

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische
Intensivmedizin (CVK/CCM) der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Vorhersage des Outcomes nach Nierentransplantation
anhand von Spender- und Empfängerfaktoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Jansen (geb. Kleinsteuber)

aus Gotha

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Abstract (Deutsch)	3
Abstract (Englisch)	4
1 Einführung.....	5
1.1 Die Epidemiologie der Nierentransplantation.....	5
1.2 Nierentransplantatvergabe über Eurotransplant.....	5
1.3 Kidney Donor Profile Index (KDPI).....	6
1.4 Aktuelle Herausforderungen der Organtransplantation	7
2 Methodik.....	9
2.1 Berechnung von KDRI und KDPI	10
2.2 Berechnung des LKDPI	12
2.3 Definitionen der Komorbiditäten	13
2.4 Auswertung der Daten.....	14
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European Cohort	15
3.2 Impact of pre-existing comorbidities on long-term outcome in kidney transplant recipients	15
3.3 Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results	16
4 Diskussion	17
4.1 Schlussfolgerungen	20
5 Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung.....	23
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	24
Ausgewählte Publikationen	26
Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. Transplantation proceedings. 2018;50(10):3232-41.	26
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;33(8):1465-72.	36
Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2018.....	44
Lebenslauf Anna Jansen	52
Publikationsliste	54
Danksagung.....	56

Abstract (Deutsch)

Einführung. Das Outcome nach Nierentransplantationen wird maßgeblich durch Spender- und Empfängerfaktoren beeinflusst. Die Berücksichtigung dieser Faktoren in der Allokation und Transplantationsnachsorge ist entscheidend für das langfristige Transplantat- und Patientenüberleben.

Methodik. In diesen retrospektiven Langzeitstudien wurden 987 Empfänger von postmortalen Spenden und 416 Empfänger von Lebendspenden untersucht, die zwischen 1999 und 2014 in unserem Zentrum transplantiert wurden. Die Ergebnisse wurden mit Daten aus dem Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) der USA verglichen. Es erfolgte die statistische Auswertung von Kidney Donor Profile Index (KDPI), Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI), Verwerfungsraten von Organen und Komorbiditäten der Empfänger.

Ergebnisse. Der mediane KDPI unserer Kohorte war 66%. Nach 10 Jahren lag die Rate für Transplantatüberleben (zensiert für Tod) bei 70,5%. Auch Patienten, die $\geq 99\%$ KDPI Nieren erhielten, hatten zufriedenstellende Transplantatüberlebensraten nach 5 Jahren (70,5%). Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit funktionierendem Organ übertraf die Raten der US Kohorten in allen KDPI Gruppen, trotz einer höheren Anzahl älterer Empfänger in unserer Kohorte. Der mediane LKDPI war 17%. Ein Vergleich korrespondierender Subgruppen von LKDPI und KDPI 0-20 und 20-40 zeigte vergleichbare Ergebnisse. Eine multivariate Analyse bestätigte KDPI (hazard ratio (HR) 1.21; $P < 0.001$) und LKDPI (HR 1.15; $P 0.049$) als signifikante und unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen. Multivariate Cox Regressionsanalysen zu Empfängerkomorbiditäten bestätigten koronare Herzkrankheit (HR 1.70; $P 0.002$) als stärksten Risikofaktor für Patientenmortalität sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit und chronische Herzinsuffizienz (HR 2.20; $P 0.003$ und HR 1.80; $P 0.013$) als unabhängige Risikofaktoren für ein Transplantatversagen.

Diskussion. In unseren Studien konnten wir den KDPI und den LKDPI als mögliche nützliche Instrumente bei der Bewertung von postmortalen Spendern und Lebendspendern in einer europäischen Kohorte validieren. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass auch marginale Nieren (KDPI $> 85\%$) bei gutem funktionalem Match akzeptable Ergebnisse hinsichtlich des Transplantatüberlebens aufweisen. Weiterhin konnten wir in einer detaillierten Analyse den Einfluss von zum Transplantationszeitpunkt bestehenden Komorbiditäten quantifizieren. Diese Ergebnisse könnten dazu beitragen, die Evaluation von Transplantationskandidaten zu verbessern,

eine individualisierte Transplantationsnachsorge zu ermöglichen und Allokationssysteme zu verfeinern.

Abstract (Englisch)

Background. Outcomes of patients after renal transplantations are mainly affected by donor and recipient characteristics. A thorough evaluation is crucial for long-term patient and graft survival.

Methods. In a long-term retrospective analysis, we investigated 987 deceased donor kidney transplant recipients (KTR) and 416 living donor kidney transplant recipients (LDK), who received transplants between 1999 and 2014 at our center, using data from the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) as a reference. We analyzed the Kidney Donor Profile Index (KDPI), the Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI), discard rates and recipient comorbidities.

Results. In our cohort, the median KDPI was 66%. After 10 years, the rate of death-censored graft survival was 70.5%. Patients receiving $\geq 99\%$ KDPI kidneys had a satisfactory 5-year death-censored graft survival (72.9%). The 5-year survival rate of patients living with a functioning graft exceeded the matched OPTN data in the whole KDPI range, despite a higher proportion of elderly recipients. The median LKDPI was 17%. Comparing corresponding subgroups of the LKDPI and KDPI (LKDPI/ KDPI 0–20 or 20–40) showed a comparable graft survival. A multivariate analysis adjusting for relevant recipient factors revealed the KDPI (hazard ratio (HR) 1.21; $P < 0.001$) and LKDPI (HR 1.15; $P 0.049$) as significant independent predictors of graft loss. Our multivariate analysis of comorbidities pre-transplant confirmed coronary artery disease as most hazardous independent risk factor for premature death (HR 1.70; $P 0.002$) and revealed chronic heart failure and peripheral artery disease as independent risk factors for death censored graft loss (HR 2.20; $P 0.003$ and HR 1.80; $P 0.013$)

Conclusion. Our analysis demonstrated KDPI and LKDPI as potentially useful tools for living and deceased donor quality assessment in a European cohort. Furthermore, the analysis revealed acceptable outcomes even for very high KDPI kidneys. Lastly, we quantified the impact of pre-transplant comorbidities which may facilitate the evaluation of transplant candidates, guide post-transplant follow-up, and may help to further refine prediction algorithms and allocation systems.

1 Einführung

1.1 Die Epidemiologie der Nierentransplantation

Die Niere ist das am häufigsten transplantierte Organ. Morbidität und Mortalität sowie die Behandlungskosten der Nierentransplantation sind deutlich geringer als bei chronischer Dialysetherapie und der Nutzen auch für Patienten über 70 Jahre noch weitaus höher (1). Daher ist die Nierentransplantation die Methode der Wahl zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz (2). In Deutschland wurden im Jahr 2017 1.364 Nieren von hirntoten Spendern und 557 nach einer Lebendspende transplantiert. Momentan warten etwa 8.000 Menschen in Deutschland auf ein neues Organ. Die häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen bei Neuanmeldung auf der Warteliste sind das chronisch nephritische Syndrom, die zystische und chronische Nierenkrankheit, Typ-1-Diabetes und die hypertensive Nierenkrankheit (3). Lebendspenden haben aufgrund gesünderer Spender, häufig höherer Adhärenz der Empfänger und kürzerer Ischämiezeiten, da Organentnahme und -übertragung im selben Zentrum durchgeführt werden, deutlich bessere Überlebensraten. So betrug im Zeitraum von 2006 bis 2010 die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Nierentransplantation von Organen lebender Spender 94,5%, versus 91,7% nach Transplantation von Organen verstorbener Spender (4).

1.2 Nierentransplantatvergabe über Eurotransplant

Lebendspenden werden durch die einzelnen Zentren organisiert, bei post mortem Nierenspenden erfolgt eine zentrale Vergabe. Die post mortem Allokation von Spendernieren findet in acht europäischen Ländern über Eurotransplant statt. (5). Zu den derzeitigen Mitgliedern gehören Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, die Niederlande, Österreich, Slowenien und Ungarn (3). Die Transplantationszentren erstellen Profile mit Spender- und Empfängercharakteristiken, die nur teilweise für die Allokation Berücksichtigung finden. Berücksichtigt werden für die Empfänger: Alter (pädiatrische Allokation, European Senior Program (ESP)), Blutgruppe, HLA (humane Leukozytenantigen)-Übereinstimmung (außer ESP), verbotene HLA-Antigene (Vermeidung von Spendernieren mit HLA-Allelen, gegen die präformierte Donor spezifische Antikörper bereits vorliegen) und Hepatitis/ HIV Status. Die Wartezeit beginnt mit dem ersten Tag der Dialyse, präemptiv kann auch schon ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <15ml/min eine Niere als Lebendspende transplantiert werden (5).

Die Zuteilung der Organe zu den passenden Empfängern erfolgt im Rahmen des Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS). Alle Empfänger im ETKAS erhalten ihre Niere nach

Wartezeit und der bestmöglichen Übereinstimmung der HLA-Merkmale (6). Hierbei wird neben der Blutgruppenkompatibilität, die Anzahl der Mismatches, der nicht übereinstimmenden HLA-Allele an den Loci HLA-A, HLA-B und HLA-DR in einer Punktzahl ausgedrückt. Ein geringes Mismatch der HLA-Merkmale ist dabei für einen langfristigen Transplantationserfolg anzustreben. Ebenfalls von Bedeutung ist hierbei die Vermeidung von sensitivierten Spendernieren mit HLA-Allelen, gegen die präformierte Donor spezifische Antikörper vorliegen. Kurz vor der Transplantation findet hierfür eine Cross-Match-Untersuchung des Empfängerserums auf präformierte Antikörper gegen Lymphozyten des Spenders statt. Ein positives Ergebnis stellt dabei eine Kontraindikation für die Transplantation dar. Die Dringlichkeit (high urgency) der Transplantation spielt bei der Vergabe nur eine untergeordnete Rolle, etwa wenn kein Gefäßzugang für eine Dialysetherapie möglich ist.

Zusätzlich zum ETKAS wurde 1999 das ESP (European Senior Program) eingeführt, welches Nieren von über 65 Jahre alten Spendern an über 65-jährige Empfänger verteilt („old for old“). Hierbei wird auf eine Berücksichtigung des HLA-Matchings zugunsten einer lokalen Allokation mit einer kurzen kalten Ischämiezeit verzichtet. Eine kurze kalte Ischämiezeit hat bei Organen von verstorbenen Spendern einen hohen Einfluss auf die Transplantatfunktion. Ein weiterer Vorteil ist die deutliche Verkürzung der Wartezeit für ältere Empfänger. Das Prinzip des ESP ist das „functional match“, Patienten mit niedriger Lebenserwartung erhalten Organe mit einem ähnlich niedrigerem prognostizierten Transplantatüberleben. Eine 5-Jahres Analyse des ESP zeigte akzeptable Ergebnisse (7). Das European Senior Program ist ein Versuch, auf die steigende Zahl von älteren Spendern und Empfängern zu reagieren.

1.3 Kidney Donor Profile Index (KDPI)

Nichtsdestotrotz ergeben sich aus dieser Zuteilung von Spender und Empfänger nicht immer optimale Ergebnisse. Gründe dafür sind unter anderem, dass die Qualität der Nieren verstorbener Patienten allein durch Berücksichtigung des Spenderalters nur bedingt eingeschätzt werden kann, die Akzeptanz und Nutzung gerade von marginalen Nieren suboptimal ist und ein gutes funktionelles Match in den aktuellen Allokationsalgorithmen vielfach nicht erreicht wird. Um den Pool von Spendernieren besser zu nutzen, wurde in den USA 2014 der KDPI eingeführt. Dieser bewertet die Qualität der Spendernieren. Der KDPI basiert auf dem KDRI (Kidney Donor Risk Index), der anhand von zehn Spenderkriterien (Alter, Größe, Gewicht, ethnischer Hintergrund, arterieller Hypertonus, Diabetes, Todesursache, Serumkreatinin, Anti-HCV (Hepatitis C)-Status und Donation after Cardiac Death (Spende nach Herztod)) berechnet wird. Der KDRI gibt als

numerisches Maß das relative Risiko für ein Transplantatversagen an. Der KDPI ist ein Perzentilenwert (0-100%) und vergleicht den KDRI mit einer Referenzpopulation (alle transplantierten Spendernieren der USA des vergangenen Jahres), er gibt somit das geschätzte relative Risiko für post-Transplantatversagen eines bestimmten Spenders, verglichen mit einem Normalspender an (8, 9). Die Daten für die Entwicklung des KDRI bzw. KDPI stammen aus einer Studie in den USA von 1995 bis 2005 mit 69.440 erwachsenen, AB0-kompatiblen, Transplantatempfängern, welche Nieren von verstorbenen Spendern erhielten. Mithilfe einer multivariaten Cox Regressionsanalyse wurden Spenderdaten mit Transplantatüberleben verglichen (8).

In den USA findet der Score breite Anwendung. Die Qualitätsbeurteilung über den KDPI wird dort für das sogenannte „longevity matching“ benutzt. Dieses soll die Zuteilung der 20% Nierenspenden mit dem längsten prognostizierten Transplantatüberleben an die 20% Empfänger mit der längsten prognostizierten Lebenserwartung ermöglichen. Die Lebenserwartung der Empfänger wird dabei mithilfe des estimated Post-Transplant Survival (EPTS) nach Dialysezeit, Diabetes, vorherigen Organtransplantationen und Alter ermittelt (10). Dadurch soll eine optimalere Organverteilung gewährleistet werden. Die Anwendbarkeit des KDPI wurde auch außerhalb der Vereinigten Staaten in anderen Spenderkollektiven validiert, so etwa in Korea (11) und Spanien (12). Der Vorteil des KDPI ist der fein granuliert Index aus Spenderfaktoren, der eine aufwendige Biopsie des Organs unnötig macht (13). Die Implementierung des KDRI hat die Transplantationsrate in den USA um 26% erhöht (14). Es zeigt sich als nützliches Tool bei der Entscheidung, ob ein bestimmtes Organangebot angenommen wird oder nicht. Es konnten gute Überlebensraten von Patienten mit grenzwertigen Nieren gezeigt werden, ein hoher KDPI Wert ist also kein Grund eine Niere abzulehnen (15). Andererseits kann der klare labeling Effekt des KDPI zu höheren Verwerfungsraten von high KDPI Nieren durch die Transplantationszentren führen (16).

1.4 Aktuelle Herausforderungen der Organtransplantation

Aktuell sind Nierentransplantationen in Deutschland mit zwei großen Herausforderungen konfrontiert: 1.) dem Organmangel aufgrund von verminderter Spendebereitschaft und unzureichender Nutzung der potentiellen Spender, resultierend in verlängerten Wartezeiten und 2.) dem demografischen Wandel der Gesellschaft, der häufig Tode mit noch funktionierendem Transplantat zur Folge hat (3). Darüber hinaus führt eine alternde Gesellschaft zu immer mehr sehr alten Spendern mit teils multiplen Begleiterkrankungen und damit zu einem immer größeren

Anteil von marginalen Spendernieren. Transplantmediziner sind häufig mit der Entscheidung konfrontiert, ein marginales Organangebot anzunehmen oder abzulehnen. In den USA und auch in Europa werden dadurch viele Nieren mit vermeintlich unzureichender Qualität verworfen, obwohl sie womöglich für ältere komorbide Patienten eine annehmbare Option dargestellt hätten. Um die Nutzung von Organen zu maximieren ist es deshalb wichtig, Werkzeuge zu entwickeln, die jene Nieren identifizieren, die akzeptiert werden können ohne das Transplantat- oder Patientenüberleben einzuschränken. Ziel sollte es sein, die vorhandenen Organe optimal einzusetzen und zwischen Spender und Empfänger ein funktionelles Match zu bilden, sodass die Dauer der Transplantatfunktion der Niere in etwa der Lebenserwartung des Empfängers entspricht.

Der KDPI bietet hier einen ersten Ansatz: durch die Möglichkeit der Vergabe nicht nur der besten Spendernieren an Empfänger mit langer Lebenserwartung (wie in den USA im Rahmen des „longevity matching“ praktiziert) sondern auch von qualitativ schlechteren Nieren an Patienten mit einer kürzeren Lebenserwartung. Chopra et al. (17) konnten zeigen, dass vor allem ältere Patienten von grenzwertigen Organen mit hohem KDPI (>85%) profitieren können. Das Überleben war signifikant besser, verglichen mit längerer Dialysewartezeit (1-4 Jahre) und anschließender Transplantation eines gesünderen Organs (KDPI 35-85%). Ähnliche Ergebnisse konnten auch Jay et al. (18) beobachten. Grenzwertige Organe können für ältere Transplantatempfänger somit eine geeignete Option darstellen, durch frühzeitige Transplantation die Dialysezeit minimieren und das Überleben verbessern (18). Forbes et al. (19) konnten zeigen, dass die Lebensqualität nach Transplantation eines grenzwertigen Organs nicht eingeschränkt war.

In ihrer Studie konnten Bae et al. (20) die Bedeutung des Gesundheitsstatus der Transplantatempfänger auf das Patientenüberleben zeigen. Sie verglichen das Überleben von Patienten mit hohem EPTS Score untereinander, wenn sie 1) qualitativ hochwertige Nieren (KDPI 0-85%) erhielten oder 2) grenzwertige Organe (KDPI >85%) bekamen. Sie schlussfolgerten, dass für Patienten mit hohem EPTS Score, die Qualität der Nieren nicht entscheidend für das Überleben war, sondern vielmehr der Gesundheitsstatus des Empfängers. Darüber hinaus war für alte Patienten in guter Verfassung die Organqualität weniger entscheidend als für ältere komorbide Patienten (20). Aktuell werden Transplantatempfänger nur unzureichend anhand von vier Empfängerfaktoren im EPTS bzw. in Europa nur anhand ihres Alters charakterisiert. Dabei entspricht das chronologische Alter nicht gleich dem biologischen Alter, wie Bui et al. (21) beobachteten, die den Karnofsky Index als zusätzlichen signifikanten Prädiktor für Patientenüberleben post-Transplant evaluierten. Um Nierenempfänger mehrdimensional

einzuschätzen und die vorhandenen Organe optimal zu allokalieren, bedarf es deshalb einer genaueren Betrachtung von Vorerkrankungen und Komorbiditäten.

Insbesondere im Zuge des demographischen Wandels der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist es von Bedeutung diejenigen Nierenempfänger zu finden, die trotz Alter und Krankheit noch von einer Transplantation profitieren. Beispielsweise konnten Pelletier et al. (22) zeigen, dass Empfänger mit Diabetes und zusätzlich koronarer Herzkrankheit (KHK) ein signifikant schlechteres Überleben zeigten, wenn sie grenzwertige Organe erhielten (KDPI>85%), als wenn sie gute Organe mit niedrigem KDPI bekamen. Grenzwertige Nieren scheinen dabei eine annehmbare Alternative für alte Empfänger, aber nicht für alte und gleichzeitig vorerkrankte Empfänger zu sein. Eine sorgfältige Evaluation von Komorbiditäten als Prädiktoren für Patienten- und Transplantatüberleben ist erforderlich.

In unseren Studien haben wir unser europäisches Patientenkollektiv auf den Aussagewert des KDPI hinsichtlich des Patienten- und Transplantatüberlebens in Europa untersucht sowie mit einer Klassifikation der Donoren rein nach Alter analog des European Senior Program verglichen. Zusätzlich fand ein Vergleich der Verwerfungsraten (discard rates) unseres Patientenkollektivs mit denen der USA statt (23). Es wurde weiterhin der LKDPI untersucht, ein Index ähnlich zum KDPI, zur Beurteilung der Qualität von Lebendspenden (24). Außerdem fand eine detaillierte Analyse der Komorbiditäten von Transplantatempfängern statt, um deren Einfluss auf das Patientenüberleben nach Transplantation zu erfassen.

2 Methodik

Daten für diese retrospektive Studie stammen aus der Donordatenbank von Eurotransplant sowie den Patientenakten der Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin Campus Charité Mitte. Es fand eine umfassende Durchsicht aller medizinisch relevanten Befunde der Patienten statt, um Spender und Empfängercharakteristika, wie demographische Daten, Laborergebnisse und medizinische Vorgeschichte, zu erheben. Die gleiche Person hat sämtliche Briefe, Befunde und Epikrisen analysiert, um eine einheitliche Auflistung von Komorbiditäten zu gewährleisten. Unklare Fälle wurden in einem Gremium mit zwei erfahrenen Nephrologen diskutiert. Ausschlusskriterien für postmortale Nierenspender waren: Alter unter 18 Jahren, Lebendspender, sowie Spender bei denen Charakteristika zur Berechnung des KDPI in der Eurotransplant Network Information System (ENIS) Datenbank fehlten. Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren Empfänger über 18 Jahren, die eine Nierentransplantation zwischen 01.02.1991 und 23.08.2014 erhielten. Nach Ausschluss von Patienten mit unvollständigen Spender- (n=41) oder

Empfängerdaten (n=27) wurden 839 Patienten in die Studie aufgenommen. Die längste Beobachtungszeit betrug 14,8 Jahre.

Für die Untersuchung zur Validierung des LKDPI (Living Kidney Donor Profile Index) wurde die Kohorte mit Lebendspenden aus unserem Zentrum vom Zeitraum 2000 bis 2016 verglichen. Insgesamt wurden 416 aufeinanderfolgende Nierenspenden eingeschlossen. Das Transplantationsoutcome wurde maximal 16 Jahre (durchschnittlich 6,5 Jahre) beobachtet. Zum Vergleich unserer Kohorte mit der US Bevölkerung wurden Daten aus dem OPTN/ Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) Jahresbericht verwendet (25).

Die Studien wurden durch die Ethikkommission am 06.03.14 unter der Antragsnummer EA1/048/14 genehmigt und wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Arbeit wurde unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.

2.1 Berechnung von KDRI und KDPI

In die Berechnung des KDPI fließen zehn Spendercharakteristiken ein:

- Alter
- Größe
- Gewicht
- Ethnischer Hintergrund (indianisch bzw. Einheimische aus Alaska, asiatisch, afroamerikanisch, hispanisch, Einheimische aus Hawaii oder anderen pazifischen Inseln, weiß (kaukasisch) oder multiethnisch)
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Todesursache (Anoxie, zerebrovaskulär/Infarkt, Schädel-Hirn-Trauma, ZNS Tumor, anderes)
- Serumkreatinin (0,01-4)
- Anti-HCV (Hepatitis C) Status
- Donation after Cardiac Death (DCD)

Der KDRI errechnet sich, indem jede der Spendercharakteristiken mit einem bestimmten Koeffizienten (analog der Tabelle 1: KDPI Donor Factors and Model Coefficients aus: A Guide to Calculating and Interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI) des Organ Procurement and Transplantation Networks (9)) multipliziert und anschließend die Summe errechnet wird.

Diese Zahl wird exponenziert, unter Anwendung der Antilogfunktion mit der Eulerschen Zahl als Basis (e) und anschließend durch den Medianspender geteilt (8, 9). Der Normierungsfaktor ist jeweils der Medianspender des vorherigen Jahres, der in der KDPI-Zuordnungstabelle (http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/KDRI_to_KDPI_Mapping_Table.pdf) zu finden ist. Mit dieser Tabelle kann jedem KDRI ein KDPI zugeordnet werden (26). Ein Spender mit einem KDRI, der größer als 90% aller Spender in der gewählten Referenzpopulation ist, hat einen KDPI von 90%. Ein hoher KDPI spricht damit für eine schlechte Nierenqualität. Für unsere Berechnungen des KDPI nutzen wir die Referenzpopulation und den Medianspender aus dem Jahr 2014.

Tabelle 1: KDPI Spendercharakteristiken und Koeffizienten

Donor Characteristic	Applies to:	KDRI Coefficient ("Beta")	KDRI "XBeta" Component
Age (integer years)	All donors	0.0128	0.0128*(age-40)
	Donors with age < 18	-0.0194	-0.0194*(age-18)
	Donors with age > 50	0.0107	0.0107*(age-50)
Height (cm)	All donors	-0.0464	-0.0464*(hgt-170)/10
Weight (kg)	All donors w/ weight < 80kg	-0.0199	-0.0199*(wgt-80)/5
Ethnicity	African American donors	0.1790	0.1790
History of Hypertension	Hypertensive donors	0.1260	0.1260
History of Diabetes	Diabetic donors	0.1300	0.1300
Cause of Death	Donors w/ COD=CVA	0.0881	0.0881
Serum Creatinine	All donors	0.2200	0.2200*(creat-1)
	Donors with creat > 1.5 mg/dL	-0.2090	-0.2090*(creat-1.5)
HCV status	HCV positive donors	0.2400	0.2400
DCD Status	DCD donors	0.1330	0.1330

Im Falle von fehlenden Informationen zu Diabetes- oder Bluthochdruckstatus wurde analog der OPTN-Methodik das Risiko der Allgemeinbevölkerung angenommen. War der HCV-Status unbekannt, wurde angenommen, dass der Spender negativ für Hepatitis C war. Da keine Informationen zur ethnischen Herkunft der Spender über Eurotransplant verfügbar sind, wurden aufgrund der Epidemiologie des Spenderkollektives alle Donoren als kaukasisch klassifiziert. Die Spende nach Herztod (Donation after Cardiac Death) wird in Deutschland nicht durchgeführt.

Das Alter hat den größten Einfluss auf den KDPI, weil davon ausgegangen wird, dass die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und das Risiko eines Transplantatversagens ab 50 Jahren pro zusätzliches Lebensjahr um 1% ansteigt. Je größer der Spender und je größer sein Körpergewicht desto geringer der KDPI und höher die Qualität des Nierentransplantates. Ein Körpergewicht unter 80 kg erhöht den KDPI. Eine niedrige Nierengröße und –gewicht gehen mit einer verringerten Nephronanzahl und damit verminderten Funktion einher. Alle anderen

Spendercharakteristika werden gleichermaßen gewichtet. Der KDPI steigt bei afroamerikanischer Herkunft, bei Diabetes, Hypertonus, positivem HCV-Status, DCD und zerebrovaskulären Ereignissen als Todesursache an. Darüber hinaus steigt der KDPI parallel mit dem Serumkreatinin des Spenders, flacht aber ab einem Kreatinin von über 1,5 mg/dl ab. Der Referenzspender (KDRI= 1,00) hat folgende Merkmale: 40-Jahre alt, nicht afroamerikanisch, Serumkreatinin = 1,0 mg/dl, kein Bluthochdruck, kein Diabetes, Todesursache nicht zerebrovaskulär, Größe 170 cm, Gewicht größer/gleich 70 kg, hirntoter Spender (keine Spende nach Herztod) und HCV negativ (8).

2.2 Berechnung des LKDPI

Der LKDPI (Living Kidney Donor Profile Index) wurde nach Massie et al. (27) berechnet. In den Score fließen folgende Spender- und Empfängercharakteristiken ein:

- Spenderalter
- Spendergeschlecht
- Empfängergeschlecht
- eGFR (estimated glomerular filtration rate) des Spenders (berechnet nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel)
- systolischer Blutdruck des Spenders
- BMI (body mass index) des Spenders
- Ethnische Zugehörigkeit des Spenders
- Nikotinabusus des Spenders
- Verwandtschaft von Spender und Empfänger
- Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger
- Spender/ Empfänger Gewichts-Verhältnis
- Anzahl an HLA-B Mismatches zwischen Spender und Empfänger
- Anzahl an HLA-DR Mismatches zwischen Spender und Empfänger

Bei der Berechnung des LKDPI in unserer Kohorte betrug die Rate fehlender Variablen 3.97%. Der Großteil der LKDPI Charakteristiken war vollständig zu erheben. Bei einem kleinen Teil der Spender war die Blutgruppe (0.2%), HLA-B oder HLA-DR Mismatches (beide 0.5%) oder GFR (7.5%) unbekannt. Des Weiteren waren BMI (11.3%), Spender/Empfänger Gewichtsverhältnis (11.8%) und systolischer Blutdruck (15.9%) teilweise nicht dokumentiert. Alle weiteren Variablen waren vollständig vorhanden. Von allen Spendern der Lebendspende Kohorte hatten 78% vollständige Daten. Ähnlich wie beim KDPI wurden auch hier alle Spender und Empfänger als kaukasisch beschrieben, da die ethnische Zugehörigkeit in Deutschland nicht routinemäßig

erhoben wird. Wenn ein Nikotinabusus nicht in der Vorgeschichte vermerkt war, wurde dies als negativ gewertet. Die GFR wurde mittels der CKD-EPI Formel berechnet (92%) oder mithilfe der Kreatinin-Clearance (8%). Bei Darstellung der imputierten GFR im Verlauf nach Transplantation wurde eine GFR von 0mL/min/1.73m² bei Transplantatversagen angenommen. Der Algorithmus des LKDPI wurde so gewählt, dass der numerische Wert eine direkte Vergleichbarkeit mit dem KDPI für verstorbene Nierenspende ermöglicht. Der LKDPI kann allerdings auch negativ sein (also ein niedrigeres Risiko vorhersagen als jeder KDPI) bzw. auch über 100 sein. In der vorliegenden Arbeit wurde das LKDPI Modell mittels time-to-event receiver operating characteristic (ROC) Analysen nach der Methode von Heagerty et al. (28) von zensierten Überlebensdaten untersucht. Die area under the curve (AUC) wurde mit Daten bis 10 Jahre post-Transplant berechnet.

2.3 Definitionen der Komorbiditäten

Folgende Kriterien wurden bei der Definition der Komorbiditäten angewandt: Diabetes beinhaltet sowohl medikamentös therapierten als auch diätetisch kontrollierten Diabetes. Zusätzlich wurde Diabetes weiter spezifiziert in Patienten mit diabetischem Endorganschaden: diabetische Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie. Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) beinhalten Patienten mit einer Intervention (PTCA/Bypass) in der Vorgeschichte, Herzinfarkt oder symptomatische KHK, diagnostiziert mittels Koronarangiographie oder Stress-Echokardiographie. Chronische Herzinsuffizienz ist definiert als vorbestehende systolische oder diastolische chronische Herzinsuffizienz, diagnostiziert durch Echokardiographie prätransplant. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) beinhaltet sowohl Aortenaneurysma über 6cm als auch pAVK im engeren Sinne, diagnostiziert mittels Doppler oder Angiographie. Die Definition zerebrovaskuläre Erkrankung enthält sowohl Insult (ischämisch/ hämorrhagisch) als auch transitorische ischämische Attacke. Als chronische Lungenerkrankungen wurden gelistet: COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Schlaf-Apnoe, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose, chronische Pleuraergüsse, Tuberkulose und Granulomatose mit Polyangiitis mit Lungenbeteiligung. Lebererkrankung ist definiert als jede chronische Hepatitis oder Leberschaden aus metabolisch-toxischen Gründen. Patienten mit einer Lebererkrankung aufgrund von Rechtsherzversagen wurden aus dieser Definition ausgeschlossen. Kollagenosen beinhalten systemischen Lupus Erythematoses, Sjögren Syndrom und Sklerodermie. Eine Vorgeschichte von peptischer Ulkuskrankheit beinhaltet Magen- als auch Duodenalulzera.

2.4 Auswertung der Daten

Es wurden Kaplan-Meier-Analysen mit den Endpunkten: Patienten- und Transplantatüberleben (zensiert bei Tod), Abstoßungsreaktionen (bioptisch gesichert) und Bildung von de novo Donor spezifischen Antikörpern (DSA) erstellt. Im Zeitraum von 1999 bis 2005 wurde das HLA-Antikörper Screening und deren Spezifizierung mittels des Lambda Antigen Tray (LAT) ELISA (Enzyme-linked immunisorbent assay) durchgeführt. Ab 2005 wurden alle Patienten mit dem Luminex-based LABScreen® und SAB assay getestet (29). Im Jahre 2002 wurde ein übergreifendes post-Transplant Schema zum Monitoring von HLA-Antikörpern gestartet. Darüber hinaus wurde eine Überwachung der HLA-Antikörper initiiert, wenn der Patient klinische Zeichen einer verschlechterten Organfunktion zeigte. Für das SAB, wurde ein mittlerer Wert der Fluoreszenzintensität über 1000 als positiv definiert. Für die Definition von de novo DSA wurden die HLA-Loci A, B, C, DRB1 und DQB1 berücksichtigt.

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Immunsuppression nach Standardprotokoll inklusive einer Induktionstherapie mit Interleukin-2 Rezeptorantagonist, Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus), Mycophenolatmofetil und Prednisolon. Ziel war ein steroidfreies Erhaltungstherapieregime mit Mycophenolatmofetil und Calcineurininhibitor nach dem ersten Jahr.

Spender- und Empfängercharakteristiken wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder, bei nicht normal verteilten Variablen, als Median mit 25. und 75. Perzentile (Interquartilbereich IQR) angegeben. Unterschiede wurden, wenn anwendbar unter Verwendung des log-rank-Tests, Chi-Quadrat-Tests, ANOVA und T-Tests für unabhängige Stichproben mit normaler Verteilung analysiert. Im Falle von nicht normalverteilten Variablen wurden der Kruskal-Wallis-Test sowie der Mann-Whitney-Test zur Berechnung benutzt. Der Fisher's exact Test wurde zur Analyse binärer Daten verwendet. Wir erstellten uni- und multivariate Cox Regressionsmodelle, um relevante unabhängige Risikofaktoren mit Einfluss auf Tod, Transplantatversagen (zensiert bei Tod), Transplantatabstoßung und Bildung von de novo Donor spezifischen HLA-Antikörpern nach Transplantation zu determinieren. Das Konfidenzintervall betrug 95%. In die multivariate Analyse gingen alle Faktoren ein, die in univariater Analyse signifikant waren ($p \leq 0.1$). Hierdurch wurde verhindert, dass diese Faktoren das Outcome, im Sinne eines Confounding, verfälschen. Das Cox Modell wurde jeweils neu berechnet nach Entfernung der Kovariablen mit $p \leq 0.1$ in einer schrittweisen rückwärtigen Eliminierung. Überlebensdaten wurden mittels Kaplan-Meier Methode analysiert. Das Signifikanzlevel betrug

$\alpha=0,05$. Die statistische Analyse wurde mit SPSS 23 für Windows (SPSS Inc.) durchgeführt. Time-to-event ROC Analysen wurden mit R version 3.2.3 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European Cohort

In unserer Studie konnten wir den KDPI als Instrument zur Beurteilung von Nierenspenden in einem europäischen Patientenkollektiv validieren (23). Der Index korrelierte in unserer Analyse mit dem Transplantatüberleben, je höher der KDPI, desto schlechter war das Outcome. Eine multivariate Cox Regressionsanalyse bestätigte den KDPI als unabhängigen Risikofaktor für ein Transplantatversagen. Eine ROC Kurve mit dem Endpunkt Transplantatversagen zensiert für Tod ergab eine area under the curve von 0,62 10 Jahre post-Transplant und zeigt damit eine ähnliche Vorhersagekraft wie auch in der Studie von Rao et al. (8) für amerikanische Patienten.

Wir verglichen unsere Patientenkohorte mit amerikanischen Patienten aus OPTN/SRTR Daten von 2002-2014. In Deutschland wurden während unseres Beobachtungszeitraums wesentlich mehr schlechtere Nieren (KDPI>85%) transplantiert als in den USA (32% in D (1991-2014) vs. 9,2% in USA (2002-2014)). Der mediane KDPI transplantiertter Nieren in unserem Patientenkollektiv war signifikant höher als in der amerikanischen Kohorte (66% vs. 50%). Es zeigte sich, dass trotz höherer Anteile von älteren Patienten und marginalen Nieren (KDPI>85%), resultierend in einem medianen KDPI von 66%, die Überlebensraten akzeptabel waren (76% nach 5 Jahren, 54,4% nach 10 Jahren). Die Überlebensraten unserer europäischen Kohorte übertrafen sogar die der US Kohorte nach 5 Jahren. Wir konnten außerdem beobachten, dass sich innerhalb der Gruppe marginaler Nieren (KDPI>85%) die 5-Jahres-Überlebensraten kaum unterschieden (KDPI 86–95: 72.4%; 96–98: 77.1% und ≥ 99 : 72.9%).

3.2 Impact of pre-existing comorbidities on long-term outcome in kidney transplant recipients

Wir analysierten relevante Komorbiditäten von Nierenempfängern zum Transplantationszeitpunkt und deren Auswirkung auf das Patienten- und Transplantatoutcome (30). Hierbei zeigte sich, dass sowohl koronare Herzkrankheit als auch Diabetes mellitus das 10-Jahres-Patientenüberleben nach Nierentransplantation maßgeblich verschlechtern. Patienten mit beiden Erkrankungen wiesen sogar eine noch höhere Mortalität auf. Im Unterschied dazu, hatten in unserer Analyse weder Diabetes noch KHK einen Einfluss auf das Transplantatüberleben. Chronische Herzinsuffizienz und pAVK verschlechterten insbesondere das 10-Jahres Transplantatüberleben. Eine

vorbestehende zerebrovaskuläre Erkrankung (Insult/ TIA) hatte hingegen keinen Einfluss auf Patienten- oder Transplantatüberleben.

Wir teilten unser Kollektiv zusätzlich noch nach Alter <65 Jahre und ≥ 65 Jahre, analog der Vorgehensweise bei der Nierenallokation nach European Senior Program bzw. ETKAS, ein. Hier konnte gezeigt werden, dass KHK oder Diabetes bei jungen Patienten zu ähnlich schlechten Überlebensraten führt wie hohes Alter. Unsere multivariaten Analysen adjustiert für relevante Spender- und Empfängercharakteristiken identifizierten KHK als unabhängigen signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität nach Nierentransplantation. Wir konnten ebenfalls in einem multiplen Cox Regressionsmodell zeigen, dass pAVK und chronische Herzinsuffizienz signifikante Risikofaktoren für ein Transplantatversagen sind. Darüber hinaus identifizierten wir Diabetes als unabhängigen Risikofaktor für T-Zell und Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktionen.

3.3 Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results

Ziel unserer Studie war die Validierung des LKDPI in einem europäischen Patientenkollektiv und der Vergleich von Langzeitergebnissen mit US Daten (24). Die Empfänger der Lebendspenden waren tendenziell jünger, hatten kürzere Dialysezeiten und seltener Bluthochdruck oder Diabetes als Empfänger hirntoter Spender. Der mittlere LKDPI Wert lag in unserer Analyse bei 16,9% und damit wesentlich niedriger als der mittlere KDPI von postmortalen Nierenspenden (KDPI 66%). 21,6% hatten sogar einen negativen LKDPI Wert. Das Transplantatüberleben nach Lebendspende war signifikant besser als nach post mortem Spende (nach 10 Jahren 84% vs. 70%). In unserer multivariaten Analyse adjustiert für relevante Kofaktoren fanden wir LKDPI, KDPI und Spenderalter als relevante Risikofaktoren für Transplantatüberleben (zensiert für Tod). Die Risikostratifizierung der einzelnen Gruppen für ein Transplantatversagen (zensiert für Tod) bzw. Überleben mit funktionierendem Organ war exakter mithilfe des KDPI als mittels LKDPI (AUC 0.55 und 0.53 für LKDPI und 0.66 und 0.65 mittels KDPI), durch Analyse einer dichotomen Anwendung des $LKDPI < 33$ versus $LKDPI \geq 33$ verbesserte sich der Vorhersagewert (AUC 0.60 und 0.54). Eine Vergleichbarkeit zwischen LKDPI und KDPI zeigte sich in einer Analyse von Subgruppen korrespondierender LKDPI und KDPI Werte. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse für Transplantatüberleben innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen KDPI und LKDPI, darüber hinaus war auch das Transplantatüberleben 10 Jahre post-Transplantat vergleichbar. Im Vergleich

mit der US Kohorte waren die Raten für Transplantatversagen nach acht Jahren in unserer Kohorte niedriger (12% vs. 20% bei LKDPI <0% und 24% vs. 40% bei LKDPI <40%).

4 Diskussion

Grundsätzlich zeigen unsere Ergebnisse zum KDPI im Vergleich mit den USA, dass das European Senior Program ein gutes functional match, von älteren Nieren allokiert an ältere Patienten, fördert. Diese Art der Allokation hat nur einen begrenzten Einfluss auf Überleben und Transplantatfunktion, verkürzt aber maßgeblich die Wartezeit für ältere Empfänger. Eine zeitnahe Transplantation ist dabei entscheidend für ältere Patienten, da sie von einer Nierentransplantation im Gegensatz zur Dialysetherapie profitieren, auch wenn die Niere nur suboptimal arbeitet (18). Massie et al. (15) und Jay et al. (18) konnten zeigen, dass Patienten ein besseres Outcome haben wenn sie frühzeitig mit einer marginalen Niere versorgt werden, als wenn sie länger dialysiert werden und erst später eine hochwertige Niere bekommen.

Trotz dieser Analysen sind die Raten verworfener Nieren in den USA insbesondere von high KDPI (>85%) Nieren gestiegen. Der Anteil verworfener Nieren in den USA im Zeitraum von 2002-14 war 18,3% (16), für denselben Zeitraum berichtet Eurotransplant über nur 14% verworfener Nieren. Der mediane KDPI transplantiertter Nieren in unserer Kohorte war signifikant höher als in der amerikanischen Kohorte (66% vs. 50%) bei akzeptablen Überlebensraten. Die Zuordnung nach Alter im ESP und der Vorteil der verkürzten Wartezeit erleichtern die Organverteilung von marginalen Spendernieren und könnte ein Hauptgrund für die niedrige Rate von Organverwerfungen sein.

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass sich der KDPI als ein nützliches Instrument zur qualitativen Beurteilung von Nierenspenden auch in einer europäischen Kohorte erweist. Nichtsdestotrotz ist zu bedenken, dass der KDPI auf dem individuellen Level für den einzelnen Patienten nur eine geringe Aussagekraft hat. Außerdem hat die klinische Anwendbarkeit einer kontinuierlichen Variable ihre Grenzen in einem binären Entscheidungsprozess zwischen Akzeptieren und Ablehnen einer Niere. Bei der Nutzung des KDPI darf deshalb nicht auf klinische Erfahrung verzichtet werden (31). Darüber hinaus ist zu beachten, dass der KDPI einen „labeling effect“ auf eine Niere auswirkt und ein hoher KDPI die Niere klar als marginal einstuft. Zentren könnten daraufhin eher geneigt sein solche Organe von vornherein abzulehnen (16).

Unsere Analyse zeigt weiterhin, dass die Vergabe von grenzwertigen Nieren mit hohen und sehr hohen KDPI Werten durchaus akzeptable Transplantatüberlebensraten zeigt. Ein signifikanter Teil

von verworfenen Nieren könnte vermieden werden, ohne das Transplantatüberleben zu beeinträchtigen, wenn Spender und Empfänger als bestes functional match ausgesucht werden. Um dieses functional match weiter zu verbessern, ist es neben der Analyse der Spenderfaktoren mittels KDPI auch notwendig, die Empfänger adäquat zu charakterisieren. Komorbiditäten gehen zumeist mit hohem Alter einher, nichtsdestotrotz sollte Alter nicht als Surrogatmarker für Morbidität und bestehende Vorerkrankungen gesehen werden, da hohes Alter und Komorbidität unabhängig voneinander mit einer erhöhten Mortalität in Nierentransplantatempfängern assoziiert sind. Die Einschätzung von relevanten Komorbiditäten wie KHK oder Diabetes könnte helfen, Patienten in Gruppen einzuteilen, die häufigere medizinische Behandlungen und Interventionen prä- und postoperativ benötigen, um ihre post-Transplant Prognose zu verbessern (30). So konnte Aftab et al. (32) zeigen, dass eine strenge Blutdruckeinstellung mit Beta-Blockern und ACE-Hemmern das Überleben von Nierentransplantatempfängern mit KHK verbesserte. Folglich sollten auch Patienten mit pAVK und chronischer Herzinsuffizienz, als signifikante Risikofaktoren für ein Transplantatversagen, frühzeitig detektiert werden. Chronische Herzinsuffizienz, führt meist im Rahmen eines kardiorenenalen Syndroms zu verschlechterter Transplantatfunktion und -versagen (30). Dieses resultiert meist aus einer Minderperfusion der Niere durch low output bei Linksherzinsuffizienz sowie durch venösen Rückstau bei diastolischer Dysfunktion. Hinsichtlich des immunologischen Outcomes stellten wir fest, dass Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für T-Zell und Antikörper vermittelte Abstoßungsreaktionen ist. Dies deckt sich mit der Literatur, wo Borda et al. (33) ein erhöhtes Auftreten von T-Zell vermittelten Abstoßungen in Gewebeproben von Patienten mit NODAT (new onset diabetes after transplantation) entdeckte. Auch eine erhöhte Nüchternblutglucose wurde schon als Risikofaktor für Abstoßungsreaktionen festgestellt (34), Ursache könnte eine verminderte Aufnahme von Immunsuppressiva bei Diabetikern sein.

Eine sorgfältige Bewertung von Komorbiditäten ist nicht nur für eine angepasste Therapie nach Transplantation von Bedeutung, sondern auch vor der Transplantation entscheidend für den shared-decision-making Prozess und weiteren Behandlungsplan im Arzt-Patienten-Kontakt. Insbesondere mit der Fragestellung, ob ein individueller Transplantatempfänger mit bestimmten Vorerkrankungen von einer Nierentransplantation profitiert. Die Identifikation relevanter Einflussfaktoren wie KHK auf das Patientenüberleben sowie pAVK und chronische Herzinsuffizienz auf das Transplantatüberleben, sind besonders nützlich für Kliniker, die über grenzwertige Organe entscheiden. Diese können noch eine annehmbare Option im Rahmen eines

functional match für junge vorerkrankte Patienten darstellen, da sie ähnliche Lebenserwartungen zeigen wie ältere Patienten ohne Komorbiditäten (30).

Die Umsetzung der Ergebnisse unserer Studien könnten dazu beitragen Organallokationsalgorithmen und Scoring Systeme zu verbessern. Die Allokation in Europa bestehend aus ETKAS und ESP könnte hierbei zu dichotom allein auf Alter fokussiert sein. Auch wenn wir schon jetzt bessere Überlebensraten beobachteten als die amerikanische Vergleichskohorte, liegt das vermutlich eher an besserer und kontinuierlicherer Nachsorge und Immunsuppression als an angepasster Zuteilung. Gleiches gilt für die Raten verworfener Organe, die zwar signifikant niedriger sind als in den USA, aber dennoch Verbesserungspotential bieten. Ursachen für die erhöhten discard rates in den USA mögen auch die Zertifizierung der Zentren nach dem 1-Jahres Patienten- und Transplantatüberleben sein. Dadurch sind die Zentren möglicherweise eher abgeneigt, Hochrisikoorgane mit schlechteren Überlebensraten zu transplantieren.

Wenn Organe anhand von Spenderfaktoren mittels des KDPI bewertet werden und Transplantatempfänger anhand von Empfängerfaktoren inklusive Komorbiditäten, sollte es möglich sein, die Zahl der vorhandenen Nieren optimal auszunutzen. In den USA werden die aussichtsreichsten Empfänger schon jetzt mit dem EPTS Score bewertet, dieser enthält allerdings bis dato keine KHK. KHK ist aber ein Faktor, der sich in unserer Analyse als relevanter Risikofaktor für Patientenüberleben insbesondere bei älteren Empfängern darstellte und daher in der Evaluation Beachtung finden sollte (30). Ziel sollte es sein, dem Organmangel durch optimale Organallokation im Sinne eines best functional match zu begegnen, sodass sowohl Tod mit funktionierendem Transplantat als auch Transplantatversagen verringert wird und insgesamt der Nutzen vorhandener auch grenzwertiger Organe maximiert wird.

Wir konnten in unserer Studie den LKDPI in einer europäischen Kohorte anwenden und erstmals extern validieren. Auch fand sich – wie von den Entwicklern des LKDPI vorgesehen - eine Vergleichbarkeit des Transplantatüberlebens von Nieren nach Lebendspenden und post mortem Spenden mit korrespondierenden LKDPI/KDPI. Wie erwartet fand sich bei den Empfängern von Lebendspenden ein signifikant besseres Transplantatüberleben, verglichen mit Empfängern von post mortem Spenden in unserer Kohorte. Im Gegensatz zum KDPI zeigte der LKDPI in unserer Analyse zunächst keinen unabhängigen Einfluss auf das Transplantatüberleben, erst nach Adjustierung des Modells durch Ausschluss möglicher Confounder, wie Komorbiditäten, bestätigte sich der LKDPI als unabhängiger Risikofaktor für ein Transplantatversagen (zensiert

für Tod). Der LKDPI zeigte jedoch auch in unserer Studie nur eine moderate Diskriminierung (AUC 0,55). Eine Ursache vermutet Massie et al. (27) in der unterschiedlichen Organqualität zwischen Lebend- und verstorbenen Spendern. Die Organqualität bei post mortem Spenden variiert sehr stark, aufgrund unterschiedlicher und teils zahlreicher Komorbiditäten der Spender. Die eingeschränkte Vorhersagekraft des LKDPI spiegelt außerdem die nicht zu vernachlässigende Bedeutung von Empfängerfaktoren wider, die großen Einfluss auf Patienten- und Transplantatüberleben haben (27). In unserer Studie gab es die Tendenz zu einer höheren Spezifität und Sensitivität des LKDPI in höheren Bereichen. Somit könnte eine dichotome Betrachtung der Variable (LKDPI $\geq 33\%$ bzw. $< 33\%$) in künftigen Studien einen besseren prognostischen Wert haben. In unserer Studie bestätigte sich ebenfalls der LKDPI $\geq 33\%$ ähnlich zum KDPI $> 85\%$ als starker Risikofaktor für ein Transplantatversagen. Wir konnten zeigen, dass der LKDPI es gestattet, Patienten in Risikogruppen für ein Transplantatversagen einzuordnen und eine Vergleichbarkeit mit dem KDPI für korrespondierende Wertebereiche ermöglicht. Unsere Validierung zeigte ähnliche Ergebnisse wie die amerikanische Kohorte und bestätigt die Vergleichbarkeit. Auch wenn der LKDPI nur eine begrenzte Aussagekraft für den individuellen Patienten hat, ist er ein nützliches Werkzeug, um die Qualität von Lebendspenden untereinander und mit post mortem Nierenspenden zu vergleichen. Der LKDPI bietet die Möglichkeit, die Spenderqualität in verschiedenen Kohorten zu vergleichen (Zentrumsvergleiche, Ländervergleiche, Vergleiche von Studienkohorten) und ermöglicht eine Spenderqualität-adjustierte Auswertung von Daten.

4.1 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend konnten wir in unseren Studien den KDPI und den LKDPI als nützliche Instrumente bei der Bewertung von postmortalen und Lebendspendern in einer europäischen Kohorte validieren. Insbesondere konnten wir die Vergleichbarkeit von LKDPI und KDPI zur Risikostratifizierung des Outcomes nach Nierentransplantation bestätigen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass auch marginale Nieren (KDPI $> 85\%$) bei guter funktioneller Übereinstimmung mit dem Empfänger gute Langzeitergebnisse hinsichtlich des Transplantatüberlebens aufweisen. Wir konnten ebenfalls in einer detaillierten Analyse den Einfluss von prätransplant bestehenden Komorbiditäten von Empfängern quantifizieren. Diese Ergebnisse könnten dazu beitragen, die Evaluation von Transplantationskandidaten zu verbessern, eine individualisierte Transplantationsnachsorge für Risikogruppen zu ermöglichen und Vorhersagealgorithmen sowie Allokationssysteme zu verfeinern.

5 Literaturverzeichnis

1. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
2. Knoll GA. Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(12):2040-4.
3. Organtransplantation DS. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2017 2017 [Available from: https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2017_web_01.pdf].
4. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambuhl PM, Andrusev AM, Fuster EA, Arribas Monzon FE, Asberg A, Barbullushi M, Bonthuis M, Caskey FJ, Castro de la Nuez P, Cernevskis H, des Grottes JM, Garneata L, Golan E, Hemmeler MH, Ioannou K, Jarraya F, Kolesnyk M, Komissarov K, Lassalle M, Macario F, Mahillo-Duran B, Martin de Francisco AL, Palsson R, Pechter U, Resic H, Rutkowski B, Santiuste de Pablos C, Seyahi N, Simic Ogrizovic S, Slon Roblero MF, Spustova V, Stojceva-Taneva O, Traynor J, Massy ZA, Jager KJ. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clinical kidney journal*. 2018;11(1):108-22.
5. Langer RM, Cohen B, Rahmel A. History of eurotransplant. *Transplantation proceedings*. 2012;44(7):2130-1.
6. Persijn GG. Allocation of organs, particularly kidneys, within Eurotransplant. *Human immunology*. 2006;67(6):419-23.
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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(1):50-7.
8. 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.
9. OPTN/UNOS. A Guide to Calculating the Kidney Donor Profile Index (KDPI) [Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guide_to_Calculating_Interpreting_KDPI.pdf].
10. OPTN/UNOS. A Guide to Calculating and Interpreting the Estimated Post-Transplant Survival (EPTS) Score Used in the Kidney Allocation System (KAS) 2014 [Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/contentdocuments/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf].
11. Lee JH, Park WY, Kim YS, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, Jin K, Han S, Chung BH. Clinical significance of the Kidney Donor Profile Index in deceased donors for prediction of post-transplant clinical outcomes: A multicenter cohort study. *PloS one*. 2018;13(10):e0205011.
12. Calvillo-Arbizu J, Perez-Valdivia MA, Gentil-Govantes MA, Castro-de-la-Nuez P, Mazuecos-Blanca A, Rodriguez-Benot A, Gracia-Guindo MC, Borrego-Utiel F, Cabello-Diaz M, Bedoya-Perez R, Alonso-Gil M, Salgueira-Lazo M, Roa-Romero LM. Does the Kidney Donor Profile Index (KDPI) predict graft and patient survival in a Spanish population? *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2018.
13. Lee AP, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(8):1285-90.
14. Philipse E, Lee APK, Bracke B, Hartman V, Chapelle T, Roeyen G, de Greef K, Ysebaert DK, van Beeumen G, Couttenye MM, Van Craenenbroeck AH, Hellemans R, Bosmans JL, Abramowicz D. Does Kidney Donor Risk Index implementation lead to the transplantation of more and higher-quality donor kidneys? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(11):1934-8.
15. Massie AB, Luo X, Chow EK, Alejo JL, Desai NM, Segev DL. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(10):2310-6.
16. 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). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(7):2202-7.

17. Chopra B, Sureshkumar KK. Kidney transplantation in older recipients: Preemptive high KDPI kidney vs lower KDPI kidney after varying dialysis vintage. *World journal of transplantation*. 2018;8(4):102-9.
18. Jay CL, Washburn K, Dean PG, Helmick RA, Pugh JA, Stegall MD. Survival Benefit in Older Patients Associated With Earlier Transplant With High KDPI Kidneys. *Transplantation*. 2017;101(4):867-72.
19. Forbes RC, Feurer ID, LaNeve D, Concepcion BP, Gamble C, Rega SA, Pinson CW, Shaffer D. Increasing kidney donor profile index sequence does not adversely affect medium-term health-related quality of life after kidney transplantation. *Clinical transplantation*. 2018;32(4):e13212.
20. Bae S, Massie AB, Thomas AG, Bahn G, Luo X, Jackson KR, Ottmann SE, Brennan DC, Desai NM, Coresh J, Segev DL, Garonzik Wang JM. Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor-recipient combination. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018.
21. Bui K, Kilambi V, Rodrigue JR, Mehrotra S. Patient Functional Status at Transplant and Its Impact on Posttransplant Survival of Adult Deceased-Donor Kidney Recipients. *Transplantation*. 2018.
22. Pelletier RP, Pesavento TE, Rajab A, Henry ML. High mortality in diabetic recipients of high KDPI deceased donor kidneys. *Clinical transplantation*. 2016;30(8):940-5.
23. Lehner LJ, Kleinstaub A, Halleck F, Khadzhyrov D, Schrezenmeier E, Duerr M, 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;33(8):1465-72.
24. Rehse G, Halleck F, Khadzhyrov D, Lehner LJ, Kleinstaub A, Staack A, Duerr M, Budde K, Staack O. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018.
25. 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15 Suppl 2:1-34.
26. OPTN/UNOS. Internetseite des Organ Procurement and Transplantation Network der USA [Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/resources/allocationcalculators.asp?inde14x=82>].
27. Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, King EA, Bowring MG, Segev DL. A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(7):2077-84.
28. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*. 2000;56(2):337-44.
29. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, Liefeldt L, Kahl A, Reinke P, Pratschke J, Rudolph B, Schmidt D, Salama A, Schonemann C. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation*. 2009;87(10):1505-13.
30. Kleinstaub A, Halleck F, Khadzhyrov D, Staack A, Lehner L, Duerr M, Glander P, Schmidt D, Budde K, Staack O. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation proceedings*. 2018;50(10):3232-41.
31. Gupta A, Chen G, Kaplan B. KDPI and donor selection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(11):2444-5.
32. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e000091.
33. Borda B, Szederkenyi E, Lengyel C, Varkonyi T, Hodi Z, Kemeny E, Szabo V, Lazar G. [Frequency of T-cell mediated rejection in new-onset diabetes after kidney transplantation]. *Orvosi hetilap*. 2015;156(19):785-9.
34. Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clinical and experimental nephrology*. 2005;9(2):164-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Jansen (geb. Kleinsteuber), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Vorhersage des Outcomes nach Nierentransplantation anhand von Spender- und Empfängerfaktoren“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Anna Jansen (geb. Kleinsteuber) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhynov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, Glander P, Schmidt D, Budde K, Staeck O.

Transplant Proc. 2018 Dec;50(10):3232-3241.Epub 2018 Sep 7.

Ich habe alle medizinisch relevanten Befunde der 987 untersuchten Patienten in den Patientenakten der Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin Campus Charité Mitte sowie der Donordatenbank von Eurotransplant detailliert studiert und die Empfänger- und Spendercharakteristika (Komorbiditäten, Immunsuppression, Todesursache, HCV Status etc.) in den pseudonymisierten Patientenstamm eingetragen. Ich habe selbstständig die Syntax zur Erhebung des KDRI, KDPI und EPTS bei SPSS erstellt und eine umfassende Analyse der Spender- und Empfängerfaktoren inklusive Komorbiditäten durchgeführt (Tabelle 1). Aus meiner statistischen Auswertung stammen ebenfalls die Kaplan-Meier-Analysen für Gesamtüberleben und Transplantatversagen abhängig von Komorbiditäten (Abbildung 1 und 2) sowie uni- und multivariate Cox Regressionsanalysen für die einzelnen Komorbiditäten und KDPI mit den Endpunkten Tod, Transplantatversagen und immunologischem Outcome (Tabelle 2 und 3). Es fanden regelmäßige Treffen statt zwischen O.S und A.J. zur Besprechung der Ergebnisse und ggf. Anpassung der Variablen. Das Manuskript zur Publikation wurde eigenhändig von mir verfasst und durch die anderen Autoren Korrektur gelesen und bearbeitet.

Publikation 2: Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. Lehner LJ, Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhynov D, Schrezenmeier E, Duerr M, Eckardt KU, Budde K, Staeck O.

Nephrol Dial Transplant. 2018 Aug 1;33(8):1465-1472.

Diese Publikation basiert zu einem großen Teil auf den von mir erhobenen Daten zu Nierentransplantatspendern und -empfängern in unserer Kohorte. Insbesondere Spenderfaktoren für den KDPI wurden aus meinem Datensatz entnommen. Ich habe die Syntax für den KDRI und den KDPI erstellt, die in dieser Publikation genutzt wurde. Ich war ebenfalls am finalen Prozess des Papers beteiligt und habe es Korrektur gelesen und überarbeitet.

Publikation 3: Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner LJ, Kleinsteuber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O.
Nephrol Dial Transplant. 2018 May 9.: [Epub ahead of print]

Auch diese Publikation nutzt zu einem Teil die von mir erhobenen Spender- und Empfängercharakteristiken von post mortem Nierenspendern der Charité, um sie Lebendspendern gegenüber zu stellen und mit amerikanischen Daten zu vergleichen. Außerdem wird die von mir erstellte Syntax zur Berechnung des KDRI und KDPI aus den gesammelten Spenderfaktoren mittels SPSS verwendet.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. Transplantation proceedings. 2018;50(10):3232-41.

Volltext verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.028>

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;33(8):1465-72.

Volltext verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy030>

Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2018.

Volltext verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

Lebenslauf Anna Jansen

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.

Publikationsliste

Originalarbeiten in Zeitschriften mit peer-review Verfahren

	Impact Factor (2017)
1. Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhyonov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, et al. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. <i>Transplantation proceedings</i> . 2018;50(10):3232-41.	0.806
2. Lehner LJ, Kleinsteuber A, Halleck F, Khadzhyonov D, Schrezenmeier E, Duerr M, et al. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. <i>Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> . 2018;33(8):1465-72.	4.602
3. Rehse G, Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner LJ, Kleinsteuber A, Staeck A, et al. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. <i>Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> . 2018.	4.602

Kongressbeiträge

4. Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Duerr M, Kleinsteuber A, Budde K, Staeck O. Impact of Pre-Existing Comorbidities on Long-Term Patient and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:489-.
5. Halleck F, Kleinsteuber A, Khadzhyonov D, Lehner L, Budde K, Staeck O. Age-independent influence of pre-transplant coronary artery disease and diabetes mellitus on patient survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016;100(7):S169-S.
6. Khadzhyonov D, Halleck F, Lehner L, Duerr M, Kleinsteuber A, Budde K, Staeck O. Pre-Transplant Coronary Artery Disease: An Underestimated Risk Factor for Post-Transplant Mortality? *American Journal of Transplantation*. 2016;16:571-2.
7. Khadzhyonov D, Halleck F, Lehner L, Duerr M, Kleinsteuber A, Schmidt D, Budde K, Staeck O. Factors Associated with Acute Rejections in Kidney Transplant Recipients: Time for HLA-DR Matching in Elderly Recipients? *American Journal of Transplantation*. 2016;16:221-.
8. Staeck O, Halleck F, Kleinsteuber A, Lehner L, Budde K, Khadzhyonov D. Impact of pre-existing diabetes mellitus on the immunologic outcome after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016;100(7):S101-S.
9. Staeck O, Khadzhyonov D, Kleinsteuber A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F. Evaluation of Scoring Systems Predicting Patient Survival at Time of Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:219-20.
10. Staeck O, Khadzhyonov D, Lehner L, Kleinsteuber A, Duerr M, Schrezenmeier E, Budde K, Halleck F. Acute Rejections and Incidence of De Novo DSA Depend on Donor Factors and Deceased Donor Kidney Associated Risk Assessed by the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *American Journal of Transplantation*. 2016;16:561-.
11. Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Duerr M, Kleinsteuber A, Budde K, Staeck O. Pre-Existing Chronic Heart Failure in Kidney Transplantation: An Underestimated Risk Factor for Graft Loss? *American Journal of Transplantation*. 2016;16:573-.

12. Halleck F, Khadzhynov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Duerr M, Kleinstauber A, Budde K, Staeck O. Pre-Existing Diabetes Mellitus Type 2 and Insufficiently Controlled Post-Transplant HbA1c in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:579-.
13. Lehner L, Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhynov D, Duerr M, Budde K, Staeck O. KDPI Outcomes and Discard Rates - The Contradiction of the US and European Approach. *American Journal of Transplantation*. 2016;16:621-2.
14. Lehner LJ, Kleinstauber A, Khadzhynov D, Halleck F, Schrezenmeier E, Duerr M, Budde K, Staeck O. KDPI DEPENDENT OUTCOMES AND DISCARD RATES - A COMPARISON OF EUROPEAN AND US RESULTS. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:7-.
15. Halleck F, Khadzhynov D, Lehner L, Durr M, Schrezenmeier E, Kleinstauber A, Budde K, Staeck O. IMPACT OF PRE-EXISTING CHRONIC HEART FAILURE ON PATIENT SURVIVAL, GRAFT FUNCTION AND IMMUNOLOGIC OUTCOME IN KIDNEY TRANSPLANTATION. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:321-.
16. Khadzhynov D, Halleck F, Lehner L, Duerr M, Kleinstauber A, Budde K, Staeck O. POST-TRANSPLANT SURVIVAL OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IS SIGNIFICANTLY IMPAIRED BY PRE-TRANSPLANT CORONARY ARTERY DISEASE. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:318-.
17. Kleinstauber A, Khadzhynov D, Lehner L, Duerr M, Halleck F, Budde K, Staeck O. HOW DO PRE-EXISTING COMORBIDITIES INFLUENCE LONG-TERM PATIENT AND GRAFT SURVIVAL AND THE IMMUNOLOGIC OUTCOME IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS? - AN EVALUATION OF COMORBID CONDITIONS. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:321-2.
18. Staeck A, Khadzhynov D, Lachmann N, Kleinstauber A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F, Staeck O. INFLUENCE OF PRETRANSPLANT CLASS I AND II NON-DONOR-SPECIFIC ANTI-HLA IMMUNIZATION ON IMMUNOLOGIC OUTCOME AND GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:315-.
19. Staeck O, Khadzhynov D, Kleinstauber A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F. IMMUNOLOGIC OUTCOME AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION DEPENDS ON DONOR FACTORS AND DECEASED DONOR KIDNEY ASSOCIATED RISK ASSESSED BY THE KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:37-.
20. Staeck O, Khadzhynov D, Kleinstauber A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F. PREDICTING PATIENT SURVIVAL AT TIME OF KIDNEY TRANSPLANTATION. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:313-4.
21. Halleck F, Khadzhynov D, Kleinstauber A, Schrezenmeier E, Lehner L, Durr M, Budde K, Staeck O. IMPACT OF PRE-EXISTING DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND POST-TRANSPLANT HBA1C IN KIDNEY TRANSPLANTATION. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:1572-.
22. Khadzhynov D, Halleck F, Lehner LJ, Duerr M, Kleinstauber A, Schmidt D, Budde K, Staeck O. FACTORS ASSOCIATED WITH ACUTE REJECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: TIME FOR HLA-DR MATCHING IN ELDERLY RECIPIENTS? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31:325-.
23. Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhynov D, Staeck A, Lehner L, Duerr M, Schmidt D, Budde K, Staeck O. Influence of pre-transplant comorbidities on long-term outcomes after kidney transplantation. *DGFN*. 2016.
24. Staeck O, Halleck F, Kleinstauber A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Khadzhynov D. The influence of donor-factors and the deceased donor kidney associated risk assessed by the Kidney Donor Profile Index (KDPI) on the immunologic outcome after kidney transplantation. *DGFN*. 2016.
25. Staeck O, Kleinstauber A, Khadzhynov D, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F. Estimating life expectancy in kidney transplant recipients at time of transplantation *DGFN*. 2016.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Budde, meinem Doktorvater, der mir diese Arbeit in der Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin ermöglicht und mir so einen Zugang zum eigenständigen wissenschaftlichen Arbeiten eröffnet hat.

Mein außerordentlicher Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. med. Oliver Staeck, der diese Dissertation geduldig betreut hat, meine Arbeit mit konstruktiver Kritik verbessert hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne seine fachliche Kompetenz, mehrfache Durchsicht der Arbeit sowie seine fundierten Anmerkungen, wäre ich an einigen Problemen dieser Promotionsschrift gescheitert.

Für ihre umfangreiche Einführung in die Statistik und das statistische Arbeiten mit R-Studio danke ich Frau Petra Glander.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann Hendrikus Jansen für seine liebevolle Unterstützung und sein Verständnis während der Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Danken möchte ich ebenfalls meinen Eltern, dafür dass sie mich stets unterstützt und mir dieses Studium finanziell ermöglicht haben.

Mein Dank gilt auch meinen Freunden für ihre konstante Motivation und ihren unerschütterlichen Glauben an die Vollendung dieser Arbeit.