

Aus der Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Assessment of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) in a European cohort

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Lukas Johannes Lehner

aus Linz, Österreich

Datum der Promotion: 23.06.2019

Table of Contents

1.	ABSTRACT (DEUTSCH)	3
2.	ABSTRACT	4
3.	MANTELTEXT	6
3.1.	FORSCHUNGSSTAND	6
3.2.	ERWEITERTE METHODIK	8
3.3.	WESENTLICHE NEUE ERGEBNISSE	10
3.4.	KLINISCHE ANWENDUNG	11
3.5.	WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN	12
3.6.	LITERATURVERZEICHNIS ZUM MANTELTEXT	13
4.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ANTEILSERKLÄRUNG	17
4.1.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	17
4.2.	AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION	18
5.	AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	19
6.	PUBLIKATION	20
7.	LEBENS LAUF	27
8.	PUBLIKATIONS LISTE	29
9.	DANKSAGUNG	32

1. Abstract (deutsch)

Hintergrund: In den letzten Jahren wurden die Allokationsrichtlinien für die Nierentransplantation der nationalen und internationalen Transplantationsgesellschaften wiederholt angepasst, um dem wachsenden Organmangel zu begegnen. Die diversen Strategien unterscheiden sich jedoch deutlich. In den USA wurde 2014 der „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) zur Einschätzung der Nierenorganspenderqualität eingeführt, um das Spender-Empfängerverhältnis zu verbessern. Hierdurch sollen Empfänger mit niedrigem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko Spendernieren mit höherer Qualität erhalten, um so die Langzeitergebnisse zu optimieren. In der Eurotransplant-Region erfolgt die Allokation nach chronologischen, immunologischen und geographischen Merkmalen altersangepasst für Empfänger <65 Jahre im Eurotransplant Kidney Allokation System (ETKAS) sowie für Empfänger ≥65 Jahre im Eurotransplant Senior Programm (ESP). Der KDPI stellt ein innovatives prognostisches Modell dar. Jedoch müssen die Auswirkungen dieser neuartigen Strategie auf die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation und die überregionale Anwendbarkeit dieser Maßnahme noch evaluiert und überprüft werden.

Methoden: In dieser retrospektiven Zentrumsanalyse wurde der KDPI von 987 erwachsenen Nierentransplantationen in den Jahren 1991-2014 erhoben. Die Ergebnisse wurden analysiert und mit den Daten des amerikanischen „Organ Procurement and Transplantation Network“ (OPTN) verglichen.

Ergebnisse: Der mediane KDPI unserer gesamten Kohorte betrug 66%. Der Anteil der >85% KDPI Nieren war im Vergleich zur U.S. Kohorte höher (32.3% versus 9.2%). Von den älteren Patienten (≥65 Jahre), die mehrheitlich innerhalb des Eurotransplant Senior Programmes allokiert wurden, erhielten 62% Nieren mit einer KDPI >95%. Das Transplantatüberleben zensiert für Tod nach 10 Jahren betrug 70.5%. Die Empfänger von >85% KDPI Nieren waren signifikant älter, hatten eine höhere Mortalität, zeigten ein schlechteres Transplantatüberleben und eine niedrigere berechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Die Patienten, die eine ≥99% KDPI Niere erhielten, zeigten mit 72.9% ein akzeptables 5-Jahres Transplantatüberleben zensiert für Tod. Die 5-Jahres Rate für lebende Patienten mit einer funktionierenden Niere übertraf die Ergebnisse aus den OPTN-Daten über das gesamte KDPI Spektrum, obwohl der Anteil an älteren Patienten in unserer Kohorte höher war. In der multivariaten Analyse erwies sich der KDPI als unabhängiger Risikofaktor für Transplantatverlust (Risikoquotient 1.14/10%,

$p < 0.001$), obwohl die C-Statistik von 0.62 auf eine limitierte Aussagekraft für individuelle Patienten hinweist.

Zusammenfassung: Die Studie zeigt die Anwendbarkeit des KDPI als potentiell nützliche Erfassungsmethode der Nierenspenderqualität auch in einer europäischen Kohorte. Jedoch schränkt der moderate Wert der C-Statistik die prognostische Aussagekraft für den einzelnen Patienten ein. Darüber hinaus zeigt unsere Studie selbst für Nieren mit sehr hohem KDPI akzeptable Ergebnisse, im Gegensatz zu Nieren mit vergleichbarem KDPI in den USA.

2. Abstract

Background: Recently national and international kidney transplant societies revised their allocation policies to counteract global organ shortage. However, the diverse strategies differ considerably. In 2014 the Kidney Donor Profile Index (KDPI) was implemented in the new U.S. kidney allocation system to refine donor kidney quality evaluation. Thereby, recipients with low predicted mortality and morbidity receive organs of higher quality to optimize long-term outcomes. In the Eurotransplant region organs are allocated by chronologic, immunologic and geographic characteristics as well as matched by age for recipients <65 years of age within the Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) and for recipients ≥ 65 years within the Eurotransplant Senior Program (ESP). The KDPI is an innovative prognostic model, but cross-regional applicability and potential impact on long-term outcomes need to be evaluated.

Methods: In this retrospective single center study we assessed the KDPI of 987 adult kidney transplants from 1991-2014. Outcomes were analyzed and compared to Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) data.

Results: Overall the median KDPI in our cohort was 66%. The proportion of high KDPI kidneys $> 85\%$ in our cohort was higher than in the US cohort (32.3% vs. 9.2%). Kidneys for elderly patients ≥ 65 years were in majority allocated within the ESP, where 62% of the elderly recipients received a kidney with a KDPI $> 95\%$. The death-censored graft survival 10 years post-transplant was 70.5%. Recipients of higher KDPI kidneys ($> 85\%$) were significantly older and had higher mortality, poorer graft survival and lower eGFR. Recipients of kidneys with a KDPI of $\geq 99\%$ showed an acceptable graft survival rate censored for death of 72.9%. The rate of living with functioning graft in our cohort at 5

years post-transplant exceeded the matched OPTN US data, despite a higher proportion of elderly patients.

Multivariate analysis demonstrated KDPI as an independent risk factor predicting graft loss (HR 1.14 per 10%, $p < 0.001$). However, c-statistics of 0.62 indicated limited prediction ability for individual cases.

Conclusion: The study demonstrated the applicability of the KDPI in a European cohort as a potentially useful tool to assess donor quality. However, moderate c-statistic values limit its use to predict outcomes in the individual case. Moreover, long-term outcomes of very high KDPI kidneys were acceptable in our cohort and exceeded the US results.

3. Manteltext

3.1. Forschungsstand

Seit Jahrzehnten gilt die Nierentransplantation bei geeigneten Kandidaten als die bevorzugte Therapie der terminalen Niereninsuffizienz (1, 2). Aufgrund des weltweit wachsenden Organmangels, wurden in den letzten Jahren zunehmend Organe mit grenzwertiger Qualität, sogenannte „expanded criteria donor (ECD)“ Nieren transplantiert. Diese Organe werden als solche bezeichnet, wenn der Spender oder die Spenderin >60 Jahre alt ist oder >50-59 Jahre alt ist und 2 der folgenden 3 Risikofaktoren erfüllt: bekannte arterielle Hypertension, ein Serum-Kreatinin >1,5 mg/dL oder zerebrovaskulärer Tod. Spender von Nieren mit höherer Qualität, die diese Definition nicht erfüllen, werden als „standard criteria donor (SCD)“ bezeichnet (3). Trotz der Verwendung der ECD-Organen mit akzeptablen Ergebnissen (4-8), bleibt die Ablehnungsrate von ECD Nieren hoch (9) und es müssen Strategien gefunden werden, um die Ergebnisse des gesamten Donorpools zu optimieren. Daher wurden unterschiedliche Programme zur Optimierung der Transplantationsergebnisse entwickelt und die Allokationsregelungen angepasst (7, 10-12).

Ein Ansatzpunkt zur Optimierung der Transplantationsergebnisse ist das „Matching“ zu verbessern, also die richtige Spender-Empfänger Paarung zu finden. Die Optimierung des „Matchings“ kann auf immunologischer Ebene (13-15) oder bezogen auf Donorqualität bzw. prognostizierter Spendermorbidiät/Spendermortalität durchgeführt werden (12). Um die Spenderqualität gegenüber dem auf 4 Parametern basierenden binären SCD/ECD exakter vorhersagen zu können, wurde der skalierte „Kidney Donor Risk Index (KDRI)“, bestehend aus 10 Variablen (Alter, Größe, Gewicht, Ethnizität, Bluthochdruck, Diabetes, Todesursache (Anoxie, zerebrovaskulärer Tod/Insult, traumatische Kopfverletzung, Tumor, andere Ursache), Serum-Kreatinin (0,01 – 4 mg/dL), Hepatitis C-Status und Spende nach Kreislaufstillstand (DCD)) aus Daten von knapp 70.000 Spendern entwickelt. Dieser bezieht sich auf den medianen Spender (50igste Perzentile) des jeweiligen Vorjahres und bietet so einen fortlaufenden Risikoindex für das prognostizierte Transplantatüberleben. Anhand einer Zuordnungstabelle kann der skalierte KDRI in den „Kidney Donor Profile Index (KDPI)“ umgewandelt werden. Dieser stellt einen Perzentilen-Score von 0-100% dar, wobei eine

Spenderniere mit einem KDPI von 20% bedeutet, dass im jeweiligen Vorjahr mindestens 19% und maximal 20% der Nieren einen niedrigeren KDRI aufgewiesen haben bzw. diese ein niedrigeres Risiko für Transplantatversagen hatten (16-18). Gegenüber der binären SCD/ECD Einteilung stellt der KDPI damit einen exakteren und kontinuierlichen Score dar, der innerhalb der marginalen ECD Nieren Qualitätsunterschiede erfassen bzw. auch Qualitätsschwächen einer sogenannten SCD Niere anzeigen kann (17). Der KDRI/KDPI Score erreicht in der Originalanalyse jedoch nur eine eingeschränkte Diskriminierungsfähigkeit, die mit der c-Statistik erfasst wird. Bei der Berechnung der c-Statistik erhält man Werte von 0,5-1,0, wobei höhere Werte eine genauere Diskriminierung angeben. Das KDRI/KDPI Bündel erreichte eine c-Statistik von ca. 0,60, was einer durchschnittlichen Diskriminierungsfähigkeit entspricht. Dadurch können Qualitätsunterschiede bei nahe zusammenliegenden KDRI/KDPI Werten nur unzureichend diskriminiert werden (16, 17).

Das neue Nierenallokationsprogramm in den USA (new Kidney Allocation System (KAS)):

In Jahr 2014 wurde der KDPI in die amerikanischen Allokationsrichtlinien („new Kidney Allocation System“ (new KAS)) aufgenommen, um die Nierenspenderqualität exakter erfassen zu können und die Transplantationsergebnisse mittels „longevity matching“, also Matching zur Optimierung des Langzeitüberlebens verbessern zu können. Beim Longevity matching wird einerseits der KDPI zur Beurteilung der Spenderqualität erhoben und zusätzlich ein Mortalitätsindex für den Empfänger berechnet, der „Estimated Post-Transplant Survival (EPTS) - Score“. Bei der Berechnung des EPTS werden das Empfängeralter, Diabeteserkrankung, Zeit an der Dialyse und Vortransplantationsstatus erfasst (19). Um im Rahmen des „longevity matching“ die Laufzeit eines Transplantats zu maximieren, werden laut der neuen Allokationsrichtlinien im new KAS die 20% der besten Spendernieren (KDPI bis 20%) den Empfängern mit den 20% EPTS Scores (EPTS bis 20%) bevorzugt zugeordnet.

Das Eurotransplant System:

In der Eurotransplant – Region wird die Allokation primär über ein Altersmatching innerhalb von 2 Programmen, dem „Eurotransplant Kidney Allokation System (ETKAS)“ und seit 1999 im „European Senior Programm (ESP)“ durchgeführt. Hierbei erhalten

Empfänger ≥ 65 Jahre die Möglichkeit, sich für das ESP zu entscheiden, indem sie eine Niere ≥ 65 Jahre erhalten. Der Vorteil des ESP liegt hauptsächlich in der kürzeren Wartezeit gegenüber derjenigen im ETKAS. Zudem wird im ESP priorisiert regional allokiert, um bei diesen den ECD Kriterien entsprechenden Nieren die kalte Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten. Das geschieht jedoch auf Kosten eines exakteren HLA-Matchings (20). Insbesondere durch die Analyse von Frei et al. konnte für diese Vorgehensweise bzw. für das ESP Programm akzeptable Ergebnisse gezeigt werden (7, 21).

Das Ziel unserer Studie war es, den KDPI in einer europäischen Kohorte an unserem Zentrum zu erfassen, die Anwendbarkeit des KDPI zu überprüfen und anhand der gewonnenen Daten unsere Ergebnisse mit den amerikanischen zu vergleichen.

3.2. Erweiterte Methodik

In dieser retrospektiven Zentrumsanalyse wurden insgesamt 987 Leichennierentransplantationen, die zwischen dem 01.02.1991 und dem 23.08.2014 in der Charité Universitätsmedizin Berlin am Charité Campus Mitte (CCM) durchgeführt wurden, eingeschlossen. Nur Patienten unter 18 Jahre, Lebendspenden und Spender oder Empfänger ohne vorhandene Datenressourcen wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Patientendaten wurden vorwiegend aus der elektronischen Patientenakte „T-base“ des CCM extrahiert (22) und wenn nötig durch Sichtung der papierbasierten Transplantationsakten ergänzt. Die Spendercharakteristiken zur Berechnung des KDPI wurden aus dem „Eurotransplant Network Information System (ENIS)“ erhoben. Die beschriebenen Prozeduren fanden innerhalb des Ethikvotums (EA 1/048/14) der Charité Ethikkommission und der Deklaration von Helsinki, sowie entsprechend der Richtlinien zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis statt. Für den Vergleich mit den amerikanischen Daten wurde der „Organ Procurement Transplantation Network (OPTN)/Scientific Registry of Transplant Recipient (SRTR)“-Bericht von 2013 herangezogen (23).

Berechnung des KDRI und des KDPI:

Der KDRI wurde entsprechen den Vorgaben des „Organ Procurement Transplantation Network (OPTN) von 2014 durchgeführt (17). Hierzu wurden die 10 Spendervariablen

(Alter, Größe, Gewicht, Ethnizität, Bluthochdruck, Diabetes, Todesursache (Anoxie, zerebrovaskulärer Tod/Insult, traumatische Kopfverletzung, Tumor, andere Ursache), Serum-Kreatinin (0,01 – 4 mg/dL), Hepatitis C-Status und Spende nach Kreislaufstillstand (DCD)) erhoben. Fehlende Daten zu Diabetes und arterieller Hypertonie wurden, wie von OPTN gefordert, mit dem durchschnittlichen Bevölkerungsrisiko für diese Parameter berechnet. Bei unklarem HCV Status wurde ein negativer Status angenommen (17). Einschränkend muss hier berichtet werden, dass aufgrund der relativ homogenen Epidemiologie bezüglich Ethnizitäten in Deutschland und aufgrund, der diesbezüglich eingeschränkten Aufzeichnungen alle Patienten als Kaukasier gewertet wurden. Zudem konnte der Faktor Spende nach Kreislaufstillstand (DCD-Spende) aufgrund des Verbots von DCD Spenden in Deutschland in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden. Nach Berechnung der einzelnen KDRI Werte wurden diese anhand der Umsetzungstabelle mit dem medianen Donor von 2014 in die KDPI Werte umgewandelt (18).

Statistik:

Für den Vergleich mit den amerikanischen Daten wurden die Daten des jährlichen OPTN/SRTR Berichtes von 2013 (23) verwendet. Die Überlebensdaten wurden mit der Kaplan-Meier Methode und dem Log-Rank Test analysiert. Die deskriptive Spender- und Empfängercharakteristika wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung oder bei fehlender Normalverteilung als Median mit Interquartilen der 25igsten und 75igsten Perzentilen angegeben. Die Daten wurden mittels Chi-Quadrat Test, ANOVA und T-Tests für unabhängige Variablen berechnet. Im Falle von nicht-parametrischer Verteilung wurden der Kruskal-Wallis oder der Mann-Whitney Test benutzt. Das Signifikanzlevel wurde mit einem $\alpha = 0.05$ festgelegt. Die univariaten und multivariaten Analysen wurden mit Cox-Regressionsanalysen mit einem Konfidenzintervall von 95% durchgeführt. Für die multivariate Analyse nutzen wir eine rückwärts durchgeführte Elimination unter Berücksichtigung von Empfänger- und Spenderalter, kalte Ischämiezeit, verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme (DGF), Anzahl der Mismatches, KDPI, spenderassoziierter Hypertonus, Spenderdiabetes und zerebrovaskulärer Tod des Spenders. Die proportionale Gefahrenmodellanalyse wurde mittels Schönfeld-Residuen für die einzelnen Kovariaten über die Zeit analysiert. Um eine zeitabhängige ROC-Analyse für zensierte Überlebensdaten bzw. die C-Statistik berechnen zu können, benutzten wir die Kaplan-Meier Methode nach Heagerty, Lumley and Pepe, 2000 (24).

Diese Berechnung wurde in R Version 3.2.3 durchgeführt. Die statistischen Analysen erfolgten mit SPSS Version 22 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) (25).

3.3. Wesentliche neue Ergebnisse

Der „Kidney Donor Risk Index (KDRI)“ wurde von der Arbeitsgruppe um Rao in 2009 in einer großen amerikanischen Kohorte erstellt (16) und 2014 in die neuen Allokationsrichtlinien implementiert, um die Transplantationsergebnisse im Langzeitverlauf zu optimieren (12, 17-19, 26). Der KDRI wurde in der Folge in europäischen und asiatischen Kohorten validiert (27-29). In unserer Studie wurde erstmals in einer europäischen Kohorte neben dem KDRI auch der „Kidney Donor Profile Index (KDPI)“ mit Bezug auf den medianen amerikanischen Spender von 2014 erfasst, um Unterschiede in den Allokationssystemen, die unterschiedlichen Spenderqualität und Akzeptanzstrategien transparenter zu machen (25).

In unserer Analyse wurde der KDPI als valider Marker für Spendernierenqualität und entsprechend dem Ergebnis der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für Transplantatversagen bestätigt. Ebenso bestätigte sich jedoch die eingeschränkte bzw. mäßige Diskriminierungsfähigkeit des KDPI mit einer c-Statistik von 0,62 (25). Diese entspricht in etwa der Diskriminierungsfähigkeit aus der Originalpublikation von Rao (16).

Im Vergleich mit den amerikanischen Daten ergaben sich eine Reihe von wesentlichen Unterschieden. Wir konnten zeigen, dass sowohl die Empfänger als auch die Spender in unserer europäischen Kohorte wesentlich älter als in der amerikanischen waren. Daraus ergab sich ein höherer medianer KDPI (66% vs. 50%) der Spendernieren und insbesondere ein deutlich höherer Anteil an $\geq 85\%$ KDPI Nieren (32,3% vs. 9,2%). Auf der Gegenseite der KDPI Skala wurden verhältnismäßig weniger Nieren mit einem niedrigen KDPI ($\leq 35\%$) transplantiert (20,3 vs. 39,6%). Dennoch überstiegen die Fünfjahresraten an Überlebenden mit funktionierendem Transplantat an unserem europäischen Zentrum die amerikanischen Ergebnisse über die gesamte KDPI-Skala (25).

Innerhalb der Hoch-KDPI Kategorie mit $\geq 85\%$ KDPI, die als vergleichbar mit der ECD-Kriterien-Kategorie für Hochrisikonieren nach dem SCD/ECD System gilt (12, 16), konnten wir zeigen, dass das Transplantatüberleben zensiert für Tod nach 5 Jahren für die einzelnen Hochrisikogruppen untereinander vergleichbar ist (KDPI 86-95: 72,4%, 96-

98: 77,1%, ≥ 99 : 72,9%) (25) bzw. die prädiktive Aussagekraft des KDPI hier eingeschränkt zu sein scheint. Dennoch können die Transplantatüberlebensraten angesichts der teils sehr hohen KDPI Werte als akzeptabel eingeschätzt werden. Diese Ergebnisse sind auch deshalb so wichtig, da gerade im amerikanischen Bereich eine zunehmende Zurückhaltung für die Akzeptanz von $\geq 85\%$ KDPI Nieren zu verzeichnen ist und ein so genannter „Labeling-Effekt“ durch die Einschätzung mittels KDPI befürchtet wird (9). Am anderen Ende des KDPI-Spektrum zeigte sich Ähnliches, da die ideale KDPI Gruppe $< 20\%$ keine besseren Ergebnisse als die niedrig KDPI Gruppe mit 21-34% erbrachte. In diesem Bereich könnte das „Longevity matching“ im Sinne einer Allokation des besten Nieren an die Empfänger mit dem niedrigsten Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko, welches aktuell im ETKAS/ESP Allokationssystem nicht durchgeführt wird, potentiell eine verbesserte Organnutzung erzielen (25).

Darüber hinaus konnten wir basierend auf der „Modification of diet in renal disease (MDRD)-Formel“ (30) für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) die Nierenfunktion für die einzelnen KDPI Gruppen über einen Zeitraum von 10 Jahren berechnen. Hier zeigten insbesondere die Hoch-KDPI Gruppen über diesen langen Zeitraum trotz Einschränkung der Nierenfunktion Grad IIIb-IV nach KDIGO (1) ein ähnlich langsames graduell Absinken der glomerulären Filtrationsrate, wie die höheren KDPI Gruppen (25). Dies ist ein weiterer Hinweis, dass durch sorgfältige Auswahl von Spender- und Empfänger-Konstellationen akzeptable Ergebnisse erzielt werden können.

3.4. Klinische Anwendung

Der KDPI stellt gegenüber der herkömmlichen binären Einteilung in Spendernieren mit Standardkriterien (SCD) und Nieren mit erweiterten Spenderkriterien (ECD) einen weiterentwickelten exakteren und fortlaufenden Qualitätsindex für Spendernieren dar. Zum jetzigen Zeitpunkt sehen wir den KDPI als sinnvolles Tool im Rahmen von klinischen Studien zur Vereinfachung der Vergleichbarkeit der Nierenspenderqualität bzw. zur Einschätzung von Studienergebnissen. Zudem könnte der KDPI im Bereich der Allokation vor Transplantation eingesetzt werden, um analog oder in abgewandelter Form zum amerikanischen Allokationssystem „Longevity matching“ durchführen zu können, um die Transplantationsergebnisse im Langzeitverlauf möglicherweise positiv beeinflussen zu können. Ein solcher positiver Effekt wurde zwar in Prädiktionsmodellen vorhergesagt, jedoch müssen sich diese erst bewahrheiten (31, 32).

Aufgrund unserer Ergebnisse bezüglich der eingeschränkten Diskriminierungsfähigkeit des KDPI mit einer c-Statistik von 0,62 und den doch akzeptablen Ergebnissen im Hoch-KDPI Bereich (>85%) in dem primär durch Altersmatching getriebenen Eurotransplant-Allokationssystem, ist sicherlich Zurückhaltung geboten den KDPI direkt am einzelnen Patienten als Entscheidungsparameter klinisch einzuschätzen. Aus unserer Sicht sollte angesichts der mäßigen Diskriminierungsfähigkeit des KDPI die Ablehnungsentscheidung bezüglich eines Organes nicht solitär aufgrund der Höhe des Scores beruhen. Weiterhin zeigen die Ergebnisse unserer Analyse, dass insbesondere in nahe aneinander liegenden KDPI Bereichen die Diskriminierungsfähigkeit deutlich eingeschränkt ist und sich auch mit sogenannten Hoch-KDPI Nieren akzeptable Ergebnisse erzielen lassen. Die Voraussetzung dafür bilden eine gründliche Transplantationsvorbereitung des Empfängers, eine klinisch breit aufgestellte und für den Patienten maßgeschneiderte Entscheidung im Fall des Transplantationsangebotes - im Sinne eines „shared decision making“ gemeinsam mit dem Transplantationsnephrologen, dem betreuenden Arzt im ambulanten Bereich und dem Patienten - und eine engmaschige Nachbetreuung nach der Transplantation (25). Zudem zeigten sich in der Analyse der Hoch-KDPI Nieren, die vorwiegend im Rahmen des ESP allokiert wurden, deutliche Hinweise auf die Vorteile eines guten funktionellen Matches (ältere Nieren auf ältere Empfänger), welches bereits in mehrfachen Analysen gezeigt werden konnte (7, 8, 14, 25, 33). Der direkte Einsatz des KDPI könnte sogar negative Auswirkungen im Rahmen des Labeling-Effektes haben, indem durch Ansicht eines einzelnen Prozentwertes, gerade im Falle von Hoch-KDPI Nieren >85% die Ablehnungsneigung eines Transplantatangebotes steigt und so möglicherweise wertvolle Organe dem ohnehin zu kleinen Spenderpool entzogen werden. Hinweise auf diesen Effekt konnten bereits in einer amerikanischen Analyse gefunden werden (9, 25).

3.5. Wissenschaftliche Fragestellungen

Aus den Ergebnissen der Erfassung des KDPI in unserer europäischen Kohorte ergeben sich folgende weiterführende Fragestellungen:

Erstens unterliegt unsere Analyse den Schwächen einer retrospektiven Zentrumsanalyse. Es wäre daher sicherlich sinnvoll, nicht nur Daten von mehreren Zentren zusammenzufassen, um in einem ersten Schritt zentrumspezifische Gegebenheiten als Einflussfaktor zu verringern, sondern auch im gesamten

Eurotransplantbereich nationale Daten zu sammeln und so auch länderspezifische Unterschiede zu erfassen.

Zweitens geben die Ergebnisse dieser Studie Hinweise auf den Transplantationserfolg von Hochrisikospendernieren mit $\geq 85\%$ KDPI. Im Rahmen dieser Zentrumsanalyse und der damit in diesem Bereich eingeschränkten Transplantationszahlen bleibt jedoch eine Diskriminierungsungenauigkeit durch den KDPI. Hier wären ebenso breiter gestreute und internationale Daten interessant, um möglicherweise die Prädiktion zu verbessern oder zu erfassen, ob verbesserte Prädiktionsmarker für den Einsatz im klinischen Bereich geschaffen werden können.

Drittens ermöglicht die strukturierte Erfassung der Nierenspenderqualität durch den KDPI im amerikanischen Raum das „Longevity Matching“, das zur verbesserten Nutzung des Spenderpools führen soll. Aktuell wird im Eurotransplantbereich primär über das Alter zugeordnet. Vergleichbare virtuelle Studien wie in den USA bezüglich eines möglichen Nutzen durch das Longevity Matching (32) fehlen im Eurotransplantbereich, sodass die Einschätzung des Potentials einer solchen Maßnahme noch ausbleibt.

Viertens zeigte eine rezente niederländische Studie, dass Transplantationen im Rahmen des ESP im Vergleich mit Dialysetherapie lediglich ähnliche aber keine überlegenen Mortalitätsraten aufwiesen (34). Hier wäre es unter dem Einsatz des KDPI als Spenderqualitätsmarker interessant, prospektive Vergleichsstudien von Hochrisikospendernieren zu Dialysetherapie national wie international durchzuführen, um unsere Patienten in Bezug auf Transplantation in dieser Konstellation besser beraten zu können und zu erfassen, ob durch transplantationsassoziierte Nebenwirkungen die Vorteile einer Transplantation gegenüber der Dialysetherapie aufgewogen werden.

Fünftens konnte in den bisherigen Analysen zum KDPI nur Endpunkte, wie Tod, Transplantatverlust und Nierenfunktion erfasst werden. Hier fehlen Ergänzungsanalysen zur Erfassung der Lebensqualität nach Transplantation in Abhängigkeit vom KDPI.

3.6. Literaturverzeichnis zum Manteltext

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. The New England journal of medicine. 1999;341(23):1725-30.

3. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-6.
4. Tanrisev M, Hoscokun C, Asci G, Sozbilen M, Firat O, Ertlav M, Ozkahya M, Toz H. Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. *Ren Fail*. 2015;37(2):249-53.
5. Rose C, Schaeffner E, Frei U, Gill J, Gill JS. A Lifetime of Allograft Function with Kidneys from Older Donors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(10):2483-93.
6. Rege A, Irish B, Castleberry A, Vikraman D, Sanoff S, Ravindra K, Collins B, Sudan D. Trends in Usage and Outcomes for Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation in the United States Characterized by Kidney Donor Profile Index. *Cureus*. 2016;8(11):e887.
7. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 2008;8(1):50-7.
8. Fritsche L, Horstrup J, Budde K, Reinke P, Giessing M, Tullius S, Loening S, Neuhaus P, Neumayer HH, Frei U. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant*. 2003;3(11):1434-9.
9. Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in discard rate after the introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *Am J Transplant*. 2016.
10. Foundation EI. Annual Report 2016-Eurotransplant International Foundation 2016 [Available from: https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports].
11. Wall SP, Plunkett C, Caplan A. A Potential Solution to the Shortage of Solid Organs for Transplantation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;313(23):2321-2.
12. Chopra B, Sureshkumar KK. Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015;5(2):38-43.
13. Opelz G, Dohler B. Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3031-8.
14. Halleck F, Khadzhyrov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, Schmidt D, Bamoulid J, Lachmann N, Waiser J, Budde K, Staeck O. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31(12):2143-9.
15. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Pruss A, Schonemann C, Spierings E, Staeck O. Donor-Recipient Matching Based on Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes Independently Predicts the Incidence of De Novo Donor-Specific HLA Antibodies Following Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(12):3076-86.
16. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88(2):231-6.

17. OPTN. A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) [Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide_to_Calculating_Interpreting_KDPI.pdf].
18. OPTN. KDRI to KDPI Mapping Table [Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/KDRI_to_KDPI_Mapping_Table.pdf].
19. OPTN. A Guide to Calculating and Interpreting the Estimated Post-Transplant Survival (EPTS) Score Used in the Kidney Allocation System (KAS) [Available from: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1511/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf].
20. Foundation EI. Eurotransplant Manual - Chapter 4 Kidney (ETKAS and ESP) 2018 [Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H4+Kidney+February+20%2C+20181.pdf>].
21. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2130-1.
22. TBase - An Internet-based transplantation database [Internet]. 1998. Available from: <http://www.mayr.in.tum.de:8080/leabib/advanced.search?dist0=0&submit=Suchen&where0=citkey&what0=Schroter-Trzebiatowski-Fritsche%2F98>.
23. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2015;15 Suppl 2:1-34.
24. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics.* 2000;56(2):337-44.
25. Lehner LJ, Kleinstaub A, Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Duerr M, Eckardt KU, Budde K, Staack O. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2018.
26. policies O. Policy 8: Allocation of Kidneys. 2015 [Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/contentdocuments/optn_policies.pdf].
27. J.K. Pine PJG, D.M. Ridgway, K. Brady, S. Pollard, M. Attia, N. Ahmad, K.V. Menon. VALIDATION OF THE KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) SCORE IN A UK SINGLE CENTRE DCD COHORT. TTS International congress 2010/2010.
28. Han M, Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, Kwon HY, Kim YJ, Ryu HJ, Ahn C, Yang J. Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. *Clin Transplant.* 2014;28(3):337-44.
29. Peters-Sengers H, Heemskerk MBA, Geskus RB, Kers J, Homan van der Heide JJ, Berger SP, Bemelman FJ. Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index (KDRI) Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. *Transplantation.* 2017.
30. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsni F, Peraldi MN, Thibaudin L, Cavalier E, Vidal-Petiot E, Bonneau C, Moranne O, Alamartine E, Mariat C, Delanaye P. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013;95(10):1211-7.
31. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, Murray S, Stegall MD, Leichtman AB. Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant.* 2008;8(4 Pt 2):997-1011.

32. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, Wang X, Shteyn E, Cherikh W, Stewart D, Samana CJ, Chung A, Hart A, Kasiske BL. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(8):1842-8.
33. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Bohler T, Hauser I, Neumayer HH. Age-matching in renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(5):696-700.
34. Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MB, Al Arashi D, Homan van der Heide JJ, Hemke AC, Ten Berge IJ, Idu MM, Betjes MG, van Zuilen AD, Hilbrands LB, de Vries AP, Nurmohamed AS, Christiaans MH, Ernest van Heurn LW, de Fijter JW, Bemelman FJ. Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(2):621-31.

4. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

4.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lukas Johannes Lehner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assessment of the Kidney Donor Profile Index (KDPI) in a European cohort“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

4.2. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1:

Lehner LJ, Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Duerr M, Eckardt KU, Budde K, Staeck O. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar 30. doi: 10.1093/ndt/gfy030.

90 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Lukas J. Lehner: Erstellung und Design der Studie. Aufbereitung der Daten. Auswertung aller Daten und ihre graphische Aufbereitung. Interpretation, Diskussion der Daten, sowie Schreiben, Revision und Einreichung des Manuskripts. Die Aufbereitung der Daten, die Erstellung und das Design der Studie wurde insbesondere durch die Co-Autoren Anna Kleinsteuber, Dr. Fabian Halleck und Dr. Oliver Staeck unterstützt. Komplexe statistische Auswertungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Oliver Staeck durchgeführt. Alle Autoren trugen intellektuell und kritisch der Erstellung und Revision des Manuskripts bei.

Veröffentlichter Beitrag der Autoren:

1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both:

Lukas J. Lehner, Anna Kleinsteuber, Fabian Halleck, Oliver Staeck

2. Drafting the article or revising it:

Lukas J. Lehner, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Eva Schrezenmeier, Michael Duerr, Kai-Uwe Eckardt, Klemens Budde, Oliver Staeck

3. Providing intellectual content of critical importance to the work described:

Lukas J. Lehner, Anna Kleinsteuber, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Eva Schrezenmeier, Michael Duerr, Kai-Uwe Eckardt, Klemens Budde, Oliver Staeck

4. Final approval of the version to be published:

Lukas J. Lehner, Anna Kleinsteuber, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Eva Schrezenmeier, Michael Duerr, Kai-Uwe Eckardt, Klemens Budde, Oliver Staeck

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

5. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"TRANSPLANTATION"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 25 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	9,754	7.114	0.023940
2	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	21,844	6.165	0.049610
3	BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION	9,904	4.704	0.025270
4	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	24,509	4.470	0.041050
5	XENOTRANSPLANTATION	1,445	3.961	0.002210
6	LIVER TRANSPLANTATION	9,750	3.910	0.014700
7	BONE MARROW TRANSPLANTATION	11,896	3.874	0.021220
8	TRANSPLANTATION	25,440	3.678	0.031680
9	STEM CELLS AND DEVELOPMENT	7,446	3.562	0.018710
10	Transplantation Reviews	703	3.113	0.002360
11	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,470	3.079	0.009400
12	Current Opinion in Organ Transplantation	1,758	3.073	0.005750
13	CELL TRANSPLANTATION	4,703	3.006	0.009980
14	ARTIFICIAL ORGANS	3,454	2.403	0.004570
15	ASAIO JOURNAL	2,723	2.190	0.005050
16	CLINICAL TRANSPLANTATION	4,268	1.865	0.008350
17	TRANSPLANT IMMUNOLOGY	1,384	1.780	0.002400
18	Transplant Infectious Disease	2,098	1.719	0.005100
19	JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	663	1.350	0.001060
20	PEDIATRIC TRANSPLANTATION	2,652	1.294	0.005040
21	Annals of Transplantation	849	1.252	0.002140
22	INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	1,858	1.169	0.002540
23	TRANSPLANTATION PROCEEDINGS	12,647	0.908	0.014010
24	Progress in Transplantation	568	0.889	0.001020
25	Experimental and Clinical Transplantation	613	0.535	0.001630

Copyright © 2017 Thomson Reuters

1

Selected JCR Year: 2016; Selected Categories: "TRANSPLANTATION"

6. Publikation

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

7. **Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

8. Publikationsliste

- Rehse G, Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner LJ, Kleinstauber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 May 9. doi: 10.1093/ndt/gfy118. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29746671.
- Lehner LJ, Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhyonov D, Schrezenmeier E, Duerr M, Eckardt KU, Budde K, Staeck O. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar 30. doi: 10.1093/ndt/gfy030. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29617898.
- Halleck F, Khadzhyonov D, Schrezenmeier E, Lehner L, Budde K, Staeck O. Prolonged Low-Dose Prophylaxis With Valganciclovir in Cytomegalovirus-Negative Recipients of Kidney Transplants From Cytomegalovirus-Positive Donors Allows Seroconversion and Prevents Cytomegalovirus Disease. *Transplant Proc*. 2017 Dec;49(10):2280-2284. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.004. PubMed PMID: 29198661.
- Schrezenmeier E, Budde K, Staeck O, Lehner L, Duerr M, Khadzhyonov D, Dörner T, Halleck F. Incidence of Infectious Disease and Malignancies After Rituximab Therapy in Kidney Transplant Recipients: Results From a Cohort in Germany. *Transplant Proc*. 2017 Dec;49(10):2269-2273. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.09.042. PubMed PMID: 29198659.
- Khadzhyonov D, Halleck F, Lehner L, Schmidt D, Schrezenmeier E, Budde K, Staeck O. Immunologic Long-term Outcomes of Living-Related Kidney Transplantations Depending on the Donor-Recipient Relationship. *Transplant Proc*. 2017 Dec;49(10):2265-2268. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.11.005. PubMed PMID:29198658.
- Lehner LJ, Reinke P, Hörstrup JH, Rath T, Suwelack B, Krämer BK, Budde K,

- Banas B. Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (Advagraf™) in kidney transplant patients in Germany: A multicenter, noninterventional study. *Clin Transplant*. 2018 Jan;32(1). doi: 10.1111/ctr.13142. Epub 2018 Jan 5. PubMed PMID: 29052906.
- Arns W, Huppertz A, Rath T, Ziefle S, Rump LC, Hansen A, Budde K, Lehner LJ, Shipkova M, Baeumer D, Kroeger I, Sieder C, Klein T, Schenker P. Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Generic Tacrolimus (Hexal) Versus Branded Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Patients: A Multicenter, Randomized Trial. *Transplantation*. 2017 Nov;101(11):2780-2788. doi: 10.1097/TP.0000000000001843. PubMed PMID: 28658202.
 - Khadzhyonov D, Dahlinger A, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D, Budde K, Lehner LJ, Halleck F, Staeck O, Slowinski T. Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation. *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):e941-e946. doi: 10.1097/CCM.0000000000002501. PubMed PMID: 28538441.
 - Bamoulid J, Roodenburg A, Staeck O, Wu K, Rudolph B, Brakemeier S, Halleck F, Lehner L, Schönemann C, Lachmann N, Budde K. Clinical Outcome of Patients With De Novo C1q-Binding Donor-Specific HLA Antibodies After Renal transplantation. *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):2165-2174. doi: 10.1097/TP.0000000000001487. PubMed PMID: 27653301.
 - Halleck F, Khadzhyonov D, Liefeldt L, Schrezenmeier E, Lehner L, Duerr M, Schmidt D, Bamoulid J, Lachmann N, Waiser J, Budde K, Staeck O. Immunologic outcome in elderly kidney transplant recipients: is it time for HLA-DR matching? *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Dec;31(12):2143-2149. Epub 2016 Jul 1. PubMed PMID: 27369852.

- Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Lehner L, Bamoulid J, Rudolph B. The inferior impact of antibody-mediated rejection on the clinical outcome of kidney allografts that develop de novo thrombotic microangiopathy. *Clin Transplant*. 2016 Feb;30(2):105-17. doi: 10.1111/ctr.12645. Epub 2016 Jan 5. PubMed PMID: 26448478.
- Lehner LJ, Staeck O, Halleck F, Liefeldt L, Bamoulid J, Budde K. Need for optimized immunosuppression in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Oct;29(4):237-9. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.001. Epub 2015 Aug 15. Review. PubMed PMID: 26411381.
- Budde K, Lehner LJ. Bortezomib-based antibody reduction therapy: the first step to “true” desensitization? *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):10-12. PubMed PMID: 25534967.
- Zhang K, Lehner LJ, Praeger D, Baumann G, Knebel F, Quinkler M, Roepke TK. Glucagonoma-induced acute heart failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140061. doi: 10.1530/EDM-14-0061. Epub 2014 Nov 1. PubMed PMID: 25520848; PubMed Central PMCID: PMC4219276.
- L.J. Lehner, Prof. Dr. K. Budde
Generika in der Nierentransplantation, *Der Nephrologe*, Ausgabe 3/2012
- Langelueddecke C, Jakab M, Ketterl N, Lehner L, Hufnagl C, Schmidt S, Geibel JP, Fuerst J, Ritter M. Effect of the AMP-kinase modulators AICAR, metformin and compound C on insulin secretion of INS-1E rat insulinoma cells under standard cell culture conditions. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(1-2):75-86. doi: 10.1159/000337589. Epub 2012 Mar 1. PubMed PMID: 22415077.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater und Arbeitsgruppenleiter Herrn Prof. Dr. Klemens Budde für die unaufhörliche Unterstützung und Ermöglichung dieses Forschungsprojektes, neben den weiteren spannenden Projekten bedanken. Ebenso gilt mein besonderer Dank meinem Co-Betreuer und Freund Oliver Staeck durch dessen Unterstützung diese Arbeit in dieser Qualität möglich geworden ist und den Co-Autoren für ihre kritischen Kommentare und Beitrag.

Mein spezieller und innigster Dank geht an meine Eltern Anna Maria Lehner und Ernst Franz Lehner und meine Familie, ohne die all das nicht möglich gewesen wäre. Zudem möchte ich mich bei allen Freunden und Kollegen bedanken, die mich beständig unterstützt haben. Vielen herzlichen Dank!