDRI und KDPI

Der auf die Spenderparameter gekürzte KDRI zum Zeitpunkt der Transplantation wurde entsprechend der Vorgaben des OPTN in drei Teilschritten ermittelt. In dem ersten Schritt wurde die Summe der eingehenden Variablen berechnet. Diese wurden jeweils mit ihrem KDRI Koeffizient („Beta“), welcher den Logarithmus der dazugehörigen Hazard Ratios darstellt, multipliziert:

XBETA = Summe (KDRI Score Komponenten):

$$\begin{aligned} &0,0128 * (\text{Alter}-40) + \\ &-0,0194 * I [\text{Alter} < 18] * (\text{Alter} - 18) + \\ &0,0107 * I [\text{Alter} > 50] * (\text{Alter} - 50) + \\ &-0,0464 * (\text{Größe} - 170/10) + \\ &-0,0199 I [\text{Gewicht} < 80] * (\text{Gewicht} - 80/5) + \\ &0,1260 * I [\text{Hypertonie}] + \\ &0,1300 * I [\text{Diabetes mellitus}] + \\ &0,0881 * I [\text{Todesursache: CVA}] + \\ &0,2200 * (\text{Kreatinin} - 1) + \\ &-0,2090 * I [\text{Kreatinin} > 1,5] * (\text{Kreatinin} - 1,5) \end{aligned}$$

In die auf Spenderparameter gekürzte und für diese Arbeit genutzte Version des von Rao *et al.* definierten KDRI gehen also die Parameter Alter, Größe, Gewicht, Hypertonie/Diabetes in der Anamnese, das Serumkreatinin und die Todesursache zerebrovaskulärer Unfall ein. Wenn die Bedingung I [A] zutrifft, wird eine 1 in die Formel eingesetzt, bei Nichtzutreffen eine 0. Aus der Ursprungsformel (s. Einleitung) hinausgekürzt wurden nebst den Transplantatparametern die Parameter Ethnie ($0,1790 * I [\text{Ethnie: Afroamerikanischer Spender}]$), Hepatitis-C-Virus-positiver Spender ($0,2400 * I [\text{HCV-Positivität}]$) und Spende nach kardialem Tod ($0,1330 * I [\text{Spende nach kardialem Tod}]$), da diese Merkmale in der Studienpopulation nicht vorhanden waren und das Produkt somit jeweils 0 ergäbe. Für die Variablen Diabetes mellitus und Hypertonie sind weder der Zeitpunkt der Diagnosestellung noch eine genauere Klassifikation der Erkrankungen von Bedeutung.

In einem zweiten Schritt wurde anschließend der KDRI_RAO berechnet:

$$\mathbf{KDRI_RAO} = \exp (\mathbf{XBETA})$$

Durch diesen Schritt wurde der von Rao *et al.* definierte ursprüngliche KDRI-Wert ohne Transplantatparameter errechnet.

Um die in den USA genutzte KDRI-Variante zu erhalten wurde der KDRI_RAO in einem dritten Schritt durch den Skalierungsfaktor geteilt:

KDRI_MEDIAN = KDRI_RAO / Skalierungsfaktor

In dieser Studie wurde der Skalierungsfaktor aus dem Jahr 2015 genutzt, welcher den Wert 1.2175005163 hatte (33). Dieser Skalierungsfaktor wurde für jeden Spender der Studienpopulation angewendet, da das OPTN für retrograde Analysen die Verwendung eines einzelnen Skalierungsfaktors vorgibt (30).

Um den KDRI_MEDIAN in den KDPI zu konvertieren wurde die vom OPTN am 03.07.2016 zur Verfügung gestellte Zuordnungstabelle herangezogen. Diese basiert auf der Datenbank des OPTN vom 04.03.2016 und definiert alle Spender des Jahres 2015 als Referenzpopulation (33).

2.5.3 Berechnung des EPTS

Der rohe EPTS-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation wurde anhand folgender Formel entsprechend der Vorgaben des OPTN berechnet (34):

EPTS =

$0,047 * \max(\text{Alter} - 25, 0) +$
 $-0,015 * \text{Diabetes} * \max(\text{Alter} - 25, 0) +$
 $0,398 * \text{Vorherige solide Organtransplantation} +$
 $-0,237 * \text{Diabetes} * \text{Vorherige solide Organtransplantation} +$
 $0,315 * \log(\text{Jahre an der Dialyse} + 1) +$
 $-0,099 * \text{Diabetes} * \log(\text{Jahre an der Dialyse} + 1) +$
 $0,130 * (\text{Jahre an der Dialyse} = 0) +$
 $-0,348 * \text{Diabetes} * (\text{Jahre an der Dialyse} = 0) +$
 $1,262 * \text{Diabetes}$

Das Empfängeralter sowie die Dialysezeit gehen als fraktionelle Jahre in die Formel ein. Das Alter wurde als Anzahl der vollen Tage zwischen Geburt und dem Transplantationstag geteilt durch 365,25 berechnet. Analog wurde die Dialysezeit als Anzahl der vollen Tage zwischen dem ersten Dialysetag und dem Transplantationstag geteilt durch 365,25 ermittelt. Im Falle einer präemptiven

Transplantation und somit einer Dialysezeit von 0 Tagen, wird die Variable „Jahre an der Dialyse = 0“ in der Formel als 1 behandelt. Handelte es sich nicht um die erste Nierentransplantation eines Patienten, wurde entsprechend der Vorgaben von Eurotransplant der vor der aktuellen Transplantation liegende Dialysestartpunkt gewählt, es sei denn, das Vortransplantat hat bereits im Verlauf der ersten 3 Monate nach der Transplantation seine Funktion verloren. In diesem Fall wurde der davorliegende Dialysestartpunkt herangezogen (14). Die Variablen Diabetesstatus und vorherige solide Organtransplantation sind binär. Eine 0 wird in die Formel eingefügt, wenn ein entsprechendes Merkmal nicht vorhanden ist, eine 1 bei Vorhandensein eines Diabetes oder einer Vortransplantation. Dabei sind der Diabetestyp und die Anzahl an Vortransplantationen nicht von Bedeutung (34).

Dem rohen EPTS-Wert wurde anschließend sein prozentualer EPTS-Wert zugeordnet. Hierfür wurde die Zuordnungstabelle der Datenbank des OPTN herangezogen, sie definiert alle Patienten, die am 31.12.2015 auf der Warteliste standen, als Referenzpopulation (35).

2.5.4 Weitere statistische Analysen

T-Teste für unabhängige Stichproben wurden bei Bedarf durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Analysen und dazugehörige Graphen sowie die Korrelationen und Histogramme wurden mit Hilfe von GraphPad Prism for Windows & Mac durchgeführt beziehungsweise erstellt (40). Zur Aufdeckung von Überlebenszeitunterschieden wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. P-Werte unter 0,05 wurden bei allen Analysen als signifikant eingestuft. In die Korrelationsanalysen sind je nach Fragestellung alle 262 Patienten oder nur die Probanden, die ihr Organ über ETKAS oder ESP erhalten haben (n = 209), eingegangen.

3 Ergebnisse

3.1 Transplantat- und Patientenüberleben

Das 1-Jahres-Transplantatüberleben lag bei Betrachtung der Gesamtpopulation bei 88,4%, das 5-Jahres-Transplantatüberleben bei 74,8% (Abbildung 4). Bei separater Betrachtung der Programme ETKAS und ESP stellte sich ein signifikant besseres Transplantatüberleben für via ETKAS verteilte Organe heraus (χ^2 (df = 1) = 12,38, $p < 0,001$, $n = 209$).

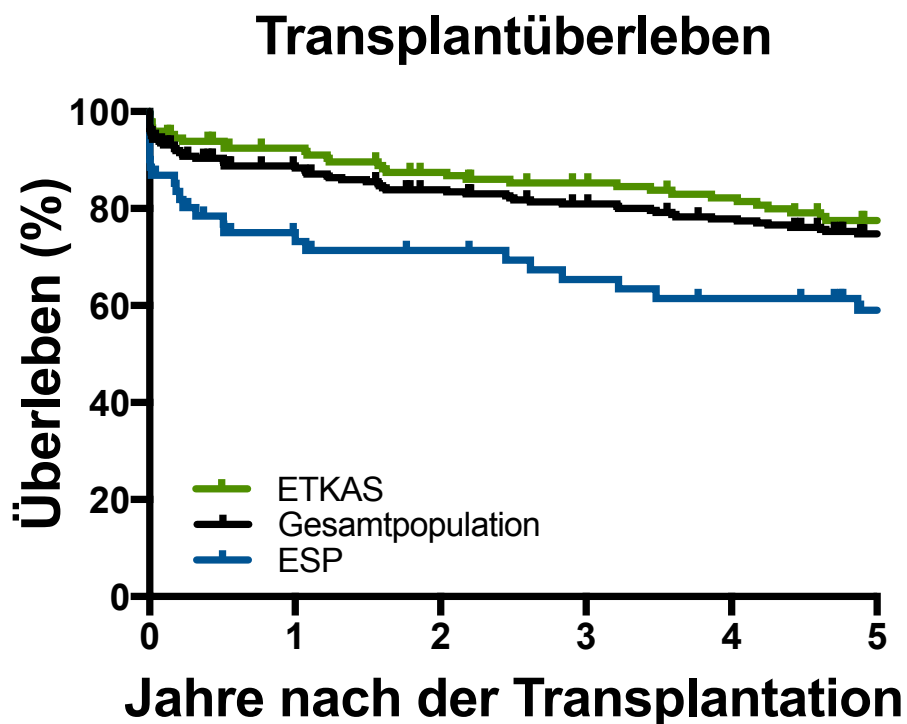


Abbildung 4: Transplantatüberleben. Das für den Tod zensierte Transplantatüberleben lag in der Studienpopulation bei 88,4% nach einem bzw. 74,8% nach fünf Jahren. Bei den über das ETKAS verteilten Organen betragen die Überlebensraten 92,5% nach einem und 77,6% nach fünf Jahren, im ESP 73,2% und 59,1%.

Das Gesamt-Patientenüberleben betrug 92,3% nach einem und 79,5% nach fünf Jahren (Abbildung 5). Auch hier konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten des ETKAS-Programmes gezeigt werden (χ^2 (df = 1) = 20,65, $p < 0,001$, $n = 209$).

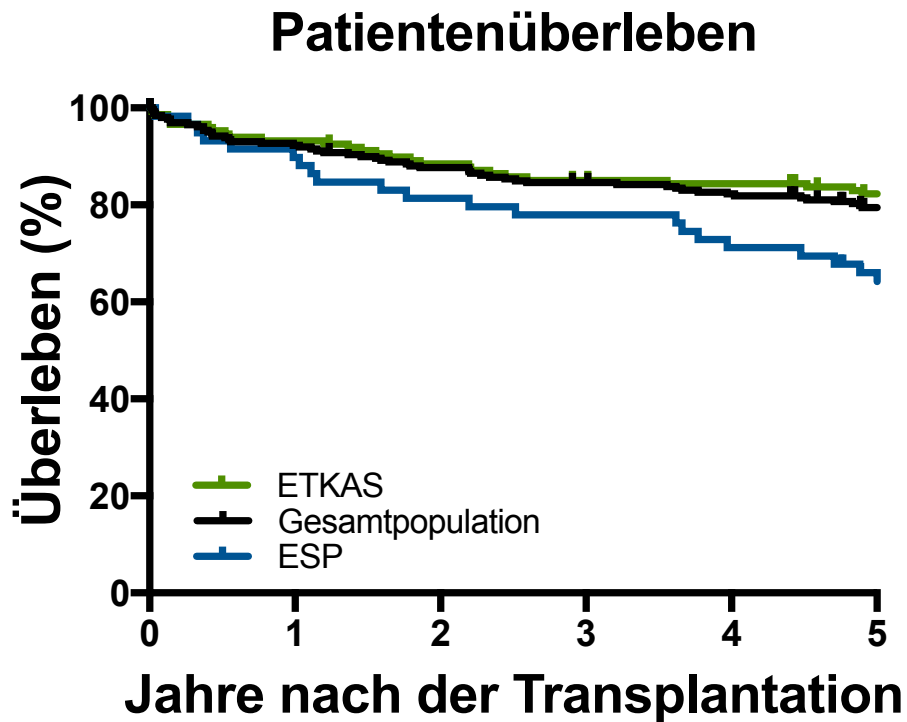


Abbildung 5: Patientenüberleben. 92,3% der Gesamtpopulation überlebten das erste Jahr, 79,5% die ersten 5 Jahre. Das Patientenüberleben der ETKAS-Patienten übertraf das Überleben der ESP-Patienten signifikant (1-Jahres-Überlebensrate ETKAS: 93,2% vs. ESP: 89,8%; 5-Jahres-Überlebensrate ETKAS: 82,3%; ESP: 66%).

Bei der Analyse des kombinierten Endpunktes aus Patienten- und Transplantüberleben zeigten sich entsprechend höhere Ereignisraten. Nach einem Jahr hatten 82,8% der Studienpopulation noch keinen dieser Endpunkte erreicht, während es nach fünf Jahren 65,2% waren (Abbildung 6). Es konnte auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Programmen festgestellt werden (χ^2 (df = 1) =23,46, p < 0,001, n=209).

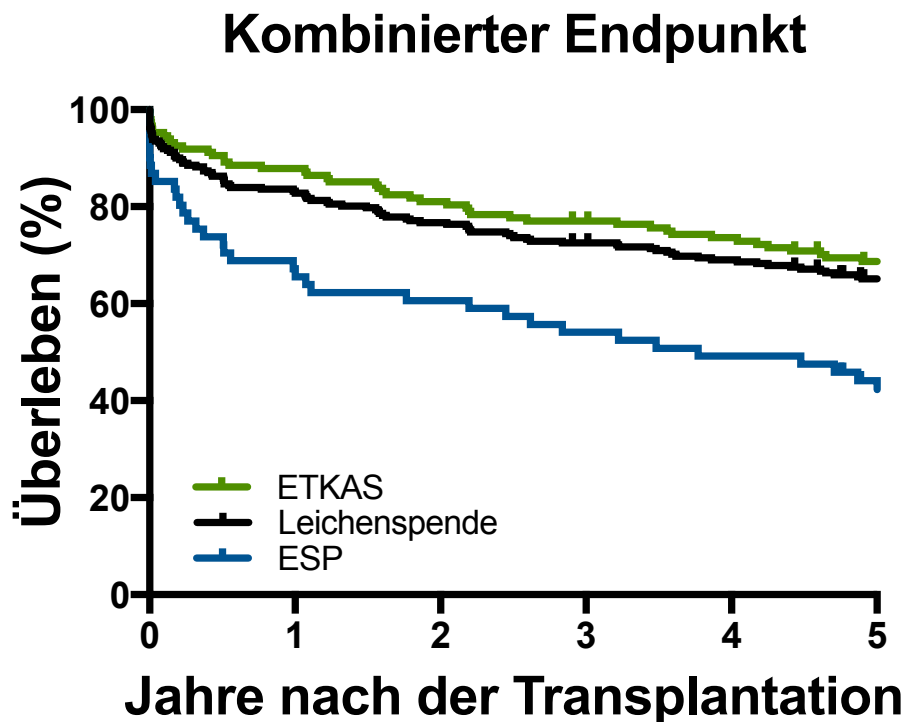


Abbildung 6: Kombiniertes Endpunkt aus Transplantatverlust und Tod. Im Laufe des ersten Jahres nach Transplantation kam es weder zu einem Transplantatverlust noch zum Versterben des Patienten bei: Gesamt: 82,8%, ETKAS: 87,8%, ESP: 65,6%. Nach fünf Jahren war dies bei Gesamt: 65,2%, ETKAS: 68,7%, ESP: 44,1% der Fall.

3.2 Evaluation des KDRI/KDPI und prognostisch relevanter Spendermerkmale

Um die Übertragbarkeit des KDRI auf den Eurotransplantraum zu validieren, wurde eine zu der Analyse von Rao *et al.* analoge multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 2). Die Variable „Alter - 40“ wurde bei allen Spendern angewendet, um das Alter auf einen 40-jährigen Referenzspender zu normieren. Die Variablen „Alter - 18“ und „Alter - 50“ wurden im Falle eines entsprechend unter 18- oder über 50-jährigen Spenders genutzt. Analog ist die Variable „Serum Kreatinin - 1,5“ lediglich bei Spendern mit einem terminalen Kreatininwert über 1,5 mg/dl in die Analyse eingegangen.

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Spenderparameter			
Alter - 40 (verwendet bei allen Altersklassen): pro Jahr	1,047	1,012 – 1,084	0,009
Alter - 18 (verwendet nur bei Alter < 18): pro Jahr	0,759	0,509 – 1,133	0,177
Alter - 50 (verwendet nur bei Alter > 50): pro Jahr	0,992	0,943 – 1,043	0,746
Serum Kreatinin - 1 (verwendet bei allen Kreatininwerten): pro mg/dl	1,253	0,692 – 2,269	0,456
Serum Kreatinin - 1,5 (verwendet bei Kreatininwert > 1,5): pro mg/dl	1,092	0,487 – 2,448	0,832
Hypertonus	1,190	0,768 – 1,844	0,437
Diabetes	0,841	0,432 – 1,635	0,609
Tod durch CVA	1,012	0,673 – 1,522	0,954
Größe/170: pro 10 cm Zunahme	1,073	0,800 – 1,439	0,637
Gewicht: pro 5 kg Zunahme unter 80 kg	0,979	0,836 – 1,145	0,787
Transplantatparameter			
0 HLA-B-MM (ref = 2 B MM)	1,309	0,693 – 2,471	0,407
1 HLA-B MM (ref = 2 B MM)	1,000	0,639 – 1,564	1,000
0 HLA-DR MM (ref = 1 DR MM)	1,080	0,655 – 1,779	0,764
2 HLA-DR MM (ref = 1 DR MM)	1,106	0,697 – 1,756	0,668
Kalte Ischämiezeit: pro 1 h (ref = 20 Stunden)	0,986	0,952 – 1,022	0,440

Tabelle 2. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der in den KDRI eingehenden Spender- und Transplantatparameter für den kombinierten Endpunkt aus Funktionsverlust und Tod des Patienten. CVA: Zerebrovaskulärer Unfall, HLA: Humanes-Leukozyten-Antigen, MM: Mismatch(es). Entsprechend Rao *et al.* wurde der kombinierte Endpunkt aus Transplantat- und Empfängerüberleben als Endpunkt für diese Analyse herangezogen. 2 HLA-B- beziehungsweise 1 HLA-DR-Mismatch(es) wurden als Referenzen herangezogen.

In der Kohorte konnte nur die Variable „Spenderalter“ als signifikanter Prädiktor des kombinierten Endpunktes aus Funktionsverlust und Tod des Patienten bestätigt werden (HR = 1,047, 95%-KI = 1,012 - 1,084, $p < 0,01$, $n = 262$; Tabelle 2)

Eine analoge Cox-Regression wurde für die einzelnen Endpunkte Transplantatverlust, Tod und 30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust durchgeführt (Tabelle 3). Für den selbstständigen Endpunkt „Funktionsverlust“ konnten hier keine signifikanten Prädiktoren herausgefunden werden. Hingegen stellte sich das Alter für die Endpunkte „Tod des Patienten“ (HR = 1,073, 95%-KI = 1,025-1,124, $p < 0,01$, $n = 262$; Tabelle 3) und „30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust“ (HR = 1,055, 95%-KI = 1,023-1,087, $p < 0,01$, $n = 262$; Tabelle 3) als signifikant heraus.

	Funktionsverlust			Tod des Patienten			30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust		
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Spenderparameter									
Alter-40 (verwendet bei allen Altersklassen): pro Jahr	1,034	0,992-1,077	0,118	1,073	1,025-1,124	0,003	1,055	1,023-1,087	0,001
Alter-18 (verwendet nur bei Alter <18): pro Jahr				0,619	0,405-0,947	0,027			
Alter-50 (verwendet nur bei Alter >50): pro Jahr	1,009	0,948-1,074	0,77	0,958	0,898-1,023	0,197	0,966	0,921-1,013	0,15
Serum Kreatinin-1 (verwendet bei allen Kreatininwerten): pro mg/dl	1,149	0,53-2,491	0,725	1,085	0,533-2,209	0,822	1,079	0,602-1,934	0,798
Serum Kreatinin-1,5 (verwendet bei Kreatininwert >1,5): pro mg/dl	1,412	0,51-3,909	0,506	0,86	0,284-2,606	0,789	1,357	0,587-3,138	0,475
Hypertonus	1,502	0,874-2,579	0,141	1,008	0,591-1,721	0,976	1,364	0,871-2,136	0,175
Diabetes	0,574	0,222-1,486	0,252	1,051	0,484-2,28	0,9	0,895	0,442-1,813	0,759
Tod durch CVA	1,072	0,632-1,817	0,797	0,857	0,535-1,373	0,52	0,737	0,496-1,094	0,13
Größe/170: pro 10 cm Zunahme	0,906	0,618-1,329	0,615	1,186	0,866-1,624	0,288	1,11	0,826-1,493	0,489
Gewicht: pro 5 kg Zunahme unter 80 kg	0,956	0,787-1,162	0,653	0,959	0,802-1,145	0,641	0,938	0,805-1,092	0,409
Transplantparameter									
0 HLA-B-MM (ref = 2 B MM)	0,963	0,42-2,208	0,929	1,234	0,579-2,631	0,586	1,012	0,533-1,92	0,972
1 HLA-B MM (ref = 2 B MM)	1,067	0,606-1,88	0,822	0,802	0,474-1,358	0,412	1,061	0,673-1,673	0,798
0 HLA-DR MM (ref = 1 DR MM)	1,225	0,649-2,312	0,531	1,164	0,625-2,168	0,633	1,211	0,75-1,956	0,434
2 HLA-DR MM (ref = 1 DR MM)	1,045	0,576-1,897	0,885	1,422	0,834-2,426	0,196	1,187	0,744-1,892	0,472
Kalte Ischämiezeit: pro 1 h (ref = 20 Stunden)	0,996	0,952-1,042	0,865	0,996	0,957-1,036	0,832	0,974	0,941-1,008	0,13

Tabelle 3: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der in den KDRI eingehenden Spender- und Transplantatparameter für die separaten Endpunkte Funktionsverlust, Tod des Patienten und 30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust. CVA: Zerebrovaskulärer Unfall, HLA: Humanes-Leukozyten-Antigen, MM: Mismatch(es). 2 HLA-B- beziehungsweise 1 HLA-DR-Mismatch wurden als Referenzen herangezogen. Alle verfügbaren Variablen des KDRI sind in die Analyse eingegangen.

Obwohl die meisten Variablen des KDRI also durch die Studienpopulation nicht bestätigt werden konnten, zeigte sich, dass höhere KDPI-Werte mit einer steigenden Wahrscheinlichkeit für einen Funktionsverlust beziehungsweise das Eintreten des Todes verknüpft waren. Nur 13,5% der Transplantate mit einem KDPI-Wert bis 20 haben während der Nachverfolgungszeit ihre Funktion verloren, während dies bei 44,7% der Organe mit einem KDPI-Wert > 80 der Fall war (Tabelle 4). Gestorben sind im Laufe der Nachbeobachtungszeit 10,8% der Patienten, deren Transplantatorgane einen KDPI-Wert ≤ 20 hatten, hingegen 48,2% der Patienten, deren Spenderorgan-KDPI > 80 lag. Indes korrelierte das Alter des Spenders in einem etwas höherem Ausmaß mit der Rate an Funktionsverlusten als der KDPI ($r_{\text{KDPI}} = 0,97$, $p < 0,01$, $n = 5$; $r_{\text{Alter}} = 0,99$, $p < 0,05$, $n = 4$). Gleiches gilt für die Rate an Todesfällen ($r_{\text{KDPI}} = 0,98$, $p < 0,01$, $n = 5$, $r_{\text{Alter}} = 0,99$, $p < 0,05$, $n = 4$).

KDPI-Wert	n	Transplantatverlust	in %	Tod	in %	Mediane Nachbeobachtungszeit (in Jahren)
≤ 20	37	5	13,5	4	10,8	10,08
21 - 40	45	7	15,6	10	22,2	9,05
41 - 60	54	16	29,6	20	37,0	11,08
61 - 80	41	17	41,5	18	43,9	10,27
>80	85	38	44,7	41	48,2	9,14
Spenderalter	n	Transplantatverlust	in %	Tod	in %	Mediane Nachbeobachtungszeit (in Jahren)
<35	40	5	12,5	3	7,5	9,48
35 - 49	82	19	23,2	22	26,8	9,95
50 - 64	72	28	38,9	30	41,7	10,25
≥ 65	68	31	45,6	38	55,9	9,14

Tabelle 4: Transplantatverlust, Tod und mediane Nachbeobachtungszeit aufgeteilt nach KDPI- und Altersgruppen der Spender

Da das Spenderalter in der Berechnung des KDRI und folglich im KDPI enthalten ist, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem Spenderalter und dem KDPI durchgeführt. Diese zeigte einen starken Zusammenhang dieser beiden Variablen ($r = 0,94$, $p < 0,0001$, $n = 262$) (Abbildung 7).

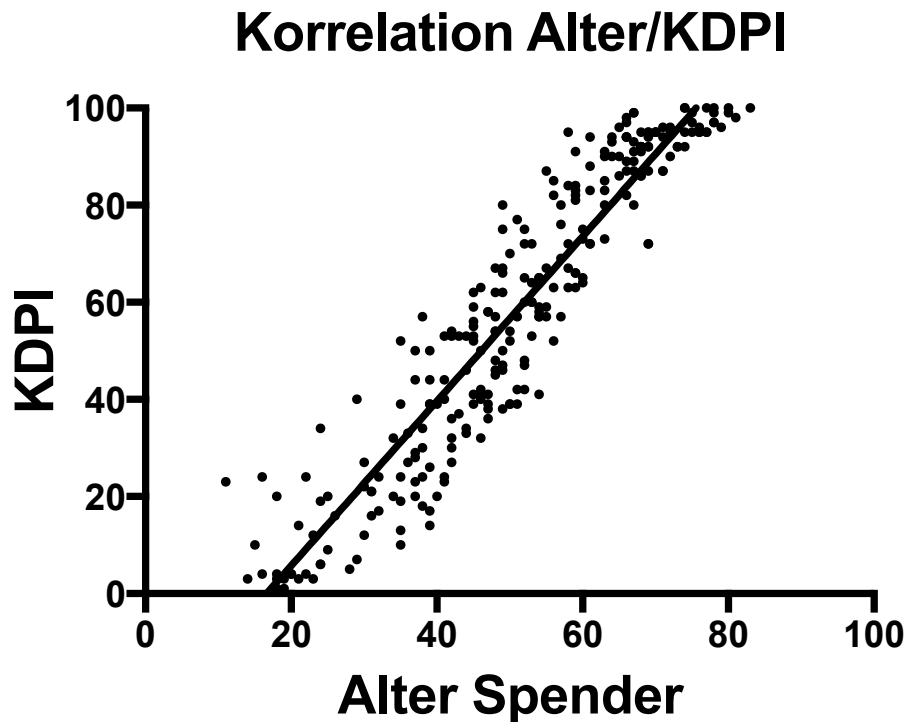


Abbildung 7. Korrelation von Spenderalter und KDPI. $r = 0,94$, $p < 0,0001$, $n = 262$

Es wurde wie unter 2.5.1 beschrieben eine weitere Cox-Regressionsanalyse entworfen, um andere in der Eurotransplant-Region prognostisch relevante Faktoren herauszufinden. Diese Analyse hat das Spenderalter als wichtiges Vorhersagekriterium für alle analysierten Endpunkte bestätigt. Außerdem stellte sich das terminale Serumkreatinin vor der Spende als signifikanter Prädiktor für den kombinierten Endpunkt aus Funktionsverlust und Tod des Patienten sowie für den Funktionsverlust heraus (Tabelle 5). Des Weiteren zeigte sich, dass eine Zunahme der Tage, die der Spender vor seinem Tod auf der Intensivstation verbrachte, einen Einfluss auf das Patientenüberleben nach der Transplantation hat.

	Funktionsverlust			Tod des Patienten			30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust			Kombinierter Endpunkt		
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Spenderparameter												
Spenderalter: Zunahme pro Jahr	1,041	1,022-1,106	<0,001	1,046	1,028-1,064	<0,001	1,036	1,022-1,05	<0,001	1,042	1,027-1,057	<0,001
Serumkreatinin: Zunahme pro mg/dl	1,451	1,01-2,085	0,044	1,11	0,761-1,62	0,587	1,335	0,978-1,823	0,069	1,419	1,066-1,889	0,017
Hypertonus	1,477	0,839-2,601	0,176	1,005	0,572-1,765	0,987	1,329	0,837-2,109	0,228	1,261	0,801-1,987	0,317
Diabetes mellitus	0,703	0,265-1,866	0,48	1,134	0,508-2,529	0,759	0,937	0,455-1,928	0,86	0,95	0,479-1,883	0,883
Tod durch CVA	1,247	0,737-2,11	0,411	0,807	0,507-1,283	0,364	0,853	0,579-1,258	0,423	1,017	0,68-1,521	0,936
Größe: Zunahme pro cm	1,01	0,971-1,05	0,628	1,019	0,988-1,051	0,238	1,013	0,984-1,043	0,373	1,016	0,987-1,046	0,28
Gewicht: Zunahme pro kg	0,977	0,951-1,003	0,081	0,991	0,97-1,012	0,383	0,987	0,968-1,005	0,153	0,985	0,967-1,004	0,115
Intensivstation: Zunahme pro Tag	0,961	0,902-1,023	0,214	1,042	1,012-1,073	0,006	0,99	0,948-1,033	0,628	1,022	0,992-1,053	0,144
Transplantatparameter												
Kalte Ischämiezeit: Zunahme pro Stunde	0,987	0,94-1,036	0,596	1,008	0,966-1,052	0,708	0,969	0,935-1,006	0,097	0,986	0,95-1,024	0,479
Warmischämiezeit: Zunahme pro Minute	1,008	0,995-1,021	0,226	1	0,988-1,013	0,941	1,004	0,994-1,014	0,47	1,003	0,993-1,014	0,525
0 HLA-A-MM	1,647	0,889-3,051	0,113	1,028	0,557-1,896	0,93	1,283	0,785-2,097	0,319	1,402	0,856-2,296	0,18
2 HLA-A-MM	0,663	0,325-1,352	0,259	0,745	0,395-1,405	0,363	0,718	0,422-1,222	0,222	0,74	0,432-1,267	0,272
0 HLA-B-MM	0,671	0,307-1,47	0,319	1,626	0,792-3,34	0,185	0,813	0,456-1,452	0,484	1,153	0,639-2,081	0,636
2 HLA-B-MM	1,115	0,624-1,99	0,714	1,497	0,86-2,606	0,153	1,028	0,646-1,634	0,908	1,176	0,735-1,881	0,5
0 HLA-DR-MM	1,045	0,516-2,116	0,903	1,109	0,577-2,131	0,757	1,13	0,668-1,911	0,65	0,953	0,553-1,642	0,863
2 HLA-DR-MM	0,924	0,502-1,698	0,798	1,169	0,669-2,041	0,583	0,978	0,605-1,581	0,927	0,969	0,602-1,56	0,897

Tabelle 5. Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit in der ET-Region relevanten Variablen für die Endpunkte Funktionsverlust, Tod des Patienten, 30%iger Anstieg des Serumkreatinins oder Funktionsverlust sowie den Kombinierten Endpunkt. CVA: Zerebrovaskulärer Unfall,

HLA: Humanes-Leukozytenantigen, MM: Mismatch(es).

3.3 Evaluation prognostisch relevanter Empfängermerkmale

Um den Vorhersagewert des EPTS zu überprüfen wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, in die alle Variablen des EPTS mit einbezogen wurden (Tabelle 6).

	<i>Hazard Ratio</i>	<i>95% Konfidenzintervall</i>	<i>p-Wert</i>
Empfängeralter: pro Jahr	1,067	1,046 – 1,088	<0,001
Jahre an der Dialyse: pro Jahr	1,008	0,929 – 1,094	0,843
Diabetes	1,040	0,527 – 2,052	0,909
Vorherige solide Organtransplantation	0,814	0,489 – 1,352	0,426

Tabelle 6. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der in den EPTS eingeschlossenen Empfängercharakteristika. Das Ereignis „Tod“ wurde als Endpunkt für diese Analyse definiert.

Lediglich das Alter des Patienten bei der Transplantation konnte als prädiktiver Faktor für das Überleben nach der Transplantation bestätigt werden (HR = 1,067, 95%-KI = 1,046 - 1,088, $p < 0.001$, $n = 262$).

Auch hier zeigte sich, dass die Mortalität der Transplantierten mit steigendem EPTS-Wert ansteigt. 12,7% der Patienten mit einem EPTS-Wert ≤ 20 verstarben während der Nachbeobachtungszeit, bei den Patienten mit einem EPTS-Wert > 80 verstarben 45% (Tabelle 7). Allerdings hatte die Gruppe der Patienten mit einem EPTS-Wert zwischen 61-80% mit 56,1% die höchste Mortalitätsrate. Dies zeigt auch die Überlebenskurve in Abbildung 8. Der Log-rank-Test gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenskurven dieser 5 Gruppen an (χ^2 (df = 4) = 38,23, $p < 0,001$, $n = 262$). Eine Subanalyse zeigte, dass sich das Überleben der Patienten mit einem EPTS-Score von ≤ 20 signifikant von dem der Patienten mit einem EPTS-Score von 21-40 unterschied (χ^2 (df = 1) = 5,82, $p < 0,05$, $n = 111$). Zwischen den anderen unmittelbar benachbarten Kurven konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

<i>EPTS-Score</i>	<i>n</i>	<i>Tod</i>	<i>in %</i>	<i>Tod mit funktionierendem Transplantat</i>	<i>in % aller Empfänger dieser Kategorie</i>	<i>Mediane Nachbeobachtungszeit (in Jahren)</i>
≤20	63	8	12,7	5	7,9	10,25
21 - 40	48	14	29,2	9	18,8	9,48
41 - 60	45	16	35,6	8	17,8	8,99
61 - 80	66	37	56,1	21	31,8	10,08
>80	40	18	45,0	8	20	8,76
<i>Empfängeralter</i>	<i>n</i>	<i>Tod</i>	<i>in %</i>	<i>Tod mit funktionierendem Transplantat</i>	<i>in % aller Empfänger dieser Kategorie</i>	<i>Mediane Nachbeobachtungszeit (in Jahren)</i>
<35	26	0	0	0	0	10,69
35 - 49	84	19	22,6	12	14,3	9,95
50 - 64	80	32	40,0	18	22,5	10,04
≥65	72	42	58,3	21	29,2	8,76

Tabelle 7. Tod, Tod mit funktionierendem Transplantat und Mediane Nachbeobachtungszeit aufgeteilt nach EPTS- und Altersgruppen der Empfänger

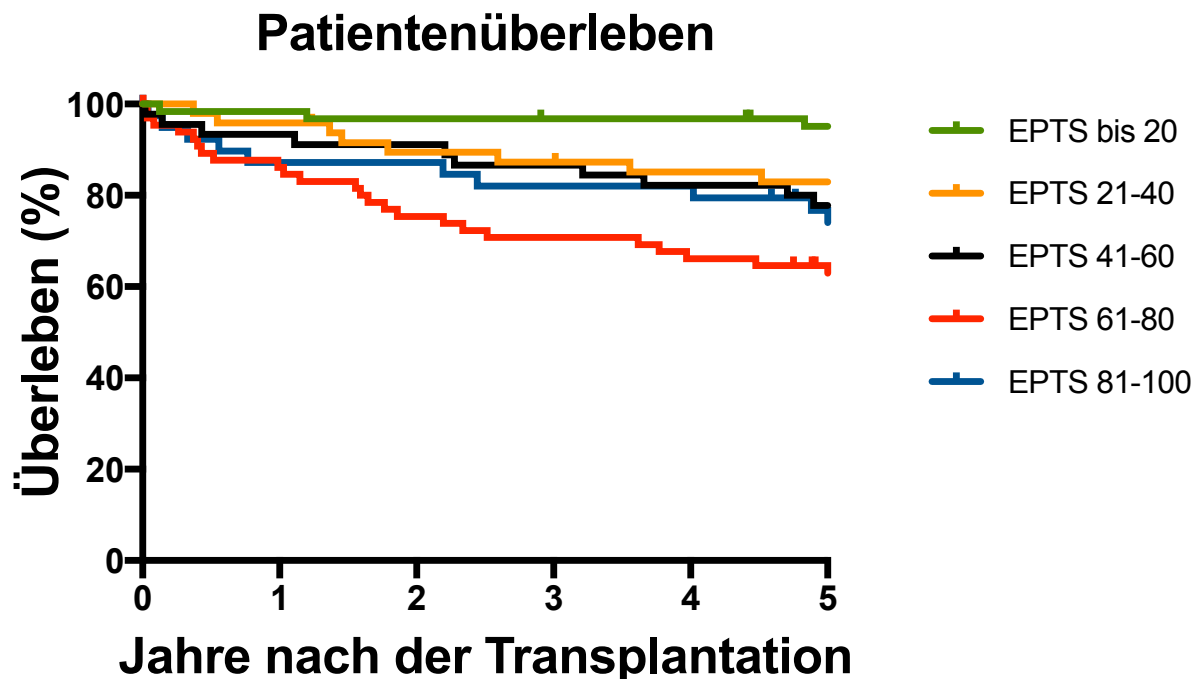


Abbildung 8. Patientenüberleben aufgeteilt nach EPTS-Quintilen. 1-Jahres-Überleben: EPTS bis 20: 98,4%, EPTS 21-40: 95,8%, EPTS 41-60: 93,3%, EPTS 61-80: 86,2%, EPTS 81-100: 87,2%. 5-Jahres-Überleben: EPTS bis 20: 95,2%, EPTS 21-40: 82,9%, EPTS 41-60: 77,8%, EPTS 61-80: 64,6%, EPTS 81-100: 76,7%.

Korrelationsanalysen zwischen dem Empfängeralter sowie dem EPTS mit den dazugehörigen Todesraten zeigten, dass das Alter der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation stärker mit der Todesrate nach Transplantation korrelierte als der EPTS ($r_{\text{EPTS}} = 0,88$, $p < 0,05$; $n = 5$; $r_{\text{Alter}} = 0,99$, $p < 0,01$; $n = 4$). Kein Patient, der zum Zeitpunkt der Transplantation unter 35 Jahre alt war, verstarb während der Nachbeobachtungszeit, wohingegen dies bei 58,3% der über 65-jährigen Patienten der Fall war (Tabelle 7). 50% (21 / 42) dieser Patienten starben mit einem funktionstüchtigen Transplantat. In der Altersgruppe der 50 – 64-Jährigen war dies bei 56,3% der Todesfälle der Fall. Eine ergänzende Überlebenszeitanalyse zeigte, dass zwischen allen jeweils benachbarten Alterskategorien signifikante Unterschiede im Patientenüberleben bestehen (Empfängeralter < 35 vs. $35 - 49$: χ^2 (df = 1) = 7,5, $p < 0,01$, $n = 110$; $35-49$ vs. $50 - 64$: χ^2 (df = 1) = 5,64, $p < 0,05$, $n = 164$; $50 - 64$ vs. $65+$: χ^2 (df = 1) = 6,69, $p < 0,01$, $n = 152$).

Da das Lebensalter einen Faktor des EPTS darstellt, wurde auch hier der Zusammenhang zwischen diesen Variablen überprüft, um die Einflussstärke der Variable Alter auf den EPTS zu testen. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen diesen beiden Variablen ($r = 0,87$, $p < 0,0001$, $n = 262$) (Abbildung 9).

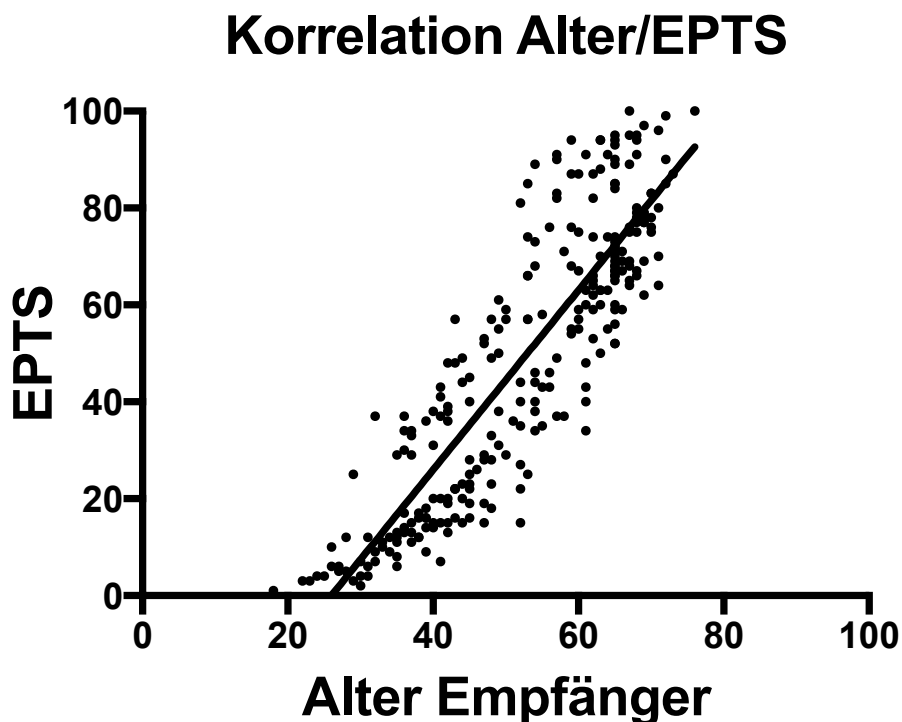


Abbildung 9. Korrelation von Empfängeralter und EPTS. $r = 0,87$, $p < 0,0001$, $n = 262$

3.4 Korrelation prognostisch relevanter Spender- und Empfängermerkmale

In den Abbildungen 10, 11 und 12 sind die Verteilungen der errechneten KDRI-, KDPI- und EPTS-Werte dargestellt. Basierend auf den gewonnenen Spenderdaten wurde wie unter 2.5.2 beschrieben der KDRI der Transplantate der Studienkohorte bestimmt. Der KDRI wurde auf das Jahr 2015 adjustiert, sodass ein KDRI-Wert von 1 als äquivalent zu einem Transplantat mit medianem KDRI im US OPTN System 2015 zu betrachten ist (Abbildung 10). Im Nachfolgenden wurde basierend auf dem KDRI der KDPI berechnet (Abbildung 11). In unserem Zentrum war der Anteil an Patienten, die ein Organ mit einem sehr hohen KDPI-Wert erhielten mehr als zwei Mal so groß wie in den Vereinigten Staaten in 2015 (22,1% vs. 10%). Der EPTS-Wert wurde mit Referenzdaten aus dem US OPTN System von 2015, wie unter 2.5.3 beschrieben, berechnet. Es zeigte sich, dass in unserer Kohorte mehr Patienten einen EPTS-Wert ≤ 20 hatten als in den USA (24% vs. 20%) und weniger Patienten > 80 (15,2%, USA 20%; Abbildung 12).

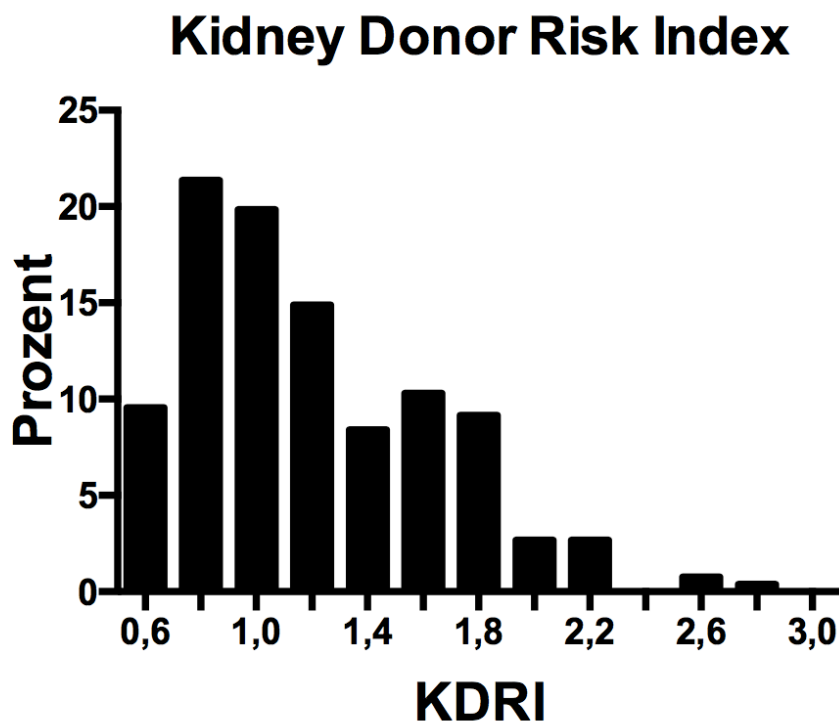


Abbildung 10. Verteilung des Kidney Donor Risk Index (KDRI)

Kidney Donor Profil Index

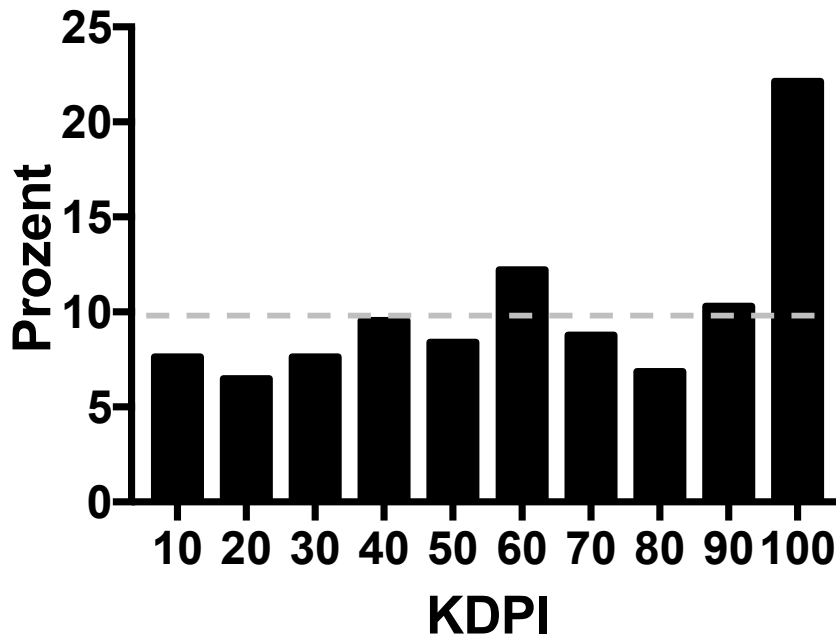


Abbildung 11. Verteilung des Kidney Donor Profile Index (KDPI). Die Linie bei 10 Prozent zeigt die Verteilung, die 2015 im amerikanischen System stattgefunden hat.

Estimated Post Transplant Survival

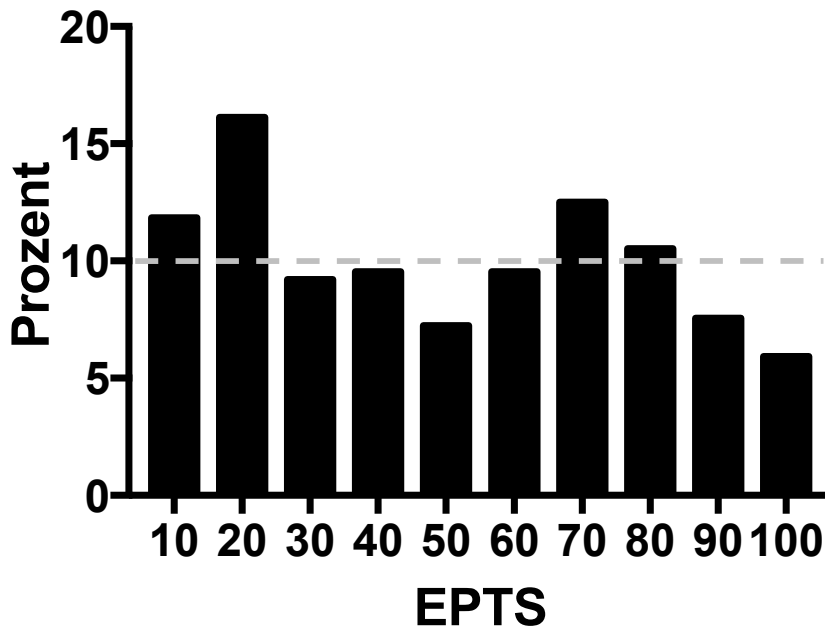


Abbildung 12. Verteilung des Estimated Post-Transplant Survival Score (EPTS). Die Linie bei 10 Prozent zeigt die Verteilung, die 2015 im amerikanischen System stattgefunden hat.

Eine Organallokation, wie sie im US-Raum stattgefunden hätte, wurde in 192 Fällen und somit bei 73,3% der Studienpopulation durchgeführt (Tabelle 8). 26,7% (70 Fälle) hingegen erhielten ihre Organe abweichend von der $\leq / > 20$ Regelung. Von den 63 Empfänger, die einen EPTS-Wert ≤ 20 hatten, bekamen 23,8% ein Organ mit einem KDPI-Wert ≤ 20 , wohingegen der Großteil der erwartungsgemäß guten Organe an Empfänger mit einem EPTS-Wert > 20 verteilt wurde ($22 / 37 = 59,5\%$). 48 der 63 und somit 76,2% der Empfänger mit einem EPTS-Wert ≤ 20 bekamen Organe von Spendern mit einem KDPI > 20 .

	EPTS ≤ 20	EPTS > 20	Gesamt
KDPI ≤ 20	15	22	37
KDPI > 20	48	177	225
Gesamt	63	199	262

Tabelle 8. Kreuztabelle zwischen KDPI und EPTS jeweils $\leq / > 20$

Bei einer Korrelation der EPTS-Werte der Studienpatienten mit den KDPI-Werten der jeweiligen Spenderorgane und somit des anhand dieser Instrumente erwarteten Patienten- und Transplantatüberlebens, zeigte sich eine schwache Korrelation, wenn man alle via ETKAS und ESP durchgeführten Transplantationen gemeinsam betrachtete ($r = 0,4$, $p < 0,01$, $n = 209$; Abbildung 13, grau gestrichelte Linie). In einem darauffolgenden Schritt wurden die beiden großen Programme separat betrachtet. In dieser Analyse konnte innerhalb der einzelnen Programme keine Korrelation zwischen EPTS und KDPI festgestellt werden (ETKAS: $r = 0,04$, $p > 0,05$, $n = 148$; ESP: $r = 0,05$, $p > 0,05$, $n = 61$; Abbildung 13, schwarze durchgezogene Linien).

Korrelation EPTS/KDPI

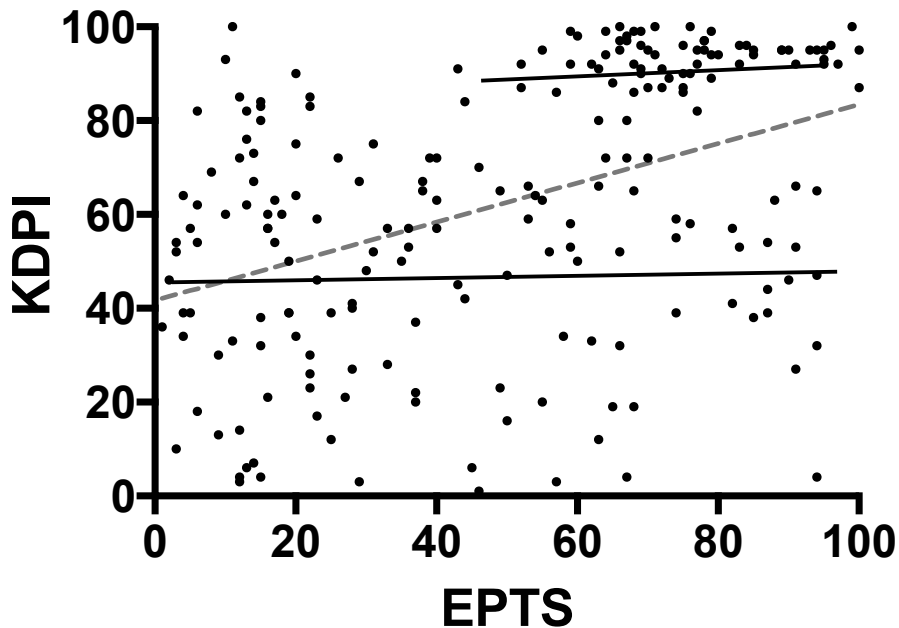


Abbildung 13. Korrelation von EPTS und KDPI. Die Organallokation via ETKAS ($r = 0,04$, $p > 0,05$, $n = 148$; $y = 0,03x + 48,7$, schwarze durchgezogene Linie) oder ESP ($r = 0,05$, $p > 0,05$, $n = 61$; $y = 0,08x + 86,9$, schwarze durchgezogene Linie) führte zu keiner Korrelation zwischen EPTS und KDPI. Die gemeinsame Analyse der beiden Programme führte zu einer schwachen Korrelation ($r = 0,4$, $p < 0,001$, $n = 209$; $y = 0,41x + 41,6$, grau gestrichelte Linie).

Da sich das Alter in vorherigen Schritten der Studie als bester Prädiktor für das Transplant- und Patientenüberleben gezeigt hatte (s. 3.2 und 3.3), wurde im Folgenden untersucht, ob es eine Korrelation zwischen Empfänger- und Spenderalter gab. Bei der Betrachtung der beiden Programme gemeinsam zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen diesen Parametern ($r = 0,50$, $p < 0,001$, $n = 209$; Abbildung 14, grau gestrichelte Linie). Bei der separaten Analyse der Programme konnte wiederum keine Korrelation festgestellt werden (ETKAS: $r = 0,04$, $p > 0,05$, $n = 148$; ESP: $r = 0,14$, $p > 0,05$, $n = 61$; Abbildung 14, schwarze durchgezogene Linien).

Korrelation Alter/Alter

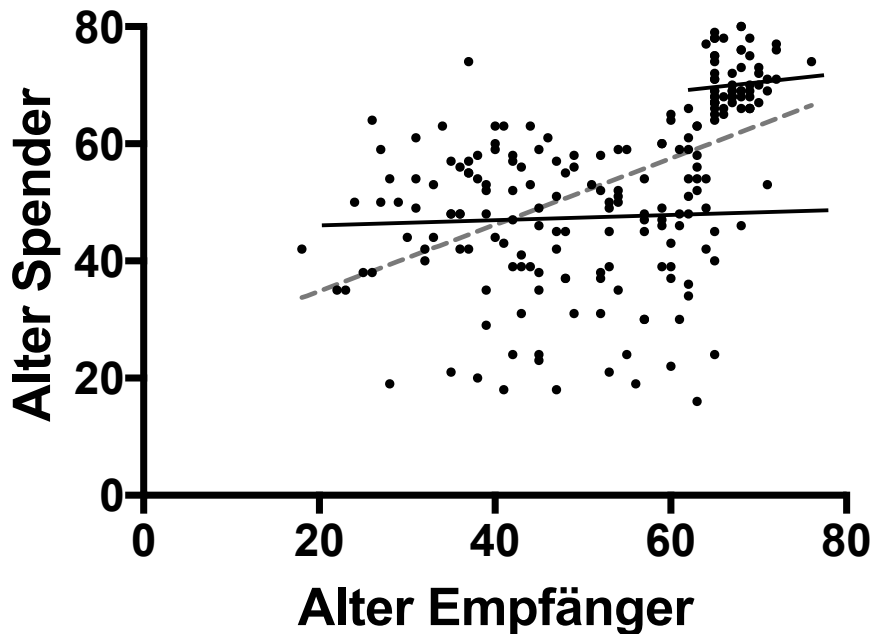


Abbildung 14. Korrelation von Empfänger- und Spenderalter. Bei separater Betrachtung der Programme ETKAS und ESP konnte keine Korrelation zwischen dem Spender- und Empfängeralter festgestellt werden (ETKAS: $r < 0,04$, $p > 0,05$, $n = 148$; $y = 0,04x + 44,6$, schwarze durchgezogene Linie; ESP: $r < 0,15$, $p > 0,05$, $n = 61$; $y = 0,28x + 52,1$, schwarze durchgezogene Linie). Bei der Gesamtanalyse, in die beide Programme eingingen, konnte eine moderate Korrelation zwischen dem Spender- und Empfängeralter festgestellt werden ($r = 0,5$, $p < 0,0001$, $n = 209$; $y = 0,56x + 23,6$, grau gestrichelte Linie).

Das terminale Serumkreatinin-Level der Spender, welches sich in der auf die Eurotransplant-Region modifizierten Cox-Regression als signifikanter Vorhersagewert des Transplantatüberlebens gezeigt hatte, zeigte keine Korrelation mit dem Alter der Transplantatempfänger (ETKAS und ESP: $r = 0,07$, $p > 0,05$, $n = 209$; Abbildung 15, schwarze durchgezogene Linie). Auch in einer nach den Programmen ETKAS / ESP aufgeteilten separaten Analyse konnte keine Korrelation zwischen diesen prognostisch relevanten Faktoren festgestellt werden (alle r 's $< |0,2|$, alle p -Werte $> 0,05$).

Korrelation Alter/Kreatinin

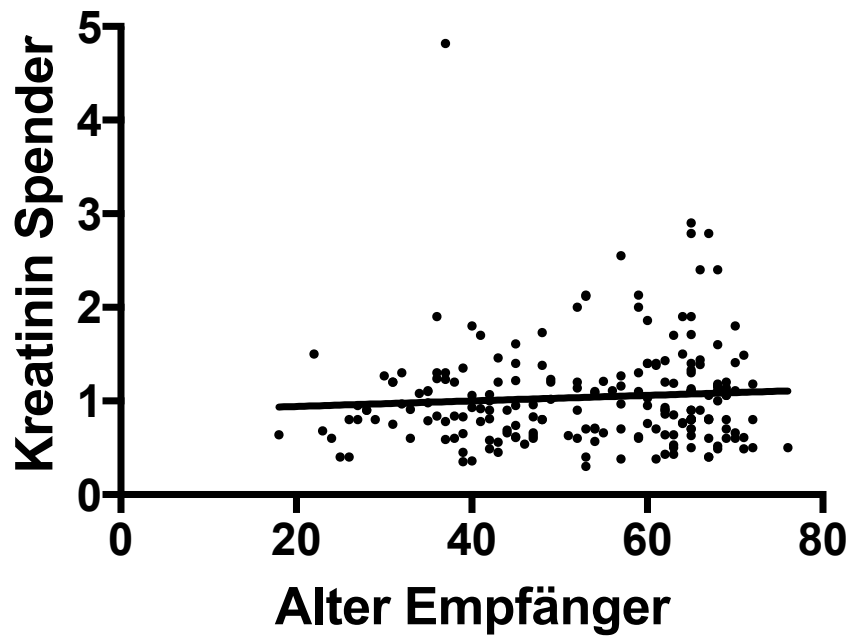


Abbildung 15. Korrelation von Empfängeralter und terminalem Serumkreatinin des Spenders.

Das terminale Serumkreatinin des Spenders korrelierte nicht mit dem Empfängeralter ($r = 0,07$, $p > 0,05$, $n = 209$; $y = 0,002 + 0,88$; ETKAS und ESP zusammen).

4 Diskussion

Die Organtransplantation und speziell die Vergabe dieser knappen Ressource ist eines der schwierigsten und sensibelsten Themen in der Medizin (19). In kaum einem anderen Bereich sind die Folgen von Ressourcenknappheit in den hochentwickelten Industrienationen so ersichtlich wie hier (41). Jeden Tag sterben in Europa 12 Patienten, die auf der Warteliste für eine Transplantation stehen (42), im ET-Raum schwankten die Zahlen von 2007 - 2016 zwischen 1305 und 1563 Todesfällen pro Jahr (43). Die Niere nimmt unter den transplantablen Organen eine Sonderstellung ein, da sie das einzige Organ ist, dessen Funktion durch ein maschinelles Verfahren ersetzt werden kann. Die Dialyse bietet eine langjährige Überbrückungsmöglichkeit des Organausfalls. Jedoch ist die Lebensqualität vieler Patienten unter einer Dialysetherapie eingeschränkt und die Mortalitätsraten sind höher als nach einer Nierentransplantation (1,3). Vor diesem Hintergrund und aufgrund der kontinuierlichen Änderungen der Rahmenbedingungen ist eine stetige Reevaluation der Vergabekriterien und ihre öffentliche Diskussion von höchster Relevanz. Eine breite gesellschaftliche Akzeptanz stellt dabei eine wichtige Grundvoraussetzung für ein funktionierendes Allokationssystem dar, da ein solches System ohne die Zustimmung der Bevölkerung nicht tragbar und ohne ihre Spendebereitschaft nicht durchführbar ist. Es gilt, verschiedene ethische Prinzipien zu berücksichtigen und auszubalancieren.

So ist zum einen die Chancengleichheit zwischen den Transplantationskandidaten ein wichtiges Prinzip, welches Beachtung finden muss. Es entspricht dem allgemeinen Gerechtigkeitsempfinden, dass jeder auf einer Transplantationsliste stehende Patient die Möglichkeit haben sollte, ein für ihn passendes Organ zu erhalten. Laut den Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG der Bundesärztekammer bedeutet dies vor allem, dass „die Aussicht auf ein vermitteltes Organ insbesondere nicht von Wohnort, sozialem Status, finanzieller Situation und der Aufnahme in die Warteliste eines bestimmten Transplantationszentrums abhängen darf“ (20). Dem Prinzip der Chancengleichheit wird im von Eurotransplant angewendeten System Folge geleistet, indem eines der Hauptkriterien für die Organvergabe die Wartezeit ist (14,20,44). Zudem soll die Chancengleichheit durch „die relative Bevorzugung von Patienten mit einer seltenen

Blutgruppe oder bestimmten medizinischen Merkmalen wie seltenen Gewebeeigenschaften und Unverträglichkeiten“ gewährleistet werden (20).

Auch berücksichtigt werden müssen die medizinische Dringlichkeit sowie die Erfolgsaussichten. So besteht die Möglichkeit, für Patienten, die für die Hämo- oder Peritonealdialyse nicht (mehr) geeignet sind, einen hohen Dringlichkeitsstatus und somit eine Bevorzugung zur Transplantation zu beantragen (14). Die Erfolgsaussichten werden vor allem an einer längerfristig ausreichenden Transplantatfunktion bemessen, die einen Überlebensvorteil mit verbesserter Lebensqualität sichert. Um eine längerfristige Transplantatfunktion zu erreichen wird aktuell eine möglichst genaue Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen angestrebt (20). Diese hat sich in vielen Studien als prognostisch wichtiger Faktor herausgestellt (45,46). In Bezug auf das Gesamtkollektiv bedeutet eine lange Funktionszeit der Transplantate eine gute Ausschöpfung des Potentials des Organpools (26-28). Dieses ethische Prinzip gilt es insbesondere in Zeiten des Organmangels zu beachten (47).

Auch in anderen Ländern werden diese Belange diskutiert und die bestehenden Allokationssysteme evaluiert. So fußte zum Beispiel das amerikanische Allokationssystem des Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) bis 2014 hauptsächlich auf der Wartezeit der Patienten. Der Transplantationserfolg hingegen war zum Beispiel dadurch, dass weniger Augenmerk auf eine gute Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen und bereits bestehende Sensibilisierungen gelegt wurde, in den Hintergrund getreten (28,36). Das vorrangig zu Tragen kommende ethische Prinzip war also die Chancengleichheit zwischen den gelisteten Patienten (27). Trotz dieses Ansatzes waren einige Patientengruppen wie Kandidaten afroamerikanische Ursprungs oder mit schlechtem sozioökonomischen Status durch eine in der Regel erst später erfolgende Listung (48-50) sowie solche mit der Blutgruppe B, bedingt durch wenige kompatible Spender, benachteiligt (51). Zudem variierten die Wartezeiten begründet durch Unterschiede im Spendeverhalten der Bevölkerung und den Annahmeregeln der Transplantationszentren sehr stark von Region zu Region (27). Mitunter diese Feststellungen führten zu der Überlegung, ob das bestehende System modifiziert werden sollte. Dabei spielte auch die Tatsache, dass unter den älteren Empfängern eine hohe Rate an Todesfällen mit

funktionierendem Organ zu verzeichnen war, eine Rolle. Jüngere Patienten hingegen erlitten häufig im Verlauf einen Funktionsverlust ihres Transplantats und mussten erneut dialysiert sowie für eine weitere Transplantation gelistet werden (27,52). Daraus resultierte ein insgesamt höherer Bedarf an Spenderorganen, als theoretisch erforderlich (36). Um diese Missstände zu beheben, sollten neue Regelungen eingeführt werden, die zu einer effizienteren Ausschöpfung des Organpools führten, unter Beibehaltung oder gar Verbesserung der Chancengleichheit zwischen den Patienten. Der Organnutzen und die Chancengleichheit sollten also unter stärkerer Beachtung utilitaristischer Gesichtspunkte neu ausbalanciert werden (25,27,28). Die Entwicklung des KDPI und EPTS war so ein willkommener Ansatz zur Novellierung des Systems. Eine konsequente Verteilung nach den Prozenträngen dieser Klassifikationssysteme hätte die Anzahl an Lebensjahren, die man aus dem vorhandenen Organpool schöpfen kann, maximieren können. Um die Chancengleichheit nicht zu unterbinden, wurde jedoch der Kompromiss eingegangen, dass nur die 20% der laut KDPI besten Spenderorgane an die gesündesten Patienten mit einem EPTS-Wert ≤ 20 vergeben werden (25,27). Alle weiteren zur Verfügung stehenden Organe werden unabhängig von diesem Mechanismus basierend auf einem überarbeiteten Punktesystem verteilt, welches einen gleichberechtigten Zugang zum Organpool gewährleisten soll (36,47). Aufgrund dieses Kompromisses wurde allerdings das Ziel, jährlich 10 000 Lebensjahre nach Transplantation hinzuzugewinnen, nicht erreicht (25,27). Dennoch ist abzusehen, dass das Langzeitergebnis dieses Verteilungsmechanismus' beachtlich sein wird. So ist der Anteil an Spenderorganen mit hoher Qualität (KDPI 0 - 20), die an junge Patienten unter 40 vergeben wurden, innerhalb des ersten Jahres nach Einführung des neuen Systems um 81,7% gestiegen (47). Dies basiert vor allem auf der Tatsache, dass das Alter als einer von vier Bestandteilen maßgeblichen Einfluss auf den EPTS-Wert hat – junge Patienten haben eher niedrige EPTS-Werte als ältere Patienten (34). Der Anteil an Spender-Empfänger-Paaren, die eine Altersdifferenz über 30 Jahre aufweisen, ist innerhalb des ersten Jahres um 22,6% gesunken, der Anteil derer, die eine Altersdifferenz unter 10 Jahren haben hingegen ist um 7,7% gestiegen. Dadurch werden weniger Todesfälle mit funktionierendem Transplantat eintreten (29). Diese beiden Mechanismen – die Verteilung qualitativ hochwertiger Organe an junge, gesunde Patienten und eine möglichst geringe Altersdifferenz zwischen Spender und Empfänger – werden als

Hauptkomponenten einer Verteilung gemäß der Aussicht auf ein gutes Langzeitergebnis angesehen (36,47).

Bisher ist nicht bekannt, in wieweit das Allokationssystem von Eurotransplant die Organe entsprechend der zu erwartenden Überlebenszeit von Patient und Transplantat vergibt. Es bestehen keine dem KDPI und EPTS ähnelnden Klassifikationssysteme, die auf eine solche Strategie ausgelegt sind. In dieser Studie wurde darum zunächst die Reproduzierbarkeit von KDPI und EPTS im Eurotransplantraum untersucht und anschließend analysiert, in wieweit eine Allokation entsprechend prognostisch wichtiger Spender- und Empfängerparameter durchgeführt wurde.

Der KDRI und somit der KDPI basieren auf den medizinischen Daten von amerikanischen Organspendern und sind präzise Werkzeuge für die Organverteilung (31). Allerdings gehen in den KDRI zum Teil Kriterien ein, die so nicht auf den Eurotransplantraum übertragbar sind. So ist zum Beispiel die Spende nach kardial bedingtem Tod nur in Teilen der Eurotransplant-Region zugelassen (24) und Spender mit afrikanischen Wurzeln sind aufgrund ihrer geringen Prävalenz in der Bevölkerung äußerst selten (53). Um das Zustandekommen der auch hier anwendbaren Variablen zu testen, wurde der Originalalgorithmus mit den dieser Studie zugrundeliegenden Daten nachvollzogen. Dabei ließ sich lediglich das Spenderalter als prognostisch relevanter Marker bestätigen (s. 3.1). Analog verhielt es sich mit der Variable Empfängeralter auf Seiten des EPTS (s. 3.2). Die Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen (HLA-A, HLA-B, HLA-DR), eine im Eurotransplantraum als sehr wichtig erachtete Größe, hatte keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben. Dies ist ein überraschendes Ergebnis, welches einen Gegensatz zu vorherigen Studien darstellt, die die UNOS / ET Daten ausgewertet haben und einen solchen Einfluss feststellten (45,46). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist die Kohortengröße dieser Studie, die bedingt haben könnte, dass nur die besonders entscheidenden Einflussfaktoren das Signifikanzniveau erreichten und andere, etwas weniger relevante Faktoren, nicht als signifikant erkannt wurden.

Obwohl die beiden Klassifikationssysteme in der Studienkohorte im Rahmen der durchgeführten Cox-Regressionen nicht reproduzierbar waren, zeigte sich, dass sie in der retrospektiven Betrachtung dennoch ihren Zweck erfüllten. So stieg der Anteil der Transplantatverlust, wie in Tabelle 4 gezeigt, zwischen den fünf KDPI-Kategorien beständig an. Während 13,5% der Transplantate mit einem KDPI-Wert bis 20 während der Nachverfolgungszeit ihre Funktion verloren haben, war dies bei 44,7% der Organe mit einem KDPI-Wert > 80 der Fall. Ähnlich verhielt es sich beim EPTS. 12,7% der Patienten mit einem EPTS-Wert ≤ 20 verstarben während der Nachbeobachtungszeit, bei den Patienten mit einem EPTS-Wert > 80 lag der Prozentsatz bei 45% (s. Tabelle 7). An dieser Stelle sei noch einmal angemerkt, dass die höchste Mortalitätsrate allerdings bei den Patienten mit einem EPTS-Wert zwischen 61 und 80 zu verzeichnen war. Eine ergänzende Überlebenszeitanalyse (Abbildung 8) konnte den Unterschied zwischen diesen Patienten und denen mit einem EPTS-Wert > 80 jedoch als nicht-signifikant herausstellen. Hingegen unterschied sich das Überleben der Patienten mit einem EPTS-Wert ≤ 20 signifikant von den anderen vier EPTS-Kategorien. Dies deutet auf die Güte der bei 20 gesetzten Schnittstelle im US-amerikanischen System hin.

Basierend auf diesen Erkenntnissen konnten der KDPI und der EPTS als Instrumente zur Überprüfung, inwieweit prognostisch wichtige Empfänger- und Spendermerkmale bei der Allokation im ET-Raum aufeinander abgestimmt wurden, herangezogen werden. Dadurch sollte analysiert werden, ob durch das ET-System das Potential der vorhandenen Organe ausgeschöpft wird. Es konnte gezeigt werden, dass das ET-Allokationssystem (ESP wie auch ETKAS) nicht zu einer Verteilung entsprechend der erwarteten Überlebenszeit von Transplantat und Empfänger gemessen an diesen Instrumenten führt. Lediglich in der Gesamtanalyse, in die beide Systeme eingehen, war eine schwache Korrelation zwischen dem KDPI und dem EPTS zu erkennen (Abbildung 13). Wie in der Kreuztabelle Tabelle 8 ersichtlich wird, erhielten die jungen, vergleichsweise gesunden Patienten der EPTS-Kategorie ≤ 20 in 76,2% der stattgehabten Transplantationen Organe mit einem KDPI-Wert > 20 . Hierbei muss beachtet werden, dass das Spenderkollektiv gemessen an seinen KDPI-Werten schlechter war, als das Empfängerkollektiv gemessen am EPTS (s. Abbildungen 11 und 12). Ein Großteil der Organe (59,5%) mit erwartungsgemäß langer Funktionszeit (KDPI ≤ 20) wurde jedoch an Patienten

mit hohen EPTS-Werten und somit einer schlechteren Prognose vergeben. Dieses Erkenntnis deutet darauf hin, dass das Potential des hiesigen Organpools nicht bestmöglich ausgeschöpft wird. Demonstriert wird dies in dieser Studie auch durch die hohe Rate an Organempfängern zwischen 50 und 64 Jahren, die mit funktionsfähigem Transplantat versterben (56,3%).

Da sich das Alter im Rahmen aller durchgeführten Cox-Regressionsanalysen als einziger Faktor immer wieder als signifikanter Einflussfaktor herausstellte, wurde es in den durchgeführten Analysen als Vergleichsparameter zu KDPI und EPTS herangezogen. Das Spenderalter wies in der Studienpopulation eine bessere Korrelation zu der Rate an Funktionsverlusten und Todesfällen auf als der KDPI. Ebenso verhielt es sich im Hinblick auf die Rate an Todesereignissen zwischen dem Empfängeralter und dem EPTS. Dadurch wird auf eine bessere Vorhersagekraft des Alters in Bezug auf das Eintreten dieser Ereignisse im Vergleich mit dem KDPI und dem EPTS hingedeutet. Für den EPTS wurde bereits basierend auf den Daten des „Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry“ von Clayton *et al.* eine externe Validationsstudie anhand der Daten von 4983 zwischen 2000 und 2011 Nierentransplantierten durchgeführt. In ihr wurden die in den EPTS eingehenden Variablen bestätigt. Es wurde zudem die sogenannte Harrell's C-Statistik berechnet, die ein Maß für die Güte eines prognostischen Werkzeuges ist (54). Die im Rahmen der Validationsstudie berechnete C-Statistik von 0,69 bedeutet, dass der EPTS in 69% der Fälle vorhersagen kann, bei welchem von zwei Patienten ein Nierentransplantat länger funktionieren wird. Umgekehrt betrachtet kommt es durch dieses Instrument in 31% der Fälle zu Fehlentscheidungen (55). Clayton *et al.* betonten, dass es sich somit um ein nicht sonderlich gutes Werkzeug handelt (55). Basierend auf den amerikanischen Daten ergab sich eine identische C-Statistik, die bei der Einführung des EPTS aber als gut genug gewertet wurde (34). Durch die in dieser Studie erwiesene Güte von Spender- und Empfängeralter konnte alternativ zu KDPI und EPTS die Korrelation zwischen Spender- und Empfängeralter als ein Merkmal für eine gute Abstimmung zwischen prognostisch relevanten Faktoren herangezogen werden. Bei der separaten Analyse der Programme ETKAS und ESP war keine Korrelation von Spender- und Empfängeralter zu verzeichnen. Bei der gemeinsamen Betrachtung kam dadurch, dass es durch das ESP eine altersadaptierte Verteilung bei den älteren Patienten gibt, eine Korrelation durch die

gleichzeitige Betrachtung beider Allokationssysteme zustande. Bei einer maximal erfolgsorientierten Allokation müsste unter der Annahme, dass das Alter der wichtigste prognostische Faktor ist, ein linearer Zusammenhang zwischen dem Spender- und Empfängeralter bestehen. Dieser war unter dem aktuellen Allokationsalgorithmus nicht zu erwarten. Schlussendlich konnte auch zwischen dem terminalen Serumkreatinin des Spenders, welches sich in der an den ET-Raum angepassten Cox-Regression als signifikanter Einflussfaktor herausgestellt hatte, und dem prognostisch wichtigem Empfängeralter keine Korrelation festgestellt werden. All dies macht deutlich, dass das vorhandene Organpotential nicht optimal ausgenutzt wird.

Der große Effekt, den das Alter auf den Erfolg nach Transplantationen hat, wurde bereits in anderen Studien mehrfach herausgearbeitet. So postulierten Waiser *et al.*, dass die Transplantation von Nieren alter Spender in junge Empfänger vermieden und altersnah verteilt werden sollten (56). Veroux *et al.* konnten aufzeigen, dass sowohl unter als auch über 65-jährige Empfänger eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Funktionsverlust aufwiesen, wenn sie das Organ eines über 65-jährigen Spenders implantiert bekommen hatten (57). Die Studie von Oppenheimer *et al.* wiederum zeigte, dass ein hohes Spenderalter zusätzlich zu dem negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion auch das Überleben der Patienten beeinträchtigt (58). Und auch Watson *et al.* haben bei dem Versuch, einen Risikoindex für das vereinte Königreich zu etablieren, durch Cox-Regressionen das Alter als den wichtigsten Einflussfaktor auf das Ergebnis nach Transplantationen herausgestellt (59). Von den Organen junger Spender profitieren wiederum alle Alterskategorien (60). All diese Aussagen lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass die Organe junger Spender eher mit einem guten Ergebnis nach Transplantation einhergehen, während bei der Transplantation der Organe älterer Spender von einem schlechteren Ergebnis ausgegangen werden muss. Auch auf Empfängerseite wurde der Einfluss des Alters auf das Patienten- und Transplantatüberleben nachgewiesen (61). Alte Empfänger haben naturgemäß ein erhöhtes Risiko, mit einem funktionstüchtigen Transplantat zu versterben, unabhängig davon, ob es von einem alten oder einem jungen Spender kommt (62,63).

Wenn nun aber junge Patienten qualitativ weniger hochwertige Transplantate (älterer Spender) erhalten, erleiden sie erfahrungsgemäß im Laufe der Jahre oftmals einen Transplantatverlust und müssen zur Dialyse zurückkehren und erneut in die Warteliste aufgenommen werden (29). Unter der Dialysetherapie ist die Lebenserwartung bei jungen Patienten deutlich geringer als bei gleichaltrigen Nierentransplantierten (2). Des Weiteren beeinflusst die Dauer der Dialysetherapie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse sowie die Mortalität nach einer Transplantation (64). Darüber hinaus kommt es durch die Ersttransplantation zu einer Immunisierung gegenüber Spendermerkmalen, was die Chance für eine Re-Transplantation verringert (17). An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass eine Immunisierung sowie eine Re-Transplantation für sich genommen bereits zu einem schlechteren Langzeitergebnis nach erfolgter Transplantation führen (65). So ergeben sich gerade bei jungen Patienten viele negative Konsequenzen, die bei älteren Patienten mit ihrer geringeren Lebenserwartung nicht in dem Maße zu erwarten sind (60).

Die Effekte einer altersadaptierten Allokation von Transplantaten wurden zum Beispiel in einer Studie von Lim *et al.* untersucht (60). In ihrem Szenario mit 4616 zwischen 1991 und 2006 in Australien und Neuseeland transplantierten Patienten hätten durch eine gute Altersadaptation 262 Jahre Transplantatfunktion hinzugewonnen werden können. Bei angenommener sehr schlechter Altersadaptation hingegen wäre mit einem Verlust von 432 Jahren Transplantatfunktion zu rechnen gewesen. Auch in dieser Studie wurde noch einmal der große Einfluss von Spender- und Empfängeralter auf die Ergebnisse nach einer Transplantation, unabhängig vom HLA-Übereinstimmungsgrad und anderen Charakteristika im Sinne schlechterer Ergebnisse bei älteren Spendern betont. Insgesamt sprechen sich die Autoren, im Einklang mit weiteren Studien, für eine altersadaptierte Organallokation aus.

Auch vom OPTN Kidney Allocation Review Subcommittee wurde das Spenderalter als der einflussreichste Parameter für das Transplantat- und Patientenüberleben nach der Transplantation und somit für die von ihnen angewendeten Instrumente KDPI und EPTS angesehen (27). In dieser Studie kann man die Tatsache durch die Betrachtung der Korrelationsanalyse zwischen dem Spenderalter und dem KDPI

beziehungsweise dem Empfängeralter und dem EPTS sehr gut nachvollziehen (KDPI: $r = 0,94$, $p < 0,001$, $n = 262$; EPTS: $r = 0,87$, $p < 0,001$, $n = 262$) (Abbildungen 7 und 9). Es ist anzunehmen, dass die in dieser Studie gesehene schwache Korrelation zwischen EPTS und KDPI (Abbildung 13) auf den großen Einfluss des Alters auf diese beiden Instrumente zurückzuführen ist. Sie verhält sich nämlich analog zu der Korrelation zwischen Empfänger- und Spenderalter (Abbildung 14), welche nur bei Betrachtung der beiden Programme ESP und ETKAS gemeinsam zu sehen war. Während des Arbeitsprozesses zur Etablierung eines neuen US-amerikanischen Systems wurde zwischenzeitlich angedacht, Organe ausschließlich an Empfänger mit einer Altersdifferenz von $+ / - 15$ Jahren zum Spenderalter zu vergeben. Dieser sehr transparente Vorschlag wurde abgelehnt, da das Alter als zu willkürlich gewählt angesehen wurde (27,66).

Im ET-Raum ist durch das ESP eine Altersadaptation gewissenmaßen bereits vorhanden, allerdings beschränkt auf die Spender und Empfänger über 65 Jahre. Die Daten dieser Studie legen nahe, dass durch eine Ausweitung dieses Ansatzes auf jüngere Alterskategorien weitere Lebensjahre durch die Transplantationen hinzugewonnen werden könnten. Dadurch würde sich allerdings die Chance von Patienten mittleren Alters auf den Erhalt eines Spenderorgans von einem jungen, gesunden Spender und somit auch die Chancengleichheit schmälern. Die immer größer werdende Lücke zwischen Organangebot und –nachfrage führt jedoch dazu, dass das bestehende Verhältnis zwischen Chancengleichheit und Utilitarismus neu überdacht werden sollte, um allen Patienten gerecht zu werden. Der vorgeschlagene Ansatz stellt eine Möglichkeit dar, der bestehenden Organmangelsituation zu einem gewissen Grad zu begegnen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund:

Seit 2014 werden in den USA Transplantatnieren mit einer guten Funktionsprognose an Patienten mit einer hohen Lebenserwartung verteilt, um Todesfälle mit funktionierendem Transplantat zu vermeiden und so das Potential des Organpools voll auszuschöpfen. Dieser Mechanismus basiert auf zwei Klassifikationen. Zum einen dem „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI), welcher die Güte eines Spenderorgans abschätzt und zum anderen dem „Estimated Post-transplant Survival Score“ (EPTS), der eine Prognose der erwarteten Lebenszeit des Empfängers liefert. Es wurde die Übertragbarkeit dieser Klassifikationen auf die Eurotransplant Region analysiert und überprüft, in wieweit das Eurotransplant-System das Potential der vorhandenen Organe bei der Allokation ausschöpft.

Methoden:

In dieser monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurden 262 Patienten, welche zwischen 2000 und 2009 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel ein Nierentransplantat erhielten, analysiert. Für jedes Spenderorgan wurde der KDPI, für jeden Empfänger der EPTS berechnet. Multivariate Cox-Regressions-Analysen wurden zur Validierung der einzelnen Faktoren der Klassifikationssysteme eingesetzt. Im Folgenden wurde analysiert, ob die Spenderorgane anhand der signifikanten prädiktiven Faktoren verteilt wurden.

Ergebnisse:

Die multivariaten Cox-Regressions-Analysen zeigten, dass in der Studienkohorte lediglich die Variable „Spenderalter“ des KDPI sowie die Variable „Empfängeralter“ des EPTS einen signifikanten Nutzen als Prädiktor im Hinblick auf das Transplantat- bzw. Empfängerüberleben hatten. Die weiteren in diese Klassifikationen (KDPI, EPTS) eingehenden Faktoren zeigten keinen prädiktiven Wert für die Abschätzung des Transplantat- und Empfängerüberlebens. Bei der Analyse aller per „Eurotransplant Kidney Allocation System“ (ETKAS) und „European Senior Program“

(ESP) verteilten Organe gemeinsam ergab sich eine schwache Korrelation zwischen dem Alter der Spender und der Empfänger, wie auch zwischen dem KDPI und dem EPTS ($r_{\text{Alter-Alter}} = 0.5$, $p < 0.001$; $r_{\text{KDPI-EPTS}} = 0.4$, $p < 0.01$). Bei der separaten Betrachtung der Programme hingegen konnte keine Korrelation zwischen diesen Variablen festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Das europäische Allokationssystem führt bedingt durch das ESP in einem geringen Ausmaß zu einer Organverteilung entsprechend des voraussichtlichen Transplant- und Patientenüberlebens. Eine stärker altersadaptierte Verteilung würde das Potential des Organpools stärker ausschöpfen und dem Problem des wachsenden Organmangels begegnen.

6 Literaturverzeichnis

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
2. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambühl PM, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clinical Kidney Journal*. 2017 Jan 16;:1–16.
3. McDonald SP. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002 Dec 1;17(12):2212–9.
4. Deutsche Stiftung Organtransplantation: Jahresberichte und Grafiken. Unter <https://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html> (abgerufen am 22.05.2017).
5. Haverich A, Haller H. [Organ transplantation in Germany: Critical examination in times of scarce resources]. *Internist (Berl)*. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Jan;57(1):7–8–10–4.
6. Matas AJ, Smith JM, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report:. 2014 Dec 3;:1–34.
7. Eurotransplant: Waiting list registrations in All ET, by year, by organ, by sequence. Unter http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text= (abgerufen am 28.06.2017).
8. Niere - Warteliste und Vermittlung. Unter <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/niere.html> (abgerufen am 23.06.2017).
9. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplantation Proceedings*. 2012 Sep;44(7):2130–1.
10. Jansen J. Jon Van Rood: Pioneer at the Crossroad of Human Leukocyte Antigens and Transplantation. *Transfusion Medicine Reviews*. 2007 Apr;21(2):159–63.
11. Cohen B. Rapid changes in the work of an international organ exchange organization: Eurotransplant. *Transplantation Proceedings*. 1988 Oct;20(5):817–21.
12. Eurotransplant: Eurotransplant Manual, Chapter 1. Unter <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H1+Introduction+Jul>

- y+28+20161.pdf (abgerufen am 23.05.2017).
13. ET Ethical Charter. Unter <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ET-Ethical-Charter.pdf> (abgerufen am 14.04.2018). 2011 Sep 7;:1–4.
 14. Eurotransplant: Eurotransplant Manual, Chapter 4. Unter http://eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Chapter4_thekidney10.pdf (abgerufen am 28.05.2017).
 15. Eurotransplant: Eurotransplant Manual, Chapter 3. Unter https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H3+Allocation_November+20161.pdf (abgerufen 22.05.2017).
 16. Ting A. HLA Antibodies, Non-HLA Antibodies, and Crossmatch Methods. In: *The HLA System in Clinical Transplantation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993. pp. 232–42.
 17. Duquesnoy RJ. HLA Humoral Allosensitization. In: *The HLA System*. New York, NY: Springer New York; 1990. pp. 27–57.
 18. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem.§16Abs.1S.1Nrn.2u.5TPG. 2013 Feb 12;:1–4.
 19. Persijn GG. Allocation of Organs, Particularly Kidneys, Within Eurotransplant. *Human Immunology*. 2006 Jun;67(6):419–23.
 20. Bundesärztekammer, Bund. Bundesärztekammer: Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation. 2014 Feb 20;:1–20.
 21. Danovitch GM. (Hrsg) *Handbook of Kidney Transplantation*. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2010. 1 p.
 22. Jacobi J, Beckmann S, Heller K, Hilgers KF, Apel H, Spriewald B, et al. Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program (ESP): A Single-Center Experience from 2008 to 2013. *Ann Transplant*. 2016 Feb 11;21:94–104.
 23. Halazun KJ, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Willis S, Ahmad N. Warm ischemia in transplantation: search for a consensus definition. *Transplantation Proceedings*. 2007 Jun;39(5):1329–31.
 24. Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2006 Jan 1;21(1):2–3.
 25. Friedewald JJ, Samana CJ, Kasiske BL, Israni AK, Stewart D, Cherikh W, et al. The Kidney Allocation System. *Surgical Clinics of North America*. 2013 Dec;93(6):1395–406.
 26. Reiser SJ. Ethical aspects of organ allocation in transplantation. *Health Policy*. 1990 Nov;16(2):171–2.

27. Stegall MD, Stock PG, Andreoni K, Friedewald JJ, Leichtman AB. Why do we have the kidney allocation system we have today? A history of the 2014 kidney allocation system. *Human Immunology. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics*; 2017 Jan 1;78(1):4–8.
28. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015 Jun 24;5(2):38–43.
29. Stewart DE, Kucheryavaya AY, Klassen DK, Turgeon NA, Formica RN, Aeder MI. Changes in Deceased Donor Kidney Transplantation One Year After KAS Implementation. *American Journal of Transplantation*. 2016 Mar 31;16(6):1834–47.
30. UNOS. Guide to Calculating and Interpreting KDPI. 2014 May 15;:1–14.
31. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A Comprehensive Risk Quantification Score for Deceased Donor Kidneys: The Kidney Donor Risk Index. *Transplantation*. 2009 Jul;88(2):231–6.
32. OPTN Policies. Unter https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_08 (abgerufen am 15.07.2017).
33. UNOS. KDPI Mapping Table - updated April 2016. 2016 Apr 20;:1–3.
34. UNOS. Guide to Calculating and Interpreting EPTS. 2014 Mar 20;:1–9.
35. UNOS. EPTS Mapping Table - Updated April 2016. 2016 Apr 20;:1–3.
36. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, et al. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology*; 2014 Aug;25(8):1842–8.
37. Vinkers MT, Smits JM, Tieken IC, de Boer J, Ysebaert D, Rahmel AO. Kidney donation and transplantation in Eurotransplant 2006-2007: minimizing discard rates by using a rescue allocation policy. *Prog Transplant*. 2009 Dec;19(4):365–70.
38. IBM (2013), IBM SPSS Statistics (version 22.0.0.2 for Windows, Computer software), Armonk, NY, USA.
39. Gupta A, Francos G, Frank A, Shah A. KDPI score is a strong predictor of future graft function: Moderate KDPI (35 – 85) and high KDPI (> 85) grafts yield similar graft function and survival. *Clin Nephrol*. 2016;86(10):175–82.
40. GraphPad Software (2016), Graph PadPrism (version 7 for Mac & Windows, Computer software), La Jolla, California, USA.
41. Bader M. (Hrsg) Organmangel und Organverteilung. *Freiburger Rechtswissenschaftliche Abhandlungen 5*. Mohr Siebeck. Thübingen 2010.

42. Vinkers MT, Smits JM, Tieken IC, de Boer J, Ysebaert D, Rahmel AO. Kidney donation and transplantation in Eurotransplant 2006-2007: minimizing discard rates by using a rescue allocation policy. *Prog Transplant*. 2009 Dec;19(4):365–70.
43. Eurotransplant: Waiting list mortality in All ET, by year, by organ. Unter http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text= (abgerufen am 12.08.2017).
44. Die Verteilung von Spenderorganen. Unter https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany (abgerufen am 08.08.2017).
45. Doxiadis IIN, de Fijter JW, Mallat MJK, Haasnoot GW, Ringers J, Persijn GG, et al. Simpler and equitable allocation of kidneys from postmortem donors primarily based on full HLA-DR compatibility. *Transplantation*. 2007 May 15;83(9):1207–13.
46. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016 May;100(5):1094–102.
47. Wang CJ, Wetmore JB, Israni AK. Old versus new: Progress in reaching the goals of the new kidney allocation system. *Human Immunology*. 2017 Jan;78(1):9–15.
48. Navaneethan SD, Singh S. A systematic review of barriers in access to renal transplantation among African Americans in the United States. *Clinical Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2006 Nov;20(6):769–75.
49. Kasiske BL, London W, Ellison M. Factors influencing early placement on the kidney transplant waiting list in the United States. In: *Organ Allocation*. Dordrecht: Springer, Dordrecht; 1998. pp. 135–7.
50. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to Cadaveric Renal Transplantation Among Blacks, Women, and the Poor. *JAMA*. American Medical Association; 1998 Oct 7;280(13):1148–52.
51. SRTR, OPTN. Kidney chapter, 2010 SRTR & OPTN Annual Data Report. 2012 Oct 24;:1–36.
52. Stock PG. Balancing Multiple and Conflicting Allocation Goals: A Logical Path Forward. *American Journal of Transplantation*. Blackwell Publishing Inc; 2009 Jul;9(7):1519–22.
53. Central Intelligence Agency: The World Factbook. Field Listing: Ethic Groups. Unter <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2075.html> (abgerufen am 11.08.2017).
54. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. Wiley-Blackwell; 2011 May 10;30(10):1105–17.

55. Clayton PA, McDonald SP, Snyder JJ, Salkowski N, Chadban SJ. External Validation of the Estimated Posttransplant Survival Score for Allocation of Deceased Donor Kidneys in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2014 Jun 5;14(8):1922–6.
56. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhrer T, Hauser I, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000 May;15(5):696–700.
57. Veroux M, Grosso G, Corona D, Mistretta A, Giaquinta A, Giuffrida G, et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Mar 29;27(4):1663–71.
58. Oppenheimer F. The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun 1;19(suppl_3):iii11–5.
59. Watson CJE, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A Simplified Donor Risk Index for Predicting Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2012 Feb;93(3):314–8.
60. Lim WH, Chang S, Chadban S, Campbell S, Dent H, Russ GR, et al. Donor-recipient age matching improves years of graft function in deceased-donor kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Aug 24;25(9):3082–9.
61. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2013 Nov 8;27(1):19–27.
62. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation*. 2000 Jul 27;70(2):306–10.
63. Pirsch JD, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffmann RM, Roecker E, Voss BJ, et al. The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation*. 1992 Jan;53(1):55–9.
64. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JI, Weimar W, Borm GF, de Fijter JW, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int*. Blackwell Publishing Ltd; 2008 Oct;21(10):985–91.
65. De Meester J, Persijn GG, Smits J, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant kidney allocation system: a justified balance between equity and utility? *Transpl Int*. 1999;12(4):299–300.
66. B. Eidelson. Kidney Allocation and the Limits of the Age Discrimination Act. 2013 Apr 9;:1–18.

Danksagungen

Zunächst möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Kevin Schulte, für seinen Enthusiasmus und sein Ideenreichtum bei der genauen Erarbeitung meines Dissertationsthemas danken. Ohne ihn wäre diese Arbeit in ihrer endgültigen Form niemals zustande gekommen.

Auch bei meiner Arbeitsgruppe möchte ich mich für die investierte Zeit und die anregenden Diskussionen über mein Thema im Rahmen der „Labmeetings“ sowie die schönen Momente auf den Nephrologiekongressen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp, für die hervorragende Betreuung und die Hilfe bei der Korrektur meiner Doktorarbeit. Er war für mich immer ein zuverlässiger Ansprechpartner und eine große Hilfe, auch über die Doktorarbeit hinaus. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Astrid Fülbier für die Zeit, die sie mir im Rahmen der Einarbeitung in die Datenerhebung geschenkt hat, bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Birgit Zschiegner, Frau Petra Krüger-Glaß und Frau Micaela Hippe für Ihre Hilfe, mich in dem Aktenwust der Eurotransplantdaten zurechtzufinden. Herrn Dr. phil. Dipl. Psych. Christoph Borzikowsky danke ich für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Zu guter Letzt noch ein ganz herzliches Dankeschön an meine Familie, meine Freunde und meinen Freund für die stetige Unterstützung, die ich im Laufe der Ausarbeitung meiner Dissertation erfahren habe.

Publikationen, Poster und Preise

1. *Schulte, K., Klasen, V., Vollmer, C. et al.: Analysis of the Eurotransplant kidney allocation algorithm: How should we balance utility and equity?* Transplantation Proceedings, 50, 3010-3016, 2018
2. *Schulte, K. Vollmer, C., Klasen, V. et al.: Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism.* J Nephrol, 30, 607-615, 2017

DGFN Jahreskongress 2017 (14. – 17. September)

1. **P235: Eine späte Konversion von Tacrolimus auf ein Belatacept-basiertes immunsuppressives Regime in nierentransplantierten Patienten verbessert die Nierenfunktion, Störungen des Säure-Basen Haushalts und den Mineral- und Knochenstoffwechsel**
C. Vollmer, K. Schulte, V. Klasen, J. Püchel, C. Borzikowsky, U. Kunzendorf, T. Feldkamp
2. **P240: Allokation der Nierentransplantate im Eurotransplantraum – wird das Potential des Organpools voll ausgeschöpft?**
V. Klasen, K. Schulte, C. Vollmer, C. Borzikowsky, C. Greitens, U. Kunzendorf, T. Feldkamp

DGFN Jahreskongress 2016 (10. – 13. September)

1. **P284: Kriterien für die Organauswahl bei Nierentransplantation**
V. Klasen, K. Schulte, C. Vollmer, F. Braun, T. Becker, J. Hedderich, U. Kunzendorf, T. Feldkamp
2. **P294: Umstellung auf eine CNI freie Immunsuppression mit Belatacept bei CNI-Nebenwirkungen verbessert die Nierentransplantfunktion langfristig**
C. Vollmer, K. Schulte, V. Klasen, F. Braun, T. Becker, J. Hedderich, U. Kunzendorf, T. Feldkamp

PREISE:

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie: **Posterpreis 2017** für das Poster „Allokation der Nierentransplantate im Eurotransplantraum – wird das Potential des Organpools voll ausgeschöpft?“

Selbstständigkeitserklärung nach § 8 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, dass diese Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbständig von mir erarbeitet und zusammengestellt wurde, sowie unter Einhaltung der Regeln für gute wissenschaftliche Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft angefertigt wurde. Ferner erkläre ich hiermit, dass diese Arbeit von mir bisher weder bei der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel noch an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht wurde.

Kiel, 25.06.2018

Vera Klasen