

DISSERTATION

Retrospektive Überlebenszeitanalyse von
nierentransplantierten oder gelisteten Patient*innen im
Eurotransplant Senior Programm über 20 Jahre

Retrospective survival analysis of kidney transplanted or
listed patients in the Eurotransplant Senior Program over 20
years

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Vivien Greese

Erstbetreuung: Priv. - Doz. Dr. med. Fabian Halleck

Datum der Promotion: 28.02.2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Naik MG, Greese V, Eckardt K-U, Frei U, Glander P, Liefeldt L, Pigorsch M, Schaeffner E, Budde K, Halleck F. Survival Comparison of Waitlisted and Renal Transplanted Patients in the European Senior Programme [abstract]. Am J Transplant. 2022; 22 (suppl 3).

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Budde K, Halleck F. The Patient's wish is a major reason for removal from the European Senior Programme waiting list [abstract]. ESOT. 2023.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Choi M, Liefeldt L, Öllinger R, Friedersdorff F, Budde K, Halleck F. No survival benefit in kidney transplant recipients in the European Senior Program [abstract]. ESOT. 2023.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Choi M, Liefeldt L, Öllinger R, Friedersdorff F, Halleck F, Budde K. Kein Überlebensvorteil im European Senior Programme [abstract]. DTG. 2023.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Choi M, Liefeldt L, Halleck F, Budde K, Avaniadi PD. Gründe für eine permanente Entfernung von der Warteliste im European Senior Programme [abstract]. DTG. 2023.

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	2
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRAKT)	10
ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRACT)	12
1 EINLEITUNG	13
1.1 Chronische Nierenerkrankung.....	13
1.1.1 Definition & Klassifikation.....	13
1.1.2 Epidemiologie.....	14
1.1.3 Ursachen.....	14
1.1.4 Komplikationen & Konsequenzen der chronischen Nierenerkrankung	14
1.2 Nierenersatzverfahren.....	15
1.2.1 Dialyse	16
1.2.2 Nierentransplantation	17
1.3 Nierentransplantation bei Eurotransplant.....	20
1.3.1 Eurotransplant Senior Programm.....	24
1.4 Fragestellung & Hypothesen	24
2 METHODEN	26
2.1 Patient*innenkollektiv	26
2.2 Kohorteneinteilung	27
2.3 Datenerhebung.....	28
2.3.1 TBase.....	28
2.3.2 ENIS	28
2.3.3 SAP & Archiv.....	29
2.3.4 Nachverfolgung der Patient*innen	29

2.3.5	Ethikantrag & datenschutzrechtliche Grundlagen	29
2.4	Warteliste & Transplantabilität.....	30
2.5	Statistische Methodik	30
2.5.1	Landmarkanalysen & Immortal Time Bias	31
3	ERGEBNISSE.....	36
3.1	Deskriptive Datenauswertung der Studienpopulation	36
3.1.1	Alter bei der 1. Dialyse & 1. T – Listung in Relation zum 65. Geburtstag	38
3.1.2	Gründe für Abmeldungen von der Warteliste.....	41
3.2	Eigenschaften der Transplantierten	41
3.2.1	Wartezeit der Transplantierten.....	44
3.3	Eigenschaften der Spender*innen.....	46
3.4	Überlebenszeitanalyse – Landmarkanalyse.....	46
3.4.1	Primäre Überlebenszeitanalyse	48
3.4.2	Sensitivitätsanalyse.....	51
3.4.3	Subgruppenanalyse	55
4	DISKUSSION.....	61
4.1	NTX und Dialyse im ESP	61
4.2	Vergleich der Überlebenszeiten zwischen NTX und Dialyse im ESP	62
4.3	Lebensqualität nach NTX	69
4.4	Statistische Auswertungen	70
4.5	Stärken & Limitationen	74
4.6	Ausblick	75
	QUELLENVERZEICHNIS.....	77
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	87
	LEBENS LAUF	88
	PUBLIKATIONS LISTE	90
	DANKSAGUNG	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Darstellung des Immortal Time Bias bei Überlebenszeitanalysen am Beispiel der Aufteilung in die Gruppen „Transplantation“ und „Dialyse“.	32
Abbildung 2 - Darstellung der Aufteilung der Kohorten mithilfe der Landmarkanalyse am Beispiel der Landmark nach sechs Monaten.	33
Abbildung 3 - Darstellung der Aufteilung der Kohorten (inklusive In- und Exklusionskriterien) anhand von Individualbeispielen mithilfe der Landmarkanalyse am Beispiel der Landmark nach sechs Monaten.	34
Abbildung 4 - Flussdiagramm der Abfolge der statistischen Analysen.	35
Abbildung 5 - Flussdiagramm des analysierten Patient*innenkollektivs.	37
Abbildung 6 - Alter in Jahren aller Patient*innen bei erstem dauerhaften Dialysebeginn.	40
Abbildung 7 - Alter in Jahren aller Patient*innen bei der ersten Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité (Standorte: CCM und CVK).	40
Abbildung 8 - Wartezeit in Jahren ab der ersten Dialyse bis zur Nierentransplantation.	45
Abbildung 9 - Wartezeit in Jahren zwischen der ersten T-Listung im ETKAS oder ESP und Nierentransplantation in Jahren.	45
Abbildung 10 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 6 – Kohorte.	48
Abbildung 11 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 12 – Kohorte.	49
Abbildung 12 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 18 – Kohorte.	50
Abbildung 13 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 24 – Kohorte.	51
Abbildung 14 – Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 6 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand.	52
Abbildung 15 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 12 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand.	53
Abbildung 16 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 18 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand.	54

Abbildung 17 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 24 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand.	55
Abbildung 18 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der Landmark 6 (6 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 69 Jahren lag.	57
Abbildung 19 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der LM 12 (12 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 70 Jahren lag. ..	58
Abbildung 20 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der Landmark 18 (18 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 70 Jahren lag.	59
Abbildung 21 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der Landmark 24 (24 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 70 Jahren lag.	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Statusmeldungen auf der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Rahmen der Vorgaben des Eurotransplant Manual – Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP) (48, 60).....	23
Tabelle 2 - Deskriptive Statistik der Gesamtpopulation.....	39
Tabelle 3 - Abmeldungsgründe von der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité (Standorte CCM und CVK).	41
Tabelle 4 - Deskriptive Darstellung der Eigenschaften der Transplantierten.	43
Tabelle 5 - Deskriptive Darstellung der Eigenschaften der Nierenspender*innen.....	46
Tabelle 6 - Übersicht der Ergebnisse der primären Überlebenszeitanalysen, der Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen.....	47
Tabelle 7 - Übersicht der Altersmediane (anhand derer die Kohorten in der Subgruppenanalyse eingeteilt werden) der Landmarkkohorten mit erster T-Listung nach dem 65. Geburtstag.....	56

Abkürzungsverzeichnis

APD	Automatisierte Peritonealdialyse
BMI	Body Mass Index
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CCM	Charité Campus Mitte
CCPD	Continuous Cycler Peritoneal Dialysis
CKD	Chronic Kidney Disease
CVK	Charité Virchow - Klinikum
DBD	Donation after brain death
DGF	Delayed Graft Function
ECD	Expanded criteria donor
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ENIS	Eurotransplant Network Information System
ESP	Eurotransplant Senior Programm
ESRD	End-stage renal disease
ET	Eurotransplant
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
IgA - Nephropathie	Immunglobulin-A-Nephropathie
IQR	Interquartilrange
ITB	Immortal Time Bias
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LM	Landmark
MM	Mismatch
NIPD	Nächtlich intermittierende Peritonealdialyse
NTX	Nierentransplantation
PD	Peritonealdialyse
PNF	Primäre Nichtfunktion
PRA	Panel – reaktive Antikörper
SCD	Standard criteria donor

T-Listung

Aktive Listung (transplantabel) zur Nierentransplantation

TPV

Transplantatversagen

WTL

Warteliste

Deutsche Zusammenfassung (Abstrakt)

Hintergrund: Im Jahr 1999 wurde das Eurotransplant Senior Programm (ESP) etabliert. Hierbei werden Nierentransplantate (≥ 65 Jahre) an Empfänger*innen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren vermittelt. Im Jahr 2019 hatte das ESP sein 20-jähriges Bestehen. Wir haben für diesen Zeitraum die Überlebenszeiten von Patient*innen, die im ESP transplantiert wurden mit den Zeiten von Dialysepatient*innen auf der Warteliste des ESP verglichen.

Methoden: Eingeschlossen wurden alle Patient*innen ≥ 65 Jahre, die vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2019 am Charité Campus Mitte und am Charité Campus Virchow-Klinikum mindestens einmal aktiv auf der Warteliste des ESP standen und für ihre erste postmortale Nierenspende gelistet waren. Die Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Der Startpunkt war die erste aktive Listung im ESP oder der 65. Geburtstag bei Patient*innen mit einem Wechsel aus der ETKAS-Allokation in das ESP. Die Überlebenszeitanalysen wurden als Landmarkanalysen mit Landmarks (LM) nach 6, 12, 18 und 24 Monaten durchgeführt. Zum Zeitpunkt der LM wurden die Kohorten in die Gruppen Nierentransplantation (NTX) und Warteliste (WTL) eingeteilt. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um ausschließlich Patient*innen zu analysieren, deren erste Listung nach dem 65. Lebensjahr erfolgte. Darüber hinaus wurde dieses gesonderte Kollektiv anhand des Altersmedians stratifiziert und erneut untersucht.

Ergebnisse: Die Gesamtkohorte umfasste 783 Patient*innen (58,6% erhielten eine NTX, 61,2% männlich), wovon lediglich 7 Patient*innen kein vollständiges Follow Up aufwiesen. Die Kohorten der LM 6, 12, 18, 24 inkludierten je 732, 683, 641, 585 Patient*innen. Keine der durchgeführten Landmarkanalysen zeigte einen Überlebensvorteil für die NTX- oder WTL-Gruppe. Das 5-Jahres-Überleben in den altersunabhängigen Analysen entsprach bei LM6 73,1% (NTX) vs. 72% (WTL), bei LM12 74,4% (NTX) vs. 75,2% (WTL), bei LM18 77,5% (NTX) vs. 77,4% (WTL), bei LM24 80,7% (NTX) vs. 80,0% (WTL).

Schlussfolgerung: Diese Studie gehört zu den ersten, die beschreiben, dass es keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit zwischen dialysierten und nierentransplantierten Patient*innen im ESP gibt. Zugleich ist sie eine der ersten, die

die Landmarkanalyse für die Auswertung von Überlebenszeiten im ESP verwendet. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Nierentransplantation bei älteren Patient*innen sorgfältig diskutiert werden muss. Faktoren wie Komorbiditäten, Medikation, Veränderung der Lebensqualität oder die Dauer der Dialyse wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt, sollten jedoch weiteren Studien in die Betrachtung eingeschlossen werden.

Englische Zusammenfassung (Abstract)

Background: The Eurotransplant Senior Program (ESP) was established in 1999. It provides kidney transplants (≥ 65 years) to recipients with an age of ≥ 65 years. In 2019, the ESP celebrated its 20th anniversary. For this period, we compared the survival times of patients transplanted in the ESP with those of dialysis patients on the ESP waiting list.

Methods: All patients ≥ 65 years of age who were actively on the waiting list of the ESP at least once from 01.01.1999 to 31.12.2019 at Charité Campus Mitte and Charité Campus Virchow Klinikum and were listed for their first post-mortem kidney donation were included. Survival time analyses were performed using the Kaplan-Meier method. The starting point was the first active listing in the ESP or the 65th birthday if transferring from the ETKAS allocation to the ESP. Survival analyses were conducted as landmark analyses with landmarks (LM) at 6, 12, 18 and 24 months. At the time of the LM, cohorts were divided into kidney transplantation (NTX) and waiting list (WTL). Sensitivity analyses were performed to analyze only patients whose first listing was after the age of 65. In addition, this separate population was stratified by median age and re-examined.

Results: The total cohort included 783 patients (58.6% NTX, 61.2% male), of which 7 patients were lost to follow-up. The LM 6, 12, 18, 24 cohorts included 732, 683, 641, 585 patients, respectively. None of the landmark analyses showed a survival advantage for the NTX or WTL group. The 5-year survival in the age-independent analyses was 73.1% (NTX) vs. 72% (WTL) in LM6, 74.4% (NTX) vs. 75.2% (WTL) in LM12, 77.5% (NTX) vs. 77.4% (WTL) in LM18, 80.7% (NTX) vs. 80.0% (WTL) in LM24.

Conclusion: This study is one of the first to describe that there is no significant difference in survival time between dialyzed and kidney transplanted patients in the ESP. It is also one of the first to use landmark analysis to evaluate survival times in the ESP. Our results show that kidney transplantation in older patients needs to be carefully discussed. Factors such as comorbidities, medication, changes in quality of life or duration of dialysis were not taken into account in this study, but should be included in further studies.

1 Einleitung

1.1 Chronische Nierenerkrankung

1.1.1 Definition & Klassifikation

Die chronische Nierenerkrankung, auch chronic kidney disease (CKD), hat sich zu einem Thema von großer Relevanz für die globale Gesundheit entwickelt. So wurde die CKD am zweiten Welt-Nieren-Tag im Jahr 2007 mit den Worten „common, harmful and treatable“ (1) auf Deutsch als verbreitet, schädlich und behandelbar deklariert (Übersetzung durch die Autorin der vorliegenden Arbeit). Es wurde dazu aufgerufen, diese Erkrankung verstärkt in die globale und öffentliche Gesundheitspolitik zu integrieren und ihr somit mehr Aufmerksamkeit zu schenken (1). Der weiterhin bestehende Einfluss der CKD auf die globale Gesundheit (2) wird nicht zuletzt dadurch deutlich, dass Nierenerkrankungen im Jahr 2019 auf Platz 10 der weltweit häufigsten Todesursachen vertreten waren (3). Die CKD wird als eine Anomalie der Nierenfunktion und -struktur definiert, die sich über eine Dauer von mehr als drei Monaten präsentiert und auf die Gesundheit auswirkt (4). Als Marker für diese beschriebene Nierenschädigung gelten die Albuminurie, Anomalien des Urinsedimentes, Elektrolytstörungen, andere Anomalien aufgrund tubulärer Störungen, histologische Anomalien oder strukturelle Anomalien (durch Bildgebung detektiert). Zur Einschätzung der Nierenfunktion wird die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) genutzt (4). Sie errechnet sich aus dem Produkt des mittleren effektiven Filtrationsdrucks P_{eff} und des Ultrafiltrationskoeffizienten K_f (Filtrationsfläche F x Wasserdurchlässigkeit k des glomerulären Filters) (5). Bei physiologischer Nierenfunktion beträgt die GFR 85 – 135 ml/min/1,73m² Körperfläche (6). Ab einem Alter von 30 Jahren sinkt die GFR um 1ml/min/1,73m² pro Jahr (7). Die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert eine GFR von < 60 ml/min/1,73m² als verringerte GFR. (4). Im klinischen Alltag findet oft die sogenannte eGFR (estimated GFR, auf Deutsch geschätzte GFR, Übersetzung durch die Autorin) Anwendung. Die Schätzung der GFR kann mittels unterschiedlicher Berechnungen erfolgen. Häufig werden die Formeln der Modification of Diet in Renal Disease Study (bekannt als MDRD Formel) und die CKD Epidemiology Collaboration (bekannt als CKD-EPI-Formel) genutzt (4, 8, 9).

Die CKD wird von der KDIGO anhand der Ursache für die Erkrankung, der GFR und der Albuminurie klassifiziert (4). Anhand dieser Kriterien erfolgt eine Einteilung in die Stadien G1, G2, G3a, G3b, G4 und G5. Ab dem Stadium G5 spricht man von einer terminalen Niereninsuffizienz (4, 10).

1.1.2 Epidemiologie

Die chronische Nierenkrankheit hat eine hohe weltweite Prävalenz von 13,4% (Stadien 1 – 5), wobei 10,6% aller Erkrankten das Stadium 3 aufweisen (11). Bei schätzungsweise jedem achten Menschen weltweit ist diese Erkrankung somit in einem der fünf Stadien nachweisbar.

In Deutschland liegt die Prävalenz renaler Schädigungen bei den 18- bis 79-Jährigen, die eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder eine Albuminurie von ≥ 30 mg/l aufweisen, bei 12,7% (12). Diese Daten wurden im Rahmen der DEGS1 „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ erhoben (13). Ebenso wurde in dieser Studie festgestellt, dass bei circa 75% der Studienteilnehmer*innen mit eingeschränkter eGFR von < 60 ml/min/1,73m², dies zuvor nicht bekannt war (12). Bezüglich der Geschlechterverteilung kann davon ausgegangen werden, dass Frauen häufiger von der CKD betroffen sind als Männer (13).

1.1.3 Ursachen

In entwickelten Ländern wie Deutschland wird die chronische Nierenerkrankung mit Diabetes, hohem Alter, arteriellem Hypertonus, Übergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gesetzt (14). Die Hauptgründe für eine chronische Nierenerkrankung in den entwickelten und Entwicklungsländern sind Diabetes mellitus und Hypertonus (15). Erkrankungen, die am häufigsten zu einer CKD in Deutschland führen, sind laut der GCKD-Studie (German Chronic Kidney Disease) 2015 zu 23% vaskuläre hypertensive Nephropathien, 19% primäre Glomerulonephritiden, 15% diabetische Nephropathien, 8% Systemerkrankungen, 4% interstitielle Nephropathien, 4% hereditäre Nierenerkrankungen, 7% andere Erkrankungen und 20% der Ursachen sind unbekannt (16).

1.1.4 Komplikationen & Konsequenzen der chronischen Nierenerkrankung

Konsequenzen und Komplikationen, die aufgrund der CKD für die Gesundheit der Betroffenen entstehen, sind sowohl inkretorischer als auch exkretorischer Genese und betreffen alle Organsysteme. Je stärker die Nierenfunktion eingeschränkt ist, desto

gehäufiger treten Komplikationen auf (4). Zu ihnen gehören unter anderem eine normozytäre, normochrome Anämie, die vor allem auf einen Erythropoetinmangel zurückzuführen ist (17), Veränderungen des Knochenstoffwechsels, der Kalzium- und Phosphathomöostase oder Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (4). Hinzu kommt, dass eine CKD nicht nur durch einen arteriellen Hypertonus bedingt sein kann, sondern ihn auch hervorrufen kann (18, 19).

Die CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität der betroffenen Patient*innen. Die allgemeine sowie die kardiovaskuläre Mortalität bei Patient*innen mit einer CKD ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Bei einer CKD mit einer eGFR von 45 ml/min/1.73m² ist die kardiovaskuläre Mortalität verdoppelt, bei einer eGFR von 15 ml/min/1.73m² hingegen sogar verdreifacht (20). Auch das Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken ist bei Patient*innen mit einer verringerten eGFR erhöht (21). Die Kosten, die aufgrund der chronischen Nierenerkrankungen im Gesundheitswesen entstehen, gehören unter den chronischen Erkrankungen zu den höchsten (4).

1.2 Nierenersatzverfahren

Ein Prozent der Patient*innen, die unter einer chronischen Nierenerkrankung leiden, benötigen eine Nierenersatztherapie mittels Dialyse oder Transplantation (TX) (4). Weltweit ist diese Nierenersatztherapie in 78% eine Dialysetherapie und in 22% eine Nierentransplantation (NTX) (22). Im weltweiten Vergleich gibt es bedeutsame Unterschiede hinsichtlich der Nutzung beziehungsweise des Zuganges zu Nierenersatzverfahren (23). Über 90% der Nutzer*innen leben in Ländern mit mittlerem bis hohem oder hohem Einkommen (22). Im Jahr 2010 wurde davon ausgegangen, dass einem Anteil von circa 50% der Patient*innen, die eine Nierenersatztherapie benötigten, diese verwehrt blieb (22).

Die Vorbereitungen für eine Nierenersatztherapie sollten bei einer GFR von > 15 ml/min/1.73m² begonnen werden. Sofern eine Dialysetherapie geplant wird, zählt zu diesen Vorbereitungen auch ein geeigneter Dialysezugang. Grundsätzlich sollten diese Vorbereitungen getroffen werden bevor die Patient*innen wie im Folgenden beschrieben symptomatisch werden (24). Die KDIGO empfiehlt den Einsatz der Nierenersatztherapie sobald Zeichen eines Nierenversagens ersichtlich werden (wie zum Beispiel Serositis, Veränderungen des Säure-Basen- oder Elektrolyt-Haushaltes oder Juckreiz), die Kontrolle des Volumenstatus oder des Blutdruckes nicht mehr

möglich ist, der Ernährungszustand sich ohne Ansprechen auf diätetische Maßnahmen fortschreitend verschlechtert oder kognitive Beeinträchtigungen auftreten. Diese Komplikationen treten häufig bei einer GFR von 5-10 ml/min/1.73m² auf (4).

1.2.1 Dialyse

In Deutschland benötigen circa 80.000 Patient*innen eine Behandlung mittels Hämö- oder Peritonealdialyse aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz (12, 25). Die erste durchgeführte Hämodialyse (HD) fand im Jahr 1943 unter der Leitung von Dr. Willem Kolf in den Niederlanden statt (26). Die erste klinisch erfolgreiche Peritonealdialyse (PD) bei einem Patienten mit einer CKD wurde im Jahr 1959 durchgeführt (27). Schätzungen zu Folge nutzen weltweit 89% der dialysierten Patient*innen das Verfahren der Hämö- und 11% das der Peritonealdialyse (28). Zwischen der HD und PD gibt es keinen Unterschied hinsichtlich des Langzeitüberlebens (29-31). Die Dialyse selbst steigert jedoch das kardiovaskuläre Hospitalisierungs- und Mortalitätsrisiko der Betroffenen (32, 33). Die physikalischen Grundlagen für die PD und HD sind die Prinzipien der Diffusion, Osmose und Konvektion (34).

Die Hämodialyse ist ein extrakorporales Verfahren. Das arterielle Blut der Patient*innen gelangt über einen Gefäßzugang in den sogenannten Dialysator (35). Hier fließt es in Kapillaren oder Schläuchen im Gegenstrom zum Dialysat und wird von einer Dialysemembran umgeben (35). Durch diese Dialysemembran hindurch diffundieren die zu entfernenden Stoffe aufgrund des Diffusionsgradienten aus dem Blut in das Dialysat (34). Das dialysierte Blut wird nach diesem Vorgang mithilfe des venösen Schlauchsystems des Dialysegerätes zurück zu den Patient*innen geleitet (36). Die Dauer der einzelnen Dialysebehandlung richtet sich unter anderem nach dem Körpergewicht beziehungsweise dem Volumenstatus der Patient*innen. Um eine Balance zwischen optimaler Dialyседosis und Alltagskompatibilität für die Patient*innen zu erreichen, wird die Dialyse häufig über eine Dauer von mindestens vier bis fünf Stunden und dreimal pro Woche durchgeführt (34, 35).

Die Peritonealdialyse ist ein intrakorporales Verfahren (37). Als semipermeable Dialysemembran wird bei dieser Nierenersatztherapie das Peritoneum genutzt, das bei Erwachsenen eine durchschnittliche Oberfläche von 1,73 m² bis 2 m² aufweist (38).

Die transperitoneale Diffusion von Substanzen unterliegt der Beeinflussung durch Faktoren wie der peritonealen Durchblutung, der Oberfläche des Peritoneums und der Temperatur des Dialysates (38). Über einen permanenten PD – Katheter, der in die Bauchdecke der Patient*innen implantiert ist, wird das Dialysat (bestehend aus Elektrolyten, Puffer und osmotisch wirksamen Molekülen) in die Bauchhöhle ein- und ausgeleitet (38). Für die Durchführung der PD wurden unterschiedliche Strategien implementiert. Diese Strategien kann man in nicht maschinell unterstützte Verfahren und maschinell unterstützte Verfahren einteilen. Zu den nicht maschinell unterstützten Methoden zählt die kontinuierlich ambulante PD (continuous ambulatory peritoneal dialysis, kurz CAPD) (39). Bei der CAPD wechseln die Patient*innen im Schnitt vier bis sechsmal täglich händisch das Dialysat und belassen es während der Nachtruhe in der Bauchhöhle (34). Beim Wechseln des Dialysats ist die Schwerkraft der Antrieb des Dialysatflusses (38). Maschinell unterstützte Peritonealdialysen sind die automatisierte PD (APD), die kontinuierlich zyklische PD (Continuous Cycler Peritoneal Dialysis, kurz CCPD) oder die nächtlich intermittierende PD (NIPD). (39) Die APD und NIPD sind durch eine nächtliche Konnektion an einen Cycler charakterisiert, der für die Wechsel des Dialysats in der Nacht verantwortlich ist. Das zuletzt eingeführte Dialysat verbleibt bei der APD den darauffolgenden Tag in der Bauchhöhle. Bei der NIPD hingegen wird das Dialysat am Morgen aus dem Bauchraum entfernt (34).

1.2.2 Nierentransplantation

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Niere das in Deutschland am häufigsten transplantierte Organ (40). Die ersten klinisch relevanten Nierentransplantationen in Deutschland wurden in den 1960er Jahren durchgeführt und liegen somit erst 60 Jahre zurück (41). Der aktuelle wissenschaftliche Stand geht davon aus, dass die Transplantation einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der Dialyse aufweist (42, 43). Unter den Nierentransplantationen sind Lebendspenden mit einer höheren Patient*innen- und Transplantat-Überlebensrate assoziiert als postmortale Spenden (44, 45). Für die auf eine Nierenersatztherapie angewiesenen Patient*innen ist jedoch nicht nur die Überlebenszeit von großer Bedeutung, sondern auch die Lebensqualität, die von Transplantierten als vielfach höher beschrieben wird (46). Im Jahr 2022 wurden in Deutschland insgesamt 1966 Nierentransplantationen durchgeführt, 535 hiervon mit einer Lebendspende, 1431 mit einer postmortalen Spende. Im selben Jahr (Stand

31.12.2022) waren über 10751 Patient*innen auf der Warteliste für ein Nierentransplantat gelistet. 6683 Patient*innen galten davon als transplantabel (aktiv gelistet) und 4068 als nicht transplantabel. 2407 Patient*innen wurden im Laufe des Jahres 2022 neu auf der Warteliste angemeldet (40). Demnach wurden in diesem Zeitraum mehr Patient*innen neu auf der Warteliste angemeldet, als transplantiert werden konnten. Patient*innen mit einer CKD (Stadien G4 oder G5), die voraussichtlich eine terminale Niereninsuffizienz (auch end-stage renal disease, kurz ESRD) erreichen werden, sollen laut KDIGO Leitlinie für eine Transplantation in Betracht gezogen und darüber aufgeklärt werden (47). Im Vorfeld einer Nierentransplantation erfolgt eine sogenannte Evaluation der Patient*innen. Im Vordergrund steht hierbei die Diagnostik hinsichtlich kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer, pulmonaler, maligner, infektiöser Erkrankungen und die urologische Diagnostik. Darüber hinaus bedarf es der Abklärung von Alkohol- und Nikotinabhängigkeiten. Der Umfang der Voruntersuchungen ist abhängig vom individuellen Risikoprofil der Patient*innen (45, 48, 49). Darüber hinaus gibt es für eine NTX individuelle medizinische Kontraindikationen wie zum Beispiel therapierefraktäre Malignome, schwerwiegende Komorbiditäten oder schwere psychische Erkrankungen (45, 48-50). Der Prozess der postmortalen Nierentransplantationen unterliegt in Deutschland dem Transplantationsgesetz und somit einer gesetzlichen Kontrolle. Die unabdingbaren Grundlagen für postmortale Nierenspenden in Deutschland sind die Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls der spendenden Person und die Zustimmung zur Organspende durch die Spendenden selbst (zu Lebzeiten) oder deren Angehörige (51). Der gesamte Vorgang und die damit einhergehende Infrastruktur, die für eine Organtransplantation nötig sind, werden durch einzelne voneinander unabhängige Instanzen realisiert, die für die Bereiche Organspende, Organvermittlung und Organübertragung zuständig sind. Für die Organentnahme sind die sogenannten Entnahmekrankenhäuser verantwortlich, die Vermittlung erfolgt durch die Stiftung Eurotransplant und die Koordination des Organs von der Entnahme bis zur Transplantation wird durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation gewährleistet. Die Durchführung der Transplantation erfolgt in dafür zugelassenen Transplantationszentren, die auch die Wartelisten für die Organe führen (51). Die Zeit zwischen dem Beginn der Kühlung des entnommenen Organs im Entnahmekrankenhaus und dem Beginn des Anschlusses an die Gefäße der

Empfängerin oder des Empfängers im Transplantationszentrum wird als Kalte Ischämiezeit (KIZ) bezeichnet (39).

Der operative Eingriff der Transplantatimplantation erfolgt wie soeben beschrieben in den Transplantationszentren (51). Die gespendete Niere wird dabei in der Regel in den extraperitonealen Raum (rechte oder linke Fossa iliaca) des Empfängers oder der Empfängerin transplantiert. Der Gefäßanschluss der Arteria renalis der Spenderniere erfolgt in den meisten Fällen mit einer End-zu-Seit-Anastomose auf die Arteria iliaca communis oder Arteria iliaca externa, der der Vena renalis auf die Vena iliaca externa. Für die Anastomosierung des Spenderureters mit der Empfängerblase wird der Musculus detrusor vesicae inzidiert und somit ein extravesikaler Zugang geschaffen. Die Mucosae der Blase und des Ureters werden miteinander vernäht, woraufhin der Verschluss des Musculus detrusor erfolgt. Durch dieses Vorgehen entsteht eine sogenannte Antirefluxplastik (45). Postoperativ auftretende Komplikationen nach einer Nierentransplantation sind mitunter Harnabflussstörungen, eine Urinleckage, eine Lymphozele und Thrombosen der Arteria renalis oder Vena renalis der Transplantatniere (45, 52). Darüber hinaus kann es im postoperativen Kontext zu einem Transplantatversagen (TPV) kommen. Die Ursachen für ein solches Transplantatversagen sind sehr heterogen, multifaktoriell und darüber hinaus auch zeitabhängig (53, 54). Als häufige Gründe für solche Transplantatversagen werden der Tod mit funktionierendem Transplantat, alloimmune Pathologien, operative Gründe, die Rekurrenz der renalen Primärerkrankung, unzureichende Qualität des Nierentransplantats und Infektionen des Transplantats diskutiert. Zu den alloimmunen Pathologien gehören die Rejektionen, auch Abstoßungen genannt (54, 55). Diese Rejektionen können unter anderem T-Zell- und/oder Antikörper-vermittelt sein, wobei der Einfluss Antikörper-vermittelter Rejektionen auf das chronische Transplantatversagen überwiegt (45, 56). Um die histopathologischen Veränderungen an Nierentransplantaten zu kategorisieren, die unter anderem durch Abstoßungsreaktionen hervorgerufen werden, wurde im Jahr 1991 die Banff-Klassifikation etabliert, die einer fortlaufenden Bearbeitung unterliegt und Einfluss auf die Therapieregime nimmt (45, 57, 58).

Zur Verhinderung potentieller Rejektionen erhalten die transplantierten Patient*innen eine immunsuppressive Therapie (59). Die nach einer Nierentransplantation eingeleitete Immunsuppression weist unterschiedliche Komponenten auf, zu denen eine Induktionstherapie und eine Erhaltungstherapie gehören (45). Für die

Induktionstherapie wird von der KDIGO ein Biologikum (Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper als Mittel der ersten Wahl oder lymphozytendepletierende Antikörper bei Empfänger*innen mit besonders hohem immunologischen Risiko) empfohlen. Für die Aufrechterhaltung der Immunsuppression wird zu Calcineurininhibitoren (Tacrolimus als Mittel der ersten Wahl oder Cyclosporin A) geraten, welche mit antiproliferativen Medikamenten (Mycophenolatmofetil als Mittel der ersten Wahl oder Azathioprin) und optional Kortikosteroiden kombiniert werden können. Man geht davon aus, dass bei Patient*innen mit einem niedrigen immunologischen Risiko und einer Induktionstherapie Kortikosteroide nach der ersten Woche post-NTX abgesetzt werden können. Insofern innerhalb der ersten zwei bis vier Monate nach der Transplantation keine akute Abstoßungsreaktion auftrat, wird von der KDIGO vorgeschlagen, die immunsuppressive Therapie so gering wie möglich zu dosieren. Eine stärkere Immunsuppression geht zwar mit einem geringeren Risiko der Abstoßung einher, ebenso jedoch mit einer Risikoerhöhung für Infektionen und maligne Erkrankungen (59).

1.3 Nierentransplantation bei Eurotransplant

Eurotransplant (ET) ist eine Stiftung, durch die die Zuteilung von gespendeten Organen in den europäischen Ländern Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn und Slowenien verantwortet und koordiniert wird. ET vermittelt jährlich circa 7000 postmortale Organe (60). Die Allokation von Nieren erfolgt in Abhängigkeit des Alters der Spender*innen. Liegt das Alter der spendenden Person bei unter 65 Jahren, erfolgt die Allokation der Nieren im European Transplant Kidney Allocation System (ETKAS), liegt es bei 65 Jahren oder darüber erfolgt die Allokation im Eurotransplant Senior Programm (ESP). Grundlegende Voraussetzung in beiden Programmen ist die Kompatibilität des ABO-Blutgruppensystems (61). Darüber hinaus ist vor allem im EKTAS das HLA (Humane Leukozyten – Antigene) – System von Relevanz (61). Humane Leukozyten – Antigene sind Oberflächenantigene auf Zellen. Sie sind Bestandteil des Immunsystems und wirken bei der Erkennung von körperfremden und körpereigenen Strukturen mit (62). Es gibt unterschiedliche Klassen von HLA – Molekülen. So gibt es die Klasse I (HLA – A, – B, – C) und die Klasse II (HLA – DR, – DQ, – DP) (63). Im Rahmen der Allokation werden HLA – A, – B und – DR berücksichtigt (61, 63). Bezüglich einer Organspende ist die Übereinstimmung der HLA – Moleküle von Bedeutung (63, 64). Je weniger die HLA –

Merkmale übereinstimmen, desto höher ist das Risiko für eine Abstoßung des transplantierten Organs (63-66). Neben diesen statischen Empfängereigenschaften werden auch die dynamischen in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Der klinische Zustand der Patient*innen verschafft der Warteliste eine individuell hohe Dynamik. Der Status der in der vorliegenden Studie erfassten Patient*innen wurde durch unterschiedliche Meldungen auf der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin repräsentiert. Diese Statusmeldungen erfolgen entsprechend der durch Eurotransplant vorgegebenen Terminologie und Definitionen und dienen der Einstufung auf der Warteliste und der Priorisierung der Patient*innen auf der Übereinstimmungs-Liste. Sie repräsentieren laut Eurotransplant die Transplantabilität der Patient*innen, die medizinische Dringlichkeit des Eingriffs und das aktuellste Level der Allosensibilisierung (61). Insofern ein*e Patient*in vorübergehend als nicht transplantabel gilt, erfolgt eine Statusänderung von „T“ auf „NT“. Gründe einer solchen Änderung sind ein erhebliches erhöhtes kardiopulmonales (OP-) Risiko, eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, aktive Infektionserkrankungen, aktive Tumorerkrankungen, akute Psychosen, Abwesenheit im Ausland oder der eigene Patient*innenwunsch (48). Die Konsequenz der NT Meldung ist ein temporäres Aussetzen der Option, ein Organ zu erhalten. Erfolgt hingegen eine endgültige Abmeldung von der Warteliste, wird keine Wartezeit mehr gesammelt und der Erhalt eines Nierentransplantates ist nicht mehr möglich (61). In

Tabelle 1 werden mögliche Statusmeldungen der Wartenden und Transplantierten auf der ESP – Warteliste der Standorte Charité Campus Mitte (CCM) und Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK) erläutert. Die angegebenen Statusmeldungen beziehen sich hierbei auf die Vorgaben von Eurotransplant (61) und das charité-interne Handbuch, das die Rahmenbedingungen für die Evaluation der Empfänger*innen und die Wartelistenführung definiert (48).

Tabelle 1 - Statusmeldungen auf der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Rahmen der Vorgaben des Eurotransplant Manual – Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP) (48, 61).

Status- meldung	Begrifflichkeit	Erläuterung	Allgemeiner Status
VW*	Vorwarteliste	Transplantation noch nicht möglich. Evaluationsuntersuchungen ausstehend.	Wartend
T	Transplantable	Transplantation ist möglich.	Wartend
NT	Not Transplantable	Temporäre Exklusion von der Organvergabe. Wartezeit wird weiterhin gesammelt.	Wartend
HU	High Urgency	Transplantation ist möglich und dringlich.	Wartend
I	Immunized	Transplantation ist möglich, PRA ≥ 6% bis < 85%.	Wartend
HI	Highly Immunized	Transplantation ist möglich, PRA ≥ 85%.	Wartend
R	Removed	Abmeldung. Endgültige Exklusion von der Organvergabe. Wartezeit wird nicht mehr gesammelt.	Nicht mehr wartend
Z*	Zentrumwechsel	Anbindung in einem anderen Transplantzentrum. Wartezeit wird weiterhin gesammelt.	Wartend
D*	Death	Patient*in ist verstorben.	Nicht mehr wartend
FU*	Follow – Up	Transplantation ist erfolgt, Patient*in ist in der Nachsorge.	Transplantiert

* Charité-interne Statusmeldung, PRA = Panel – reaktive Antikörper, ETKAS = Eurotransplant Kidney Allocation System, ESP= Eurotransplant Senior Programm.

1.3.1 Eurotransplant Senior Programm

Das ESP wurde im Januar 1999 aufgrund einer Zunahme älterer Empfänger*innen und Spender*innen eingeführt (67). Es wurde nach neuen Strategien gesucht, Organe optimaler zu verteilen, da gerade junge Organe eine hohe Überlebensrate aufweisen, ältere Empfänger*innen jedoch eine geringere Lebenserwartung haben und dadurch eher mit funktionierenden Transplantaten versterben (68, 69). Das Ziel des ESP ist es, durch regionale Allokation die kalte Ischämiezeit (KIZ) der gespendeten Nieren kurz zu halten. Die HLA – Mismatches werden dabei vernachlässigt. Das Ranking der Wartenden erfolgt anhand der Wartezeit (Dialysezeit) und Dringlichkeit (61). Organangebote aus dem ESP werden in Deutschland initial innerhalb einer von fünfzehn Subregionen zugewiesen. Die gespendeten Nieren weisen ein Alter von ≥ 65 Jahren auf und werden nur Patient*innen zugewiesen, die ebenfalls diesen Altersbereich aufweisen. In Deutschland können Patient*innen ab 65 Jahren die Entscheidung treffen, ob sie auf der Warteliste für eine Niere aus dem ETKAS oder dem ESP gelistet werden wollen. Eine gleichzeitige Aktivität auf beiden Wartelisten ist nicht möglich (61). Die Wartezeit, die die Patient*innen auf der Warteliste sammeln, beginnt mit dem Datum, an dem die dauerhafte Dialyse eingeleitet wurde. Dauerhaft heißt in diesem Zusammenhang, dass es keine Unterbrechung der Dialyse von mehr als 90 Tagen gab (61). Ein positiver Effekt, der im Rahmen des ESP erzielt werden konnte, war die Verringerung der Wartezeit der ≥ 65 -Jährigen für eine Niere (69). So betrug in Deutschland die durchschnittliche Wartezeit für eine postmortale Nierenspende im Jahr 2021 auf der ETKAS – Warteliste 92,5 Monate (70), wohingegen die durchschnittliche Wartezeit auf der ESP – Warteliste 47,4 Monate betrug (71). Die Wartezeit für eine junge Niere (< 65 Jahre) ist demnach fast doppelt so lang wie die für eine alte (≥ 65 Jahre).

1.4 Fragestellung & Hypothesen

Die Zahl dialysepflichtiger Patient*innen, die in Deutschland auf der Warteliste für ein Nierentransplantat gelistet sind (sowohl aktiv als auch inaktiv) überstieg die Zahl an transplantierten Nieren im Jahr 2020 um ein Sechsfaches (51). Hinzu kommt der steigende Anteil älterer Empfänger*innen und Spender*innen (67). Die Intention des ESP war und ist es weiterhin, einen Umgang mit dieser Situation zu finden. Mehr Organe sollen zur Verfügung gestellt werden können, mithilfe derer die Lebensqualität und – erwartung der über 65-jährigen Patient*innen durch Nierentransplantationen

verbessert werden soll (61, 68, 69). Am Ende des Studienzeitraumes (31.12.2019) existierte das ESP über einen Zeitraum von 20 Jahren (67). Dies ist somit Anlass, um die aktuelle Datenlage zu den Effekten und Ergebnissen dieses Programms durch die vorliegende Studie zu erweitern. Bisherige Studien zeigen, dass die Transplantation der Dialyse als Nierenersatzverfahren grundsätzlich überlegen ist (42, 43). Auch Studien, die sich mit Patient*innenkollektiven auseinandersetzen, die höheren Altersgruppen und somit auch dem Alter der ESP – Patient*innen entsprechen, zogen diese Schlüsse (72, 73). Bisherige Auswertungen des ESP an der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden beispielsweise 2008 von Frei et al. (69) und 2019 von Schachtner et al. (46) veröffentlicht und unterstützen die Aussage, dass die altersabhängige Allokation im ESP effektiv ist und sich positiv auf das Langzeit-Outcome der Nierentransplantierten auswirkt (46, 69). Im Kontrast dazu gab es im Jahr 2017 eine Veröffentlichung aus den Niederlanden von Peters-Sengers et al., die feststellten, dass es in dem von ihnen untersuchten Patient*innenkollektiv keinen Überlebensvorteil für die im ESP Transplantierten gegenüber den im ESP wartenden Dialysepatient*innen gab (74).

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Überlebenszeiten zwischen dialysierten Wartelistenpatient*innen und Transplantierten ab dem 65. Lebensjahr im Eurotransplant Senior Programm im Zeitraum 1999 bis 2019 zu vergleichen. Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

Gibt es einen Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen den Dialysierten und Transplantierten, die ein Alter von 65 Jahren und darüber aufweisen?

Insofern ein Unterschied vorliegt, welche der beiden Gruppen profitiert mehr von dem jeweils genutzten Nierenersatzverfahren und ist dieser Unterschied signifikant?

Die Nullhypothese besagt, dass sich die Überlebenszeiten zwischen Transplantierten und Dialysierten ab dem 65. Lebensjahr im ESP nicht unterscheiden.

Die Alternativhypothese besagt, dass ein Unterschied der Überlebenszeiten zwischen den Transplantierten und Dialysierten ab dem 65. Lebensjahr im ESP vorliegt.

2 Methoden

2.1 Patient*innenkollektiv

Es wurden alle Patient*innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis zum 31.12.2019 im Transplantationszentrum Berlin an den Standorten CCM und CVK der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf der Warteliste des ESP – Programms als transplantabel gelistet wurden. Diese Patient*innen zeichneten sich durch einen Status auf der Warteliste aus, der sie nach dem 65. Lebensjahr zu mindestens einem Zeitpunkt als transplantabel qualifizierte. Der Status „transplantabel“ wurde als Prämisse gesetzt, um zu garantieren, dass alle Patient*innen den gesundheitlichen Mindestanforderungen für den Erhalt eines Nierentransplantats entsprachen, und somit eine Vergleichbarkeit in den späteren Gruppen zu gewährleisten. Unter den Transplantationen wurden ausschließlich postmortale Nierenspenden untersucht (Alter der Spender*innen \geq 65 Jahre), die an den Standorten CCM und CVK im ESP durchgeführt wurden. Vorherige Organtransplantationen, präemptive Spenden und Lebendspenden galten als Ausschlusskriterium. Ebenso wurden Patient*innen ausgeschlossen, die ab einem Alter von über 65 Jahren nicht auf der ESP-, sondern auf der ETKAS – Warteliste gemeldet waren. Einige Patient*innen akquirierten bereits vor ihrem 65. Geburtstag im ETKAS – Programm Wartezeit, da bei Ihnen die Dialysepflichtigkeit bereits zu diesem Zeitpunkt bestand. Bei diesen Patient*innen erfolgte ab dem Alter von 65 Jahren ein Wechsel in das ESP – Programm. Sie wurden in die primären Überlebenszeitanalysen eingeschlossen, nicht jedoch in die sich anschließenden Sensitivitätsanalysen. Grundlage für diese Exklusion war, dass diese Patient*innen während ihrer Warte- und somit auch Dialysezeit vor dem 65. Lebensjahr nicht in der Lage waren, eine Niere aus dem ESP – Programm zu erhalten, da sie den dafür geltenden Kriterien noch nicht entsprachen.

Folgende Daten wurden für das Patient*innenkollektiv erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Blutgruppe
- Körpergröße
- Renale Grunderkrankung
- Datum der ersten Dialyse
- Datum der letzten Dialyse

- Dialyseart
- Datum der ersten T – Listung
- Letzter Status auf der Warteliste
- Datum der letzten Statusveränderung auf der Warteliste
- Ursache der letzten Statusveränderung auf der Warteliste
- Todesdatum
- Todesursache
- Transplantationsdatum
- Transplantationsort (Campus der Charité)
- Art der Spende
- Kalte Ischämiezeit
- Primärfunktion
- Anzahl der Dialysen nach Transplantation
- Datum Transplantatversagen
- Ursache Transplantatversagen
- Datum Transplantatektomie
- Ursache Transplantatektomie
- HLA-A Mismatch, HLA-B Mismatch, HLA-DR Mismatch, gesamte HLA-Mismatches
- Spender*innenbezogene Daten
 - Alter
 - Geschlecht
 - Blutgruppe
 - Gewicht
 - Größe
 - Todesursache

2.2 Kohorteneinteilung

Die Gesamtkohorte wurde zunächst für die deskriptive Statistik retrospektiv anhand des Ereignisses „Nierentransplantation“ im Studienzeitraum in die zwei Gruppen „Transplantation“ und „Dialyse“ eingeteilt. Die Gruppe „Transplantation“ inkludiert alle Nierentransplantierten im Studienzeitraum. Kam es in der Transplantationsgruppe zu einem Transplantatversagen nach erfolgter Transplantation, verblieben die Patient*innen dennoch in dieser Kohorte. Die Gruppe „Dialyse“ inkludiert alle

Patient*innen, die auf der ESP – Warteliste gelistet waren, jedoch keine Niere bis zum 31.12.2019 erhielten oder vor diesem Datum ohne Transplantation verstarben. Für die Überlebenszeitanalysen (Landmarkanalysen) erfolgte die Einteilung der Kohorten anhand der unter 2.5.1 aufgeführten landmarkspezifischen Kriterien (Abbildung 2 Abbildung 3).

2.3 Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung wurde auf Grundlage der elektronischen Datenbank TBase, der ENIS Datenbank (Eurotransplant Network Information System), dem Krankenhausinformationssystem SAP, analoger Patient*innenakten stationärer und ambulanter Aufenthalte und der Nachverfolgung der Patient*innen mit Hilfe Charité – externer medizinischer Versorgungseinrichtungen durchgeführt.

2.3.1 TBase

TBase ist eine elektronische Gesundheitsakte für die Patient*innen der Nephrologie, die Informationen über die ambulanten Vor- und Nachsorgen in den Transplantationszentren an den Standorten CCM und CVK speichert (75). Ebenso ist es möglich, Informationen über stationäre Aufenthalte in der Charité, stattgehabte Diagnostik (z.B. Laborparameter oder Befunde aus der Mikrobiologie oder Pathologie), Transplantationen (inklusive Daten der Spender*innen), die Medikation der Patient*innen oder behandelnde ambulante Ärzt*innen zu erhalten (75). Aus der elektronischen Datenbank TBase wurden die Daten mit Hilfe des Programms Microsoft Access ® (2016) abgefragt.

In der elektronischen Gesundheitsakte gibt es die Möglichkeit individualisierte Verlaufseinträge zu erstellen. Die Inhalte dieser Verlaufseinträge konnten bis zum Ende der Datenerfassung noch nicht durch eine Texterkennungssoftware analysiert beziehungsweise abgefragt werden. Aus diesem Grund wurden bei fehlender oder unklarer Informationslage bezüglich der zu erhebenden Daten diese Einträge einzeln gelesen und ausgewertet.

Informationen, die im Rahmen der Datenrecherche gesammelt wurden, wurden in TBase nachgetragen und konnten dadurch später ebenfalls abgefragt werden.

2.3.2 ENIS

Die Abfragen der ENIS Datenbank, die durch Dr. Nils Lachmann, dem Bereichsleiter für Gewebetypisierung und HLA des Zentrums für Transfusionsmedizin und

Zelltherapie Berlin erstellt wurden, beinhalteten empfänger*innen – und spender*innenbezogene Daten, die bis zu diesem Zeitpunkt in der TBase teilweise noch nicht erfasst waren und dort ebenfalls nachgetragen wurden.

2.3.3 SAP & Archiv

Weiterhin fehlende Informationen bezüglich der Gesamtkohorte konnten mitunter durch die Recherche im Krankenhausinformationssystem SAP Business Client 6.5 ® erlangt werden. Zur Recherche wurden Epikrisen, die Auflistungen durchgeführter Prozeduren (durchgeführte Dialysen nach stattgefundenener Transplantation) und Operationsberichte der Transplantationen genutzt. Seit dem Jahr 2006 wird SAP® an der Charité – Universitätsmedizin Berlin genutzt. Der davorliegende Beginn des Beobachtungszeitraums (01.01.1999) führte dazu, dass Akten aus dem Zentralarchiv und dem Altarchiv der Charité für den Zeitraum 1999 bis 2006 angefordert werden mussten. Die Bereitstellung der Akten erfolgte durch die Charité CFM Facility Management GmbH.

2.3.4 Nachverfolgung der Patient*innen

Patient*innen, die bis zum Studienenddatum (31.12.2019) nicht bekannt verstorben und gleichzeitig nicht mehr in der Charité vorstellig waren oder unvollständige Informationen hinsichtlich der Todesursachen und Transplantatversagen hatten, wurden nachverfolgt. Diese Nachverfolgung schloss auch Patient*innen mit einer Abmeldung von der Warteliste oder einem Zentrumswechsel ein. Das Follow-Up von 154 Patient*innen erfolgte durch die Kontaktaufnahme mit ambulanten Dialysezentren, Krankenhäusern, palliativmedizinischen Einrichtungen und allgemeinmedizinischen Praxen. Die Patient*innen, deren Nachverfolgung nicht vollständig war, wurden am Tag des letzten Kontaktes zensiert.

2.3.5 Ethikantrag & datenschutzrechtliche Grundlagen

Das Forschungsvorhaben erhielt von der Ethikkommission der Charité ein positives Votum. Die interne Antragsnummer lautet EA1/133/20.

Die datenschutzrechtliche Grundlage für die Erfassung und Auswertung der Daten beruht auf dem „§ 10 Absatz 2 Nummer 8 Transplantationsgesetz“, „§ 14 Absatz 2a Transplantationsgesetz“ und „§ 16 Absatz 1 Nummer 6“ der geltenden Fassung vom 01.08.2013. Für Transplantierte gilt darüber hinaus der § 25 des Landeskrankenhausgesetz der geltenden Fassung vom 12.10.2020.

2.4 Warteliste & Transplantabilität

In der Einleitung wurde unter 1.3 bereits erläutert wie sich die Statusmeldungen der Warteliste zusammensetzen. Sobald ein*e Patient*in ab dem 65. Lebensjahr einen transplantablen Status aufwies, wurde diese Person in der vorliegenden Arbeit als transplantabel an der Charité im ESP gewertet bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: Transplantation, dauerhafte Abmeldung von der ESP – Warteliste, Zentrumswechsel, Ende des Beobachtungszeitraumes, letzter Kontakt (bei unvollständiger Nachverfolgung), Tod. Änderungen der Statusmeldungen zwischen T und NT wurden nicht berücksichtigt.

2.5 Statistische Methodik

Die Überlebenszeitanalysen wurden mit der Kaplan – Meier Methode durchgeführt. Das zu betrachtende Ereignis in dieser Ereigniszeitanalyse war der Tod. Zensiert wurde für folgende Ereignisse: Studienenddatum, Zentrumswechsel, Datum des letzten Kontaktes bei Patient*innen mit unvollständiger Nachverfolgung. Die Überlebensraten der beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Für die Durchführung der statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ ($p \leq 0,05 = \text{signifikant}$) gewählt. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen. Der Startpunkt für diese Untersuchung war in beiden Gruppen das Datum der ersten Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms. Bei Patient*innen deren erste aktive Listung bereits vor dem 65. Geburtstag, also im ETKAS erfolgte, wurde das Datum des 65. Geburtstages für den Beginn der Analysen gewählt. Ab diesem Alter entsprachen sie den Kriterien des ESP und somit entsprach dieses Datum der ersten aktiven Listung im ESP. Obgleich die Wartezeit bei Eurotransplant bereits ab der ersten Dialyse gezählt wird, besteht in dem Zeitraum zwischen erster Dialyse und erstmaliger Transplantabilität noch keine Möglichkeit für eine Nierentransplantation. Der Nutzen dieser Phase besteht vorrangig in der Evaluation der Gesundheit der Patient*innen und dient der Überprüfung der Eignung für eine Nierentransplantation. Nähme man das Datum der ersten Dialyse als Startpunkt, würde man dem Anspruch der Studie auf eine Chancengleichheit (zu Beginn des Beobachtungszeitraumes) der Patient*innen, ein Organ zu erhalten, nicht gerecht werden. Das Ende des Beobachtungszeitraumes für die Gesamtkohorte wurde durch folgende Ereignisse definiert: Tod, Studienenddatum (31.12.2019), einen

Zentrumswechsel oder das Datum des letzten Kontaktes bei Patient*innen mit unvollständiger Nachverfolgung.

Als grundsätzliches Kriterium für alle Überlebenszeitanalysen (Abbildung 4) dieser Studie galt eine aktive Listung auf der ESP – Warteliste nach dem 65. Geburtstag. Patient*innen, die bereits vor ihrem 65. Geburtstag aktiv auf der Warteliste gemeldet waren, wurden nicht in die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen eingeschlossen. Nachdem die Daten aus TBase mit dem Programm Microsoft Access ® (2016) abgefragt wurden, wurden sie in IBM® SPSS® Statistics Version 28 exportiert und mit diesem Programm statistisch analysiert. Die in SPSS erstellten Grafiken wurden mit Microsoft® PowerPoint für Mac Version 16.41 (2020) adaptiert. Die Abbildungen, die unter 2.5.1 und 3.1 dargestellt sind, wurden ebenso mit diesem Programm erstellt.

2.5.1 Landmarkanalysen & Immortal Time Bias

Im Kapitel 2.2 wurde bereits erläutert, dass die Zuteilung der Kohorten für die deskriptive Statistik retrospektiv geschah. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war es noch nicht möglich vorherzusagen, welche Patient*innen ein Nierentransplantat erhalten werden. Die Gruppe der Transplantierten ist zudem durch die Besonderheit charakterisiert, dass sie mindestens bis zum Zeitpunkt der Transplantation überlebten. Sie konnten somit per definitionem nicht während ihrer Wartezeit an der Dialyse sterben. Die eben benannten Faktoren führen zum sogenannten Immortal time Bias (ITB), der im Folgenden erläutert wird (76, 77). Die Entstehung des Immortal Time Bias wird anhand Abbildung 1 visualisiert. Patient*innen, die im Laufe ihrer Wartezeit kein Nierentransplantat erhielten, würden wie bereits beschrieben der Dialysekohorte zugeordnet werden. Der Tod während der Wartezeit, demnach vor einer möglichen Transplantation, ist somit zwangsläufig mit der Zuteilung in die Gruppe „Dialyse“ assoziiert. In der Transplantationskohorte befänden sich dadurch nur Patient*innen, die mindestens bis zur Durchführung der Transplantation und dementsprechend den Zeitraum ihrer Wartezeit überlebt haben. Es wird von einer Immortalität dieser Patient*innen während ihrer Wartezeit gesprochen. Wird dieser Bias nicht beachtet, führen die Überlebenszeitanalysen fälschlicherweise zu einer Überschätzung des Überlebensvorteils der Transplantierten (76, 77).

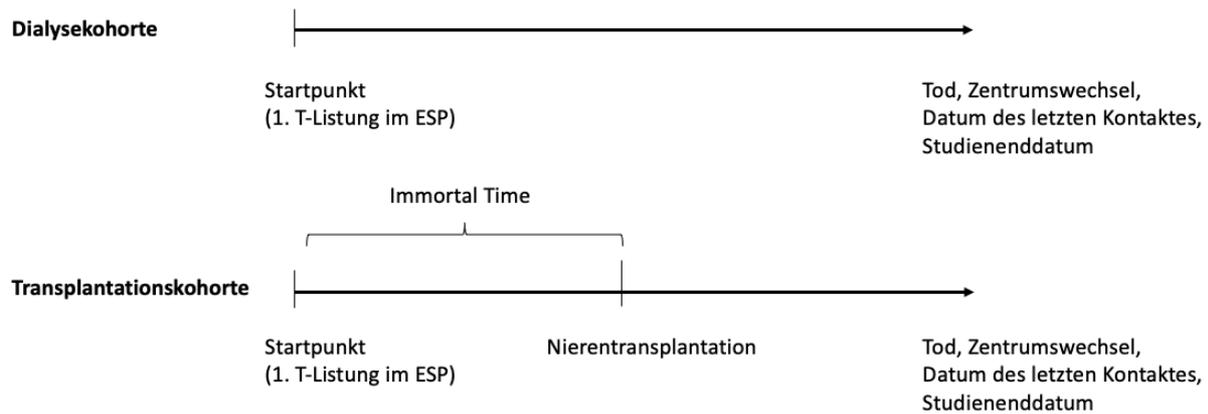


Abbildung 1 - Darstellung des Immortal Time Bias bei Überlebenszeitanalysen am Beispiel der Aufteilung in die Gruppen „Transplantation“ und „Dialyse“.

1. T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms, ESP = Eurotransplant Senior Programm.

Dieser Immortal Time Bias sollte durch die Landmarkanalyse vermieden werden. Ziel dieser Herangehensweise war es, die Gruppeneinteilung an verschiedenen Zeitpunkten, sogenannten Landmarks (LM), durchzuführen und die Gruppen in diesen zeitabhängigen Konstellationen zu analysieren. Das Setzen einer LM erfolgte durch das Addieren der Landmarkzeit (beispielweise sechs Monate) zu einem festgesetzten Startzeitpunkt (erste T-Listung im ESP), siehe Abbildung 2 und Abbildung 3. In der Transplantationsgruppe einer LM sind demnach Patient*innen, die vor der LM eine NTX hatten. Patient*innen, bei denen hingegen eine NTX nach der Landmark stattfand, verbleiben für diese Analyse in der Dialysegruppe. Sofern die Patient*innen die Ereignisse Tod, Abmeldung von der Warteliste, Zentrumswechsel, Überschreitung des Studienenddatums oder das Datum des letzten Kontaktes (bei unvollständiger Nachverfolgung) aufwiesen, wurden diese nicht in die Landmark-Kohorte eingeschlossen, siehe Abbildung 3. Je später eine Landmark gesetzt wurde, desto eher wiesen die Patient*innen die soeben genannten Ereignisse vor der jeweiligen Landmark auf und das n der Landmark-Kohorte sank. Darüber hinaus war der Anteil Nierentransplantierte mit späterer Landmark größer. Die erste Landmark wurde nach sechs Monaten gesetzt. Die Beschreibung dieser Landmark erfolgt im weiteren Text auch als „Landmark 6“ oder „LM6“. Diese Art der Bezeichnung gilt ebenso für Landmarks anderer Zeitpunkte. Die Zahl steht hierbei immer für die Anzahl der Monate nach der ersten T-Listung im ESP. Insgesamt wurden vier Landmarks an den Zeitpunkten 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate gesetzt. In Abhängigkeit der gewählten Landmark und des Transplantationsdatums konnten Patient*innen bei

einer Landmark in der Dialysekohorte sein, bei einer späteren als Transplantierte*r gelten. Patient*innen, die nach der NTX ein Transplantatversagen aufwiesen, verblieben in der Transplantationsgruppe.

Nach den Überlebenszeitanalysen der vier Landmarkkohorten, die sich auf die Gesamtkohorte bezogen, erfolgten Sensitivitätsanalysen dieser vier Kohorten. In den Sensitivitätsanalysen wurden lediglich Patient*innen inkludiert, deren erste aktive Listung auf der Warteliste ab dem 65. Lebensjahr erfolgte. Im Anschluss wurden diese Gruppen anhand ihres Altersmedianes in wiederum je zwei Subgruppen eingeteilt. Die Überlebenszeiten der unter und über dem Altersmedian liegenden Individuen wurden erneut mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Ziel war es festzustellen, ob in Abhängigkeit des Alters Effekte auf die Überlebenszeiten auftraten, die sich von denen der vorherigen Sensitivitätsanalysen unterschieden. Zur Veranschaulichung der Abfolge der statistischen Analyse dient Abbildung 4. Startpunkt des Vergleiches der Überlebenszeiten war das Datum der Landmark.

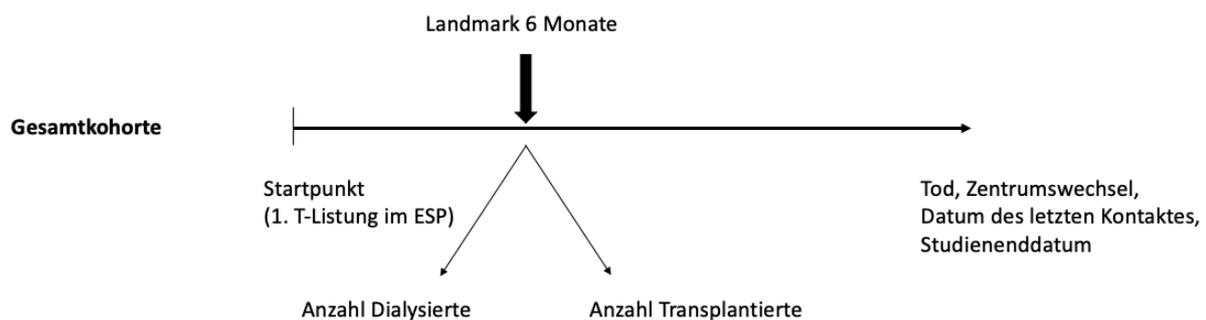


Abbildung 2 - Darstellung der Aufteilung der Kohorten mithilfe der Landmarkanalyse am Beispiel der Landmark nach sechs Monaten.

1. T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms, ESP = Eurotransplant Senior Programm.

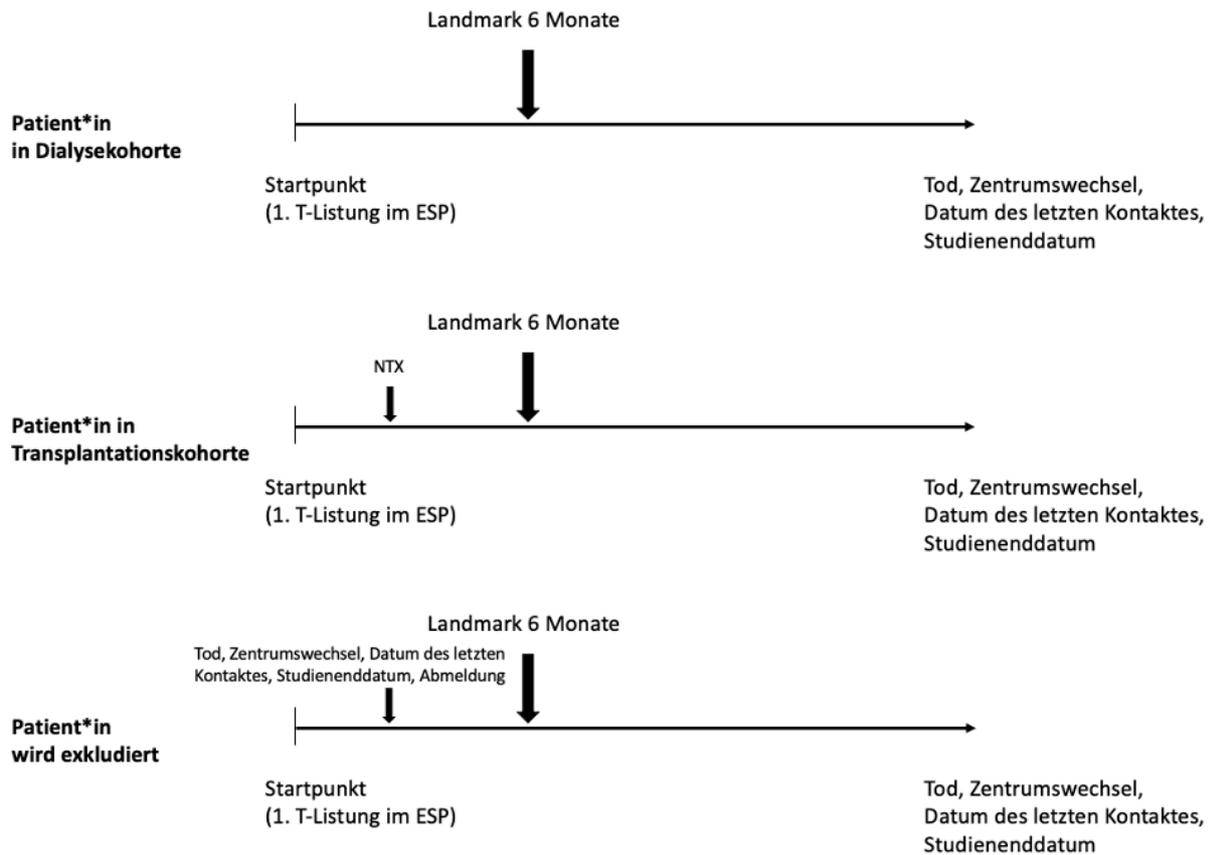


Abbildung 3 - Darstellung der Aufteilung der Kohorten (inklusive In- und Exklusionskriterien) anhand von Individualbeispielen mithilfe der Landmarkanalyse am Beispiel der Landmark nach sechs Monaten. 1. T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms, ESP = Eurotransplant Senior Programm, NTX = Nierentransplantation.

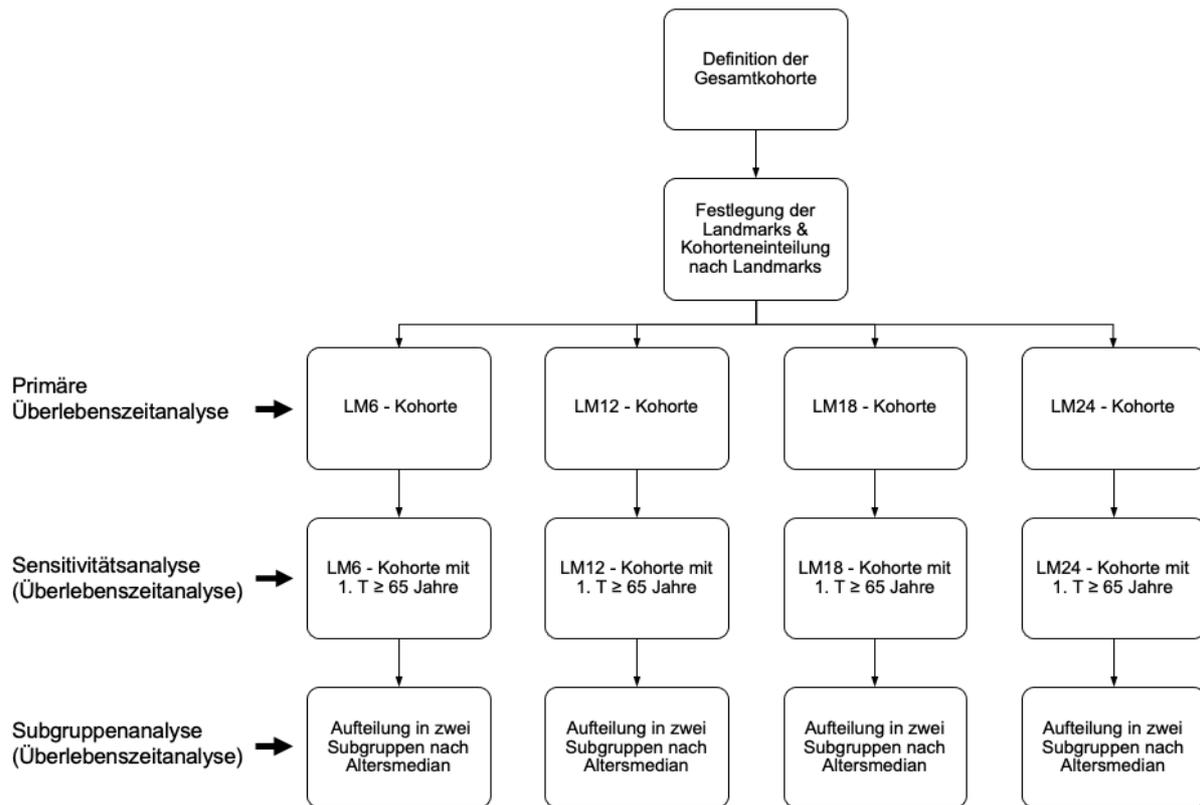


Abbildung 4 - Flussdiagramm der Abfolge der statistischen Analysen.

LM6 = Landmark nach 6 Monaten, LM12 = Landmark nach 12 Monaten, LM18 = Landmark nach 18 Monaten, LM24 = Landmark nach 24 Monaten, 1. T \geq 65 Jahre = erste Listung als transplantabel auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms nach dem 65. Geburtstag.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenauswertung der Studienpopulation

In die Studie wurden 783 Patient*innen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 31.12.2019 an den Charité-Standorten CVK und CCM ab einem Alter von 65 Jahren aktiv auf der Warteliste des ESP gelistet waren. Hiervon wurden 459 (58,6%) Patient*innen transplantiert und 324 (41,4%) dialysiert. Von 783 Patient*innen konnte bei 778 ein vollständiges Follow-Up erzielt werden (Patient*innen, die bis zum Studienenddatum (31.12.2019) nicht bekannt verstorben und gleichzeitig nicht mehr in der Charité vorstellig waren oder unvollständige Informationen hinsichtlich der Todesursachen und Transplantatversagen hatten, wurden nachverfolgt, siehe 2.3.4). Abbildung 5 präsentiert das analysierte Patient*innenkollektiv, die Größen der Kohorten und deren Überleben bis zum Studienende.

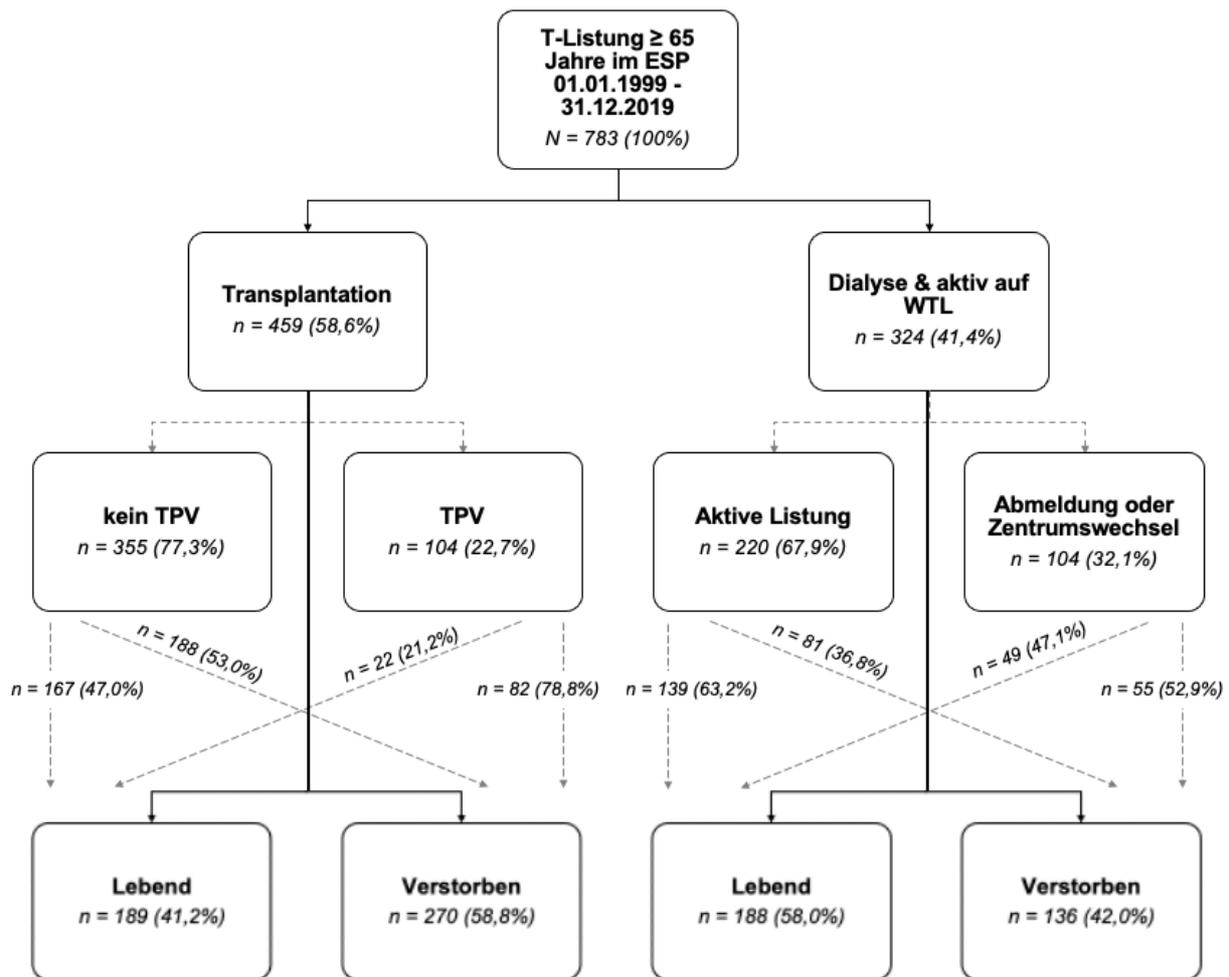


Abbildung 5 - Flussdiagramm des analysierten Patient*innenkollektivs.

N = Anzahl der Patient*innen des Gesamtkollektivs, *n* = Anzahl der Patient*innen der jeweiligen Gruppen, ESP = Eurotransplant Senior Programm, T-Listung = Listung als transplantabel, WTL= Warteliste, TPV = Transplantatversagen.

In Tabelle 2 werden die deskriptiven Charakteristika der Gesamtkohorte beschrieben. In den Kategorien renale Grunderkrankung und Todesursachen wurden Subgruppen unter dem Begriff „Andere“ zusammengefasst, sofern ihr Anteil an der Gesamtpopulation weniger als 5% betrug. Die zeitliche Einteilung der Dialysezeit in Etappen erfolgte anhand der Tertilen der Gesamtkohorte. Die Studienpopulation inkludierte 479 (61,2%) Männer und 304 (38,8%) Frauen. Zu den häufigsten renalen Grunderkrankungen gehörten die diabetische Nephropathie (18,5%), gefolgt von der hypertensiven Nephropathie (18,1%) und der polyzystischen Nierenerkrankung (13,3%). Das Alter bei der ersten Dialyse lag im Median bei 64 Jahren (Interquartilabstand (IQR) 61 – 68). Hierbei gilt zu beachten, dass die Patient*innen unterschiedliche Zeiträume zwischen der ersten Dialyse und der ersten aktiven Listung auf der Warteliste aufwiesen. Der Median dieses Zeitraumes (erste Dialyse bis erste

aktive Listung) des gesamten Patient*innenkollektives lag bei 1,6 Jahren (IQR 0,8 – 2,7). Das Alter bei der ersten T – Listung, das Grundlage für die spätere Landmarkanalyse war, lag in der Gesamtkohorte im Median bei 66 Jahren (IQR 64 – 70); in den Gruppen der Transplantierten bei 66 Jahren (IQR 64 – 69) und der Dialysierten bei 66,5 Jahren (IQR 63,3 – 70). Der Großteil der Patient*innen (88,5%) wurde hämodialysiert. Bei einem Anteil von 2% erfolgte ein Wechsel der Dialyseart. Ein Wechsel von der Hämo- zur Peritonealdialyse fand bei 0,5% der Patient*innen statt, während 1,5% der Patient*innen von der Peritoneal- zur Hämodialyse wechselten.

3.1.1 Alter bei der 1. Dialyse & 1. T – Listung in Relation zum 65. Geburtstag

In der Gesamtkohorte befanden sich 783 Patient*innen, bei denen vor oder nach dem 65. Geburtstag die Dialysepflichtigkeit eintrat und die erste aktive Listung auf der Warteliste stattfand. In Abbildung 6 und Abbildung 7 sind die Altersverteilungen an diesen beiden Zeitpunkten dargestellt. In der Abbildung 7 ist der Grenzwert für die primäre Überlebenszeitanalyse markiert, die Patient*innen ab der Vollendung des 65. Lebensjahres inkludierte.

Tabelle 2 - Deskriptive Statistik der Gesamtpopulation.

Charakteristika	Gesamt	Dialyse	Transplantation
Anzahl	783 (100%)	324 (41,5%)	459 (58,5%)
Geschlecht			
Männlich	479 (61,2%)	207 (63,9%)	272 (59,3%)
Weiblich	304 (38,8%)	117 (36,1%)	187 (40,7%)
Grunderkrankung			
Diabetische Nephropathie	145 (18,5%)	65 (20,1%)	80 (17,4%)
Glomerulonephritis	97 (12,4%)	33 (10,2%)	64 (13,9%)
Hypertensive Nephropathie	142 (18,1%)	59 (18,2%)	83 (18,1%)
IgA - Nephropathie	46 (5,9%)	21 (6,5%)	25 (5,4%)
Polyzystische Nierenerkrankung	104 (13,3%)	43 (13,3%)	61 (13,3%)
Andere	225 (28,7%)	93 (28,7%)	132 (28,8%)
Unbekannt	24 (3,1%)	10 (3,1%)	14 (3,1%)
Dialysetyp			
HD	693 (88,5%)	280 (86,4%)	413 (90,0%)
PD	74 (9,5%)	36 (11,1%)	38 (8,3%)
HD → PD	4 (0,5%)	2 (0,6%)	2 (0,4%)
PD → HD	12 (1,5%)	6 (1,9%)	6 (1,3%)
Alter bei 1. Dialyse in Jahren*	64 (61-68)	65 (61-68,8)	64 (61-67)
Alter bei 1. T-Listung in Jahren*	66 (64-70)	66,5 (63,3-70)	66 (64-69)
Vor dem 65. Geburtstag	260 (33,2%)	107 (33,0%)	153 (33,3%)
Nach dem 65. Geburtstag	523 (66,8%)	217 (67,0%)	306 (66,7%)
Dialysezeit in Jahren*	4 (2-6)	6 (3-8)	3 (2-5)
Dialysezeit in Abschnitten			
0 – 3 Jahre	326 (41,6%)	94 (29,0%)	232 (50,5%)
> 3 – 5 Jahre	197 (25,2%)	63 (19,4%)	134 (29,2%)
> 5 Jahre	260 (33,2%)	167 (51,5%)	93 (20,3%)
Überlebensstatus Studienende			
Lebend	377 (48,1%)	188 (58,0%)	189 (41,2%)
Verstorben	406 (51,9%)	136 (42,0%)	270 (58,8%)
Todesursachen			
Infektion	114 (28,1%)	28 (20,6%)	86 (31,9%)
Kardiovaskuläre Ursache	82 (20,2%)	37 (27,2%)	45 (16,7%)
Maligne Erkrankung	61 (15,0%)	10 (7,4%)	51 (18,9%)
Andere	43 (10,6%)	19 (14,0%)	24 (8,9%)
Unbekannt	106 (26,1%)	42 (30,9%)	64 (23,7%)

*Median mit Interquartilrange, HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse, IgA - Nephropathie = Immunglobulin-A-Nephropathie, 1. T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste.

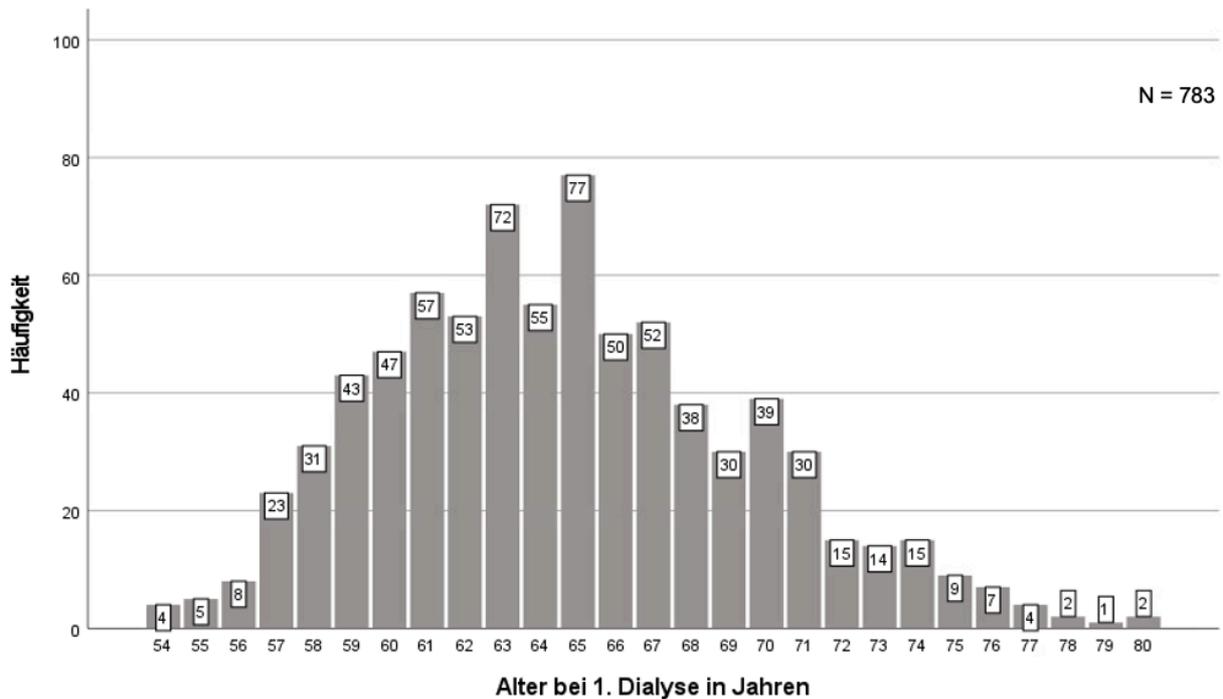


Abbildung 6 - Alter in Jahren aller Patient*innen bei erstem dauerhaften Dialysebeginn.

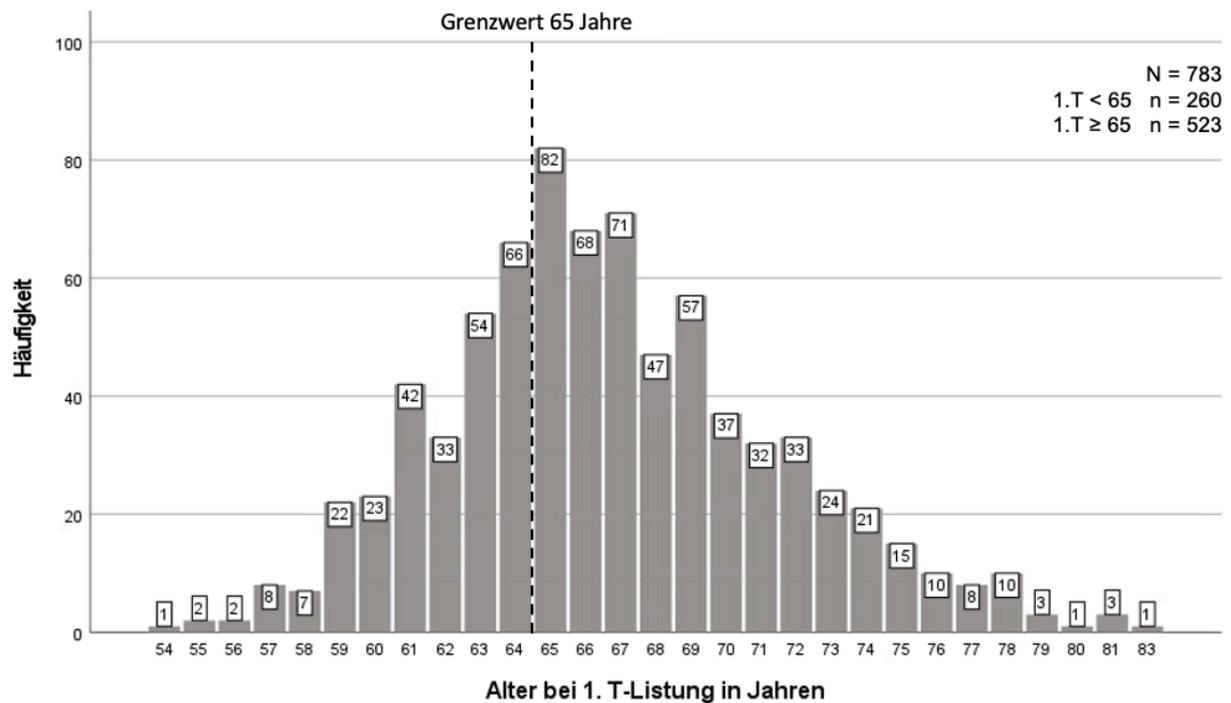


Abbildung 7 - Alter in Jahren aller Patient*innen bei der ersten Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité (Standorte: CCM und CVK).

Grenzwert ab dem Alter von 65 Jahren bei der ersten Listung als transplantabel auf der Warteliste, da der Einschluss in die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen nur erfolgte, wenn die erste Listung als transplantabel ab einem Alter von 65 Jahren stattfand. CCM = Charité Campus Mitte, CVK = Charité Virchow – Klinikum, 1. T – Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“.

3.1.2 Gründe für Abmeldungen von der Warteliste

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 98 Patient*innen von der Eurotransplant – Warteliste abgemeldet. Die Gründe für diese Abmeldungen sind in Tabelle 3 erfasst. Bei sechs Patient*innen (5,8%) fand ein Zentrumswechsel statt. Diese wurden ebenso in die Tabelle 3 aufgenommen, da ein solcher Status eine Abmeldung von der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité an den Standorten CCM und CVK bedeutet. Diese Patient*innen wurden entsprechend der Tabelle 1 jedoch weiterhin auf der Warteliste von Eurotransplant gelistet. Die Hauptabmeldungsgründe waren in 40,4% der Fälle der Wunsch der Wartenden und in 26% andere medizinische Indikationen. Die Kategorie „andere medizinische Indikationen“ wurde wortgetreu von der Warteliste der Transplantationszentren der Charité übernommen und entspricht nicht einer selbsterstellten Kategorie.

Tabelle 3 - Abmeldungsgründe von der Warteliste des Transplantationszentrums der Charité (Standorte CCM und CVK).

Abmeldungsgründe	Abmeldungen von der Warteliste der Charité (n = 104)
Kardial	8 (7,7%)
Maligne Erkrankung	6 (5,8%)
Patient*innenwunsch	42 (40,4%)
Schlechter Allgemeinzustand	6 (5,8%)
Vaskulär	7 (6,7%)
Zentrumswechsel	6 (5,8%)
Andere medizinische Indikation	27 (26,0%)
Unbekannt	2 (1,9%)

CCM = Charité Campus Mitte, CVK = Charité Virchow – Klinikum.

3.2 Eigenschaften der Transplantierten

Die deskriptiven Charakteristika der Transplantierten werden in Tabelle 4 dargestellt. Das Alter bei der Transplantation lag im Median bei 68 Jahren (IQR 66 – 71). Die mediane Wartezeit ab der ersten Dialyse bis zur NTX lag bei 4,0 Jahren (IQR 2,6 – 5,3), der Median der kalten Ischämiezeit bei 8,7 Stunden (IQR 7 – 11,7). Es erfolgten ausschließlich postmortale Spenden von hirntoten Spender*innen. Über 70% der Patient*innen wiesen vier oder mehr HLA – Mismatches auf.

Die Transplantatfunktionen sind über folgende Charakteristika definiert.

- Funktionierendes Transplantat
 - Primärfunktion vorhanden
 - Wenn keine Primärfunktion vorhanden war, dann maximal eine Dialyse nach der Transplantation bis zur Funktionsaufnahme des Transplantats
- Verzögerte Transplantatfunktion
 - Keine Primärfunktion
 - ≥ 2 Dialysen nach der Transplantation
- Primäre Nichtfunktion
 - Transplantatversagen oder Transplantatektomie innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation (erstellt in Anlehnung an die Eurotransplantvorgabe, dass Patient*innen, die innerhalb der ersten 90 Tage nach NTX erneut eine dauerhafte Dialysepflichtigkeit aufweisen, die bereits gesammelte Wartezeit weiterhin anerkannt wird (61))
- Transplantatversagen
 - Funktionsversagen des Nierentransplantats und damit einhergehende Dialysepflichtigkeit

304 Patient*innen (66,2%) wiesen nach der Nierentransplantation ein funktionierendes Transplantat auf. Bei 138 Patient*innen (30,1%), also fast einem Drittel, wurde eine verzögerte Transplantatfunktion festgestellt und bei 17 Patient*innen (3,7%) nahm die transplantierte Niere keine Funktion auf. 355 (77,3%) der 459 Transplantierten wiesen bis zum Ende der Studie (n = 167) oder bis zu ihrem Tod (n = 188) ein funktionierendes Transplantat auf. 104 Patient*innen (22,7%) entwickelten ein Transplantatversagen, von denen 82 während des Beobachtungszeitraumes verstarben.

Tabelle 4 - Deskriptive Darstellung der Eigenschaften der Transplantierten.

Charakteristika	Transplantierte (n = 459)
Alter bei Transplantation in Jahren*	68 (66-71)
Wartezeit in Jahren ab erster Dialyse*	4,0 (2,6-5,3)
1. T-Listung < 65. Geburtstag (n=153)*	5,1 (3,5-6,4)
1. T-Listung ≥ 65. Geburtstag (n=306)*	3,6 (2,3-4,8)
Transplantationsort	
CCM	244 (53,2%)
CVK	215 (46,8%)
Art der Spende	
Hirntot	459 (100%)
Kalte Ischämiezeit in Stunden*	8,7 (7-11,7)
Kalte Ischämiezeit in Tertilen	
0 – 7,6 Stunden	154 (33,8%)
> 7,6 – 10,6 Stunden	151 (33,1%)
> 10,6 Stunden	151 (33,1%)
Gesamtzahl der HLA – Mismatches*	4 (3-5)
1	5 (1,1%)
2	34 (7,5%)
3	85 (18,7%)
4	136 (29,9%)
5	140 (30,8%)
6	55 (12,1%)
Transplantatfunktion	
Funktionierendes Transplantat	304 (66,2%)
Verzögerte Transplantatfunktion	138 (30,1%)
Primäre Nichtfunktion	17 (3,7%)
Transplantatversagen	
Nein	355 (77,3%)
Ja	104 (22,7%)
Ursache Transplantatversagen	
Akute Rejektion	16 (15,4%)
Chronische Rejektion	33 (31,7%)
Infektion	8 (7,7%)
Andere	31 (29,8%)
Unbekannt	16 (15,4%)

*Median mit Interquartilbereich, CCM = Charité Campus Mitte, CVK = Charité Virchow – Klinikum, T – Listung = aktive Listung als transplantabel auf der Warteliste. HLA = Humane Leukozyten-Antigene.

3.2.1 Wartezeit der Transplantierten

Ein Faktor für die Vergabe eines Nierentransplantates ist, wie unter 1.3 beschrieben, die gesammelte Wartezeit. In Abbildung 8 wird die Anzahl an Nierentransplantationen bezüglich der verbrachten Zeit auf der Warteliste ab der ersten Dialyse dargestellt. Abbildung 9 beschreibt hingegen die verbrachte Zeit auf der Warteliste ab der ersten aktiven Listung im ETKAS oder ESP. Die erste aktive Listung im ESP wurde in dieser Studie als Startpunkt für die Berechnung der Landmarks genutzt. Die Abbildung soll so der Veranschaulichung des Transplantationsgeschehens in dieser Art der Zeitbetrachtung dienen.

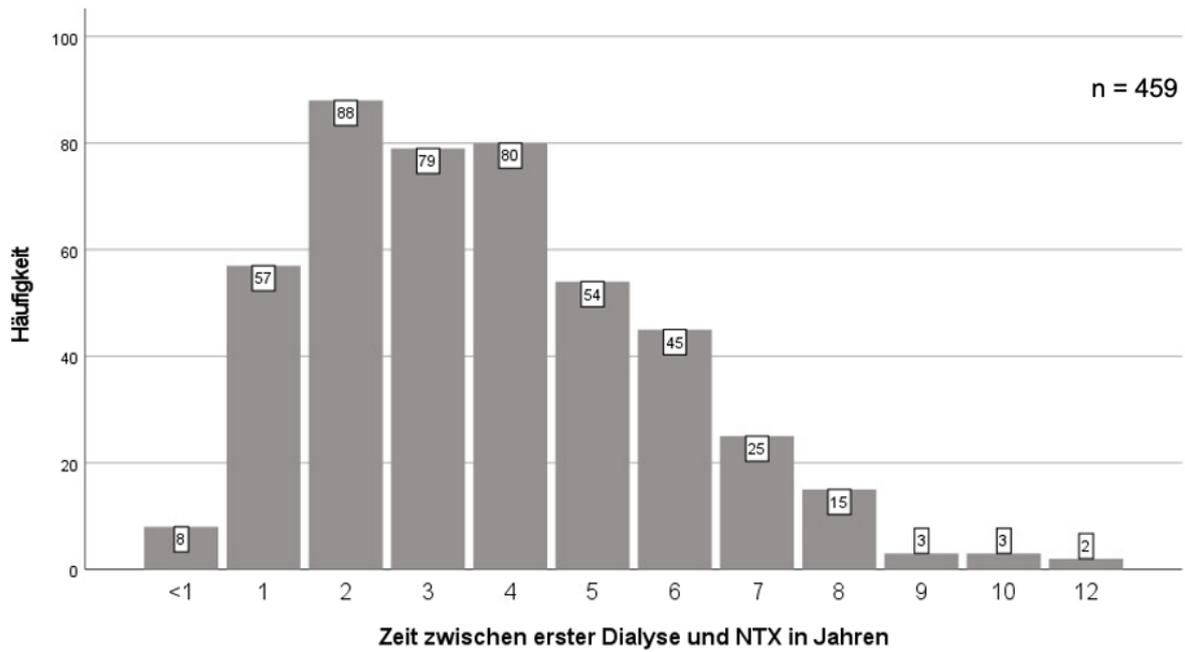


Abbildung 8 - Wartezeit in Jahren ab der ersten Dialyse bis zur Nierentransplantation.
 ESP = Eurotransplant Senior Programm, NTX = Nierentransplantation.

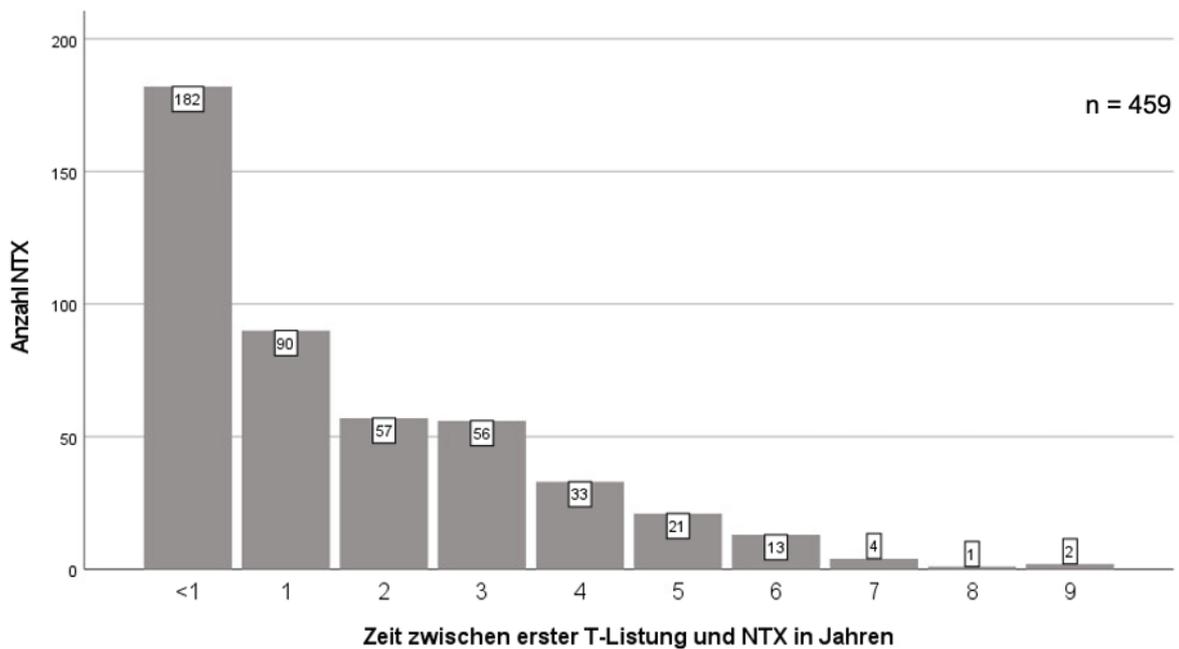


Abbildung 9 - Wartezeit in Jahren zwischen der ersten T-Listung im ETKAS oder ESP und Nierentransplantation in Jahren.
 ESP = Eurotransplant Senior Programm, ETKAS = Eurotransplant Kidney Allocation System, NTX = Nierentransplantation, erste T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste.

3.3 Eigenschaften der Spender*innen

Die nachfolgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die deskriptiven Daten der 459 Spender*innen.

*Tabelle 5 - Deskriptive Darstellung der Eigenschaften der Nierenspender*innen.*

Charakteristika	Spender*innen (n = 459)
Alter in Jahren*	72 (68-75)
Geschlecht	
Männlich	194 (42,3%)
Weiblich	265 (57,7%)
Todesursache	
Intrakranielle Blutung	307 (66,9%)
Stroke	89 (19,4%)
Trauma	43 (9,4%)
Andere	17 (3,7%)
Unbekannt	3 (0,7%)
BMI in kg/m²*	26,1 (24,2-27,8)
Gewicht in kg*	75 (67-85)
Größe in cm*	170 (165-170)

**Median mit Interquartilbereich, BMI = Body Mass Index.*

3.4 Überlebenszeitanalyse – Landmarkanalyse

In den folgenden Überlebenszeitanalysen wurde der Immortal Time Bias durch die Anwendung der Landmarkanalyse berücksichtigt. Es wurden Landmarks nach 6, 12, 18 und 24 Monaten für die Gesamtkohorte gesetzt. Wie im Methodenteil unter 2.5 erläutert wurde, ist die Größe der untersuchten Studienpopulationen abhängig vom Zeitpunkt der gesetzten Landmark.

Die Ergebnisse, die in Tabelle 6 dargestellt sind, beziehen sich auf die Gesamtkohorte (N = 783) und stellen die Ergebnisse der primären Überlebenszeitanalysen, Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen dar. Sie geben Auskunft über die Aufteilung der Kohorten in Abhängigkeit der gewählten Landmarks, das mediane und 5 – Jahres – Überleben der Dialyse – und Nierentransplantationsgruppen und die p – Werte, die mittels Log – Rank – Test errechnet wurden. Die Kaplan – Meier – Kurven der Analysen sind in den Kapiteln 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 zu finden.

Tabelle 6 - Übersicht der Ergebnisse der primären Überlebenszeitanalysen, der Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen.

	Anzahl (n)			Medianes Überleben mit 95% Konfidenzintervall		5 – Jahres-Überleben in %		P
	Gesamt	Dialyse	NTX	Dialyse	NTX	Dialyse	NTX	
Landmarkkohorten für alle Individuen unabhängig des Alters bei der 1. T – Listung (N=783)¹								
LM 6	732	536	196	7,8 (7,2-8,3)	8,1 (7,0-9,1)	72,0	73,1	0,838
LM 12	683	433	250	8,3 (7,6-9,1)	7,9 (7,1-8,8)	75,2	74,4	0,985
LM 18	641	352	289	8,5 (7,7-9,3)	8,1 (7,2-8,9)	77,4	77,5	0,757
LM 24	586	273	313	8,6 (7,7-9,5)	8,8 (7,7-9,9)	80,0	80,7	0,676
Landmarkkohorten für alle Individuen mit 1. T – Listung ≥ 65 Jahren (N=523)²								
LM 6	488	369	119	7,6 (6,9-8,5)	7,9 (6,7-9,1)	71,1	66,2	0,604
LM 12	448	294	154	8,1 (7,1-9,0)	7,7 (6,7-8,8)	75,8	68,3	0,373
LM 18	420	241	179	8,4 (7,4-9,3)	7,9 (7,3-8,6)	77,2	72,6	0,321
LM 24	387	192	195	8,6 (7,6-9,6)	8,2 (7,1-9,3)	78,9	76,9	0,931
Landmarkkohorten für alle Individuen mit 1. T ≥ 65 Jahren & Kohorteneinteilung in Abhängigkeit des Altersmedianes der Landmarkkohorten ³								
LM 6 – Kohorten in Abhängigkeit des Altersmedianes								
≤ Median (69J)	277	213	64	7,9 (6,7-9,1)	9,9 (7,3-12,4)	71,8	73,2	0,348
> Median (69J)	211	156	55	7,6 (6,4-8,8)	5,5 (4,5-6,4)	70,1	58,1	0,056
LM 12 – Kohorten in Abhängigkeit des Altersmedianes								
≤ Median (70J)	278	186	92	8,3 (7,0-9,7)	9,2 (7,2-11,3)	75,2	74,4	0,280
> Median (70J)	170	108	62	7,9 (6,9-8,9)	6,6 (4,8-8,2)	77,0	59,2	0,001
LM 18 – Kohorten in Abhängigkeit des Altersmedianes								
≤ Median (70J)	242	145	97	8,6 (7,2-10,0)	9,2 (7,1-11,3)	77,0	77,2	0,712
> Median (70J)	178	96	82	7,9 (6,9-8,9)	6,6 (4,9-8,3)	77,5	67,3	0,057
LM 24 – Kohorten in Abhängigkeit des Altersmedianes								
≤ Median (70J)	203	104	99	8,8 (7,2-10,4)	10,0 (8,1-11,8)	77,3	79,1	0,356
> Median (70J)	184	88	96	8,1 (6,7-9,4)	7,6 (6,5-8,6)	81,0	74,6	0,226

¹ Primäre Überlebenszeitanalyse, ² Sensitivitätsanalyse, ³ Subgruppenanalyse, P-Werte berechnet mit Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse, 1. T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste, NTX = Nierentransplantation, LM6 = Landmark 6 Monate nach erster aktiver Listung im Eurotransplant Senior Programm (ESP), LM12 = Landmark 12 Monate nach erster aktiver Listung im ESP, LM18 = Landmark 18 Monate nach erster aktiver Listung im ESP, LM24 = Landmark 24 Monate nach erster aktiver Listung im ESP, J = Jahre.

3.4.1 Primäre Überlebenszeitanalyse

Die primäre Überlebenszeitanalyse stellt die Analysen der Kohorten dar, die alle Patient*innen unabhängig ihres Alters bei der ersten T-Listung einschlossen. Die Zahl der analysierbaren Patient*innen der Gesamtgruppe lag somit bei N = 783. Die Kohortengrößen der vier berechneten Landmarks sind aus Tabelle 6 zu entnehmen, sowie unter den Kaplan – Meier – Kurven angegeben. In keiner der vier durchgeführten Landmarkanalysen konnte ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Transplantierten und Dialysierten festgestellt werden. Im Folgenden sind die Kaplan – Meier – Kurven der besagten vier Landmarkanalysen dargestellt.

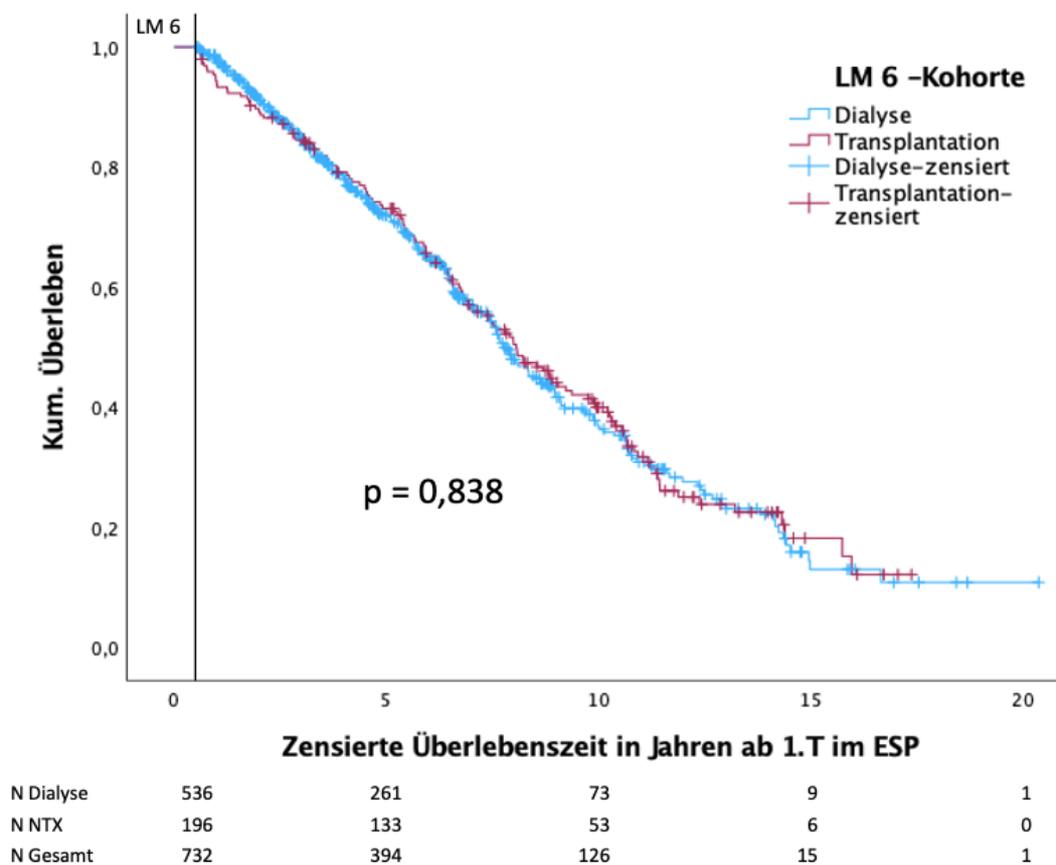


Abbildung 10 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 6 – Kohorte.

Zeitpunkt dieser Landmark ist 6 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Analyse der Landmark 6 (Abbildung 10) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 732 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 196 transplantiert und

536 dialysiert wurden. Die Überlebenszeit dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,838$).

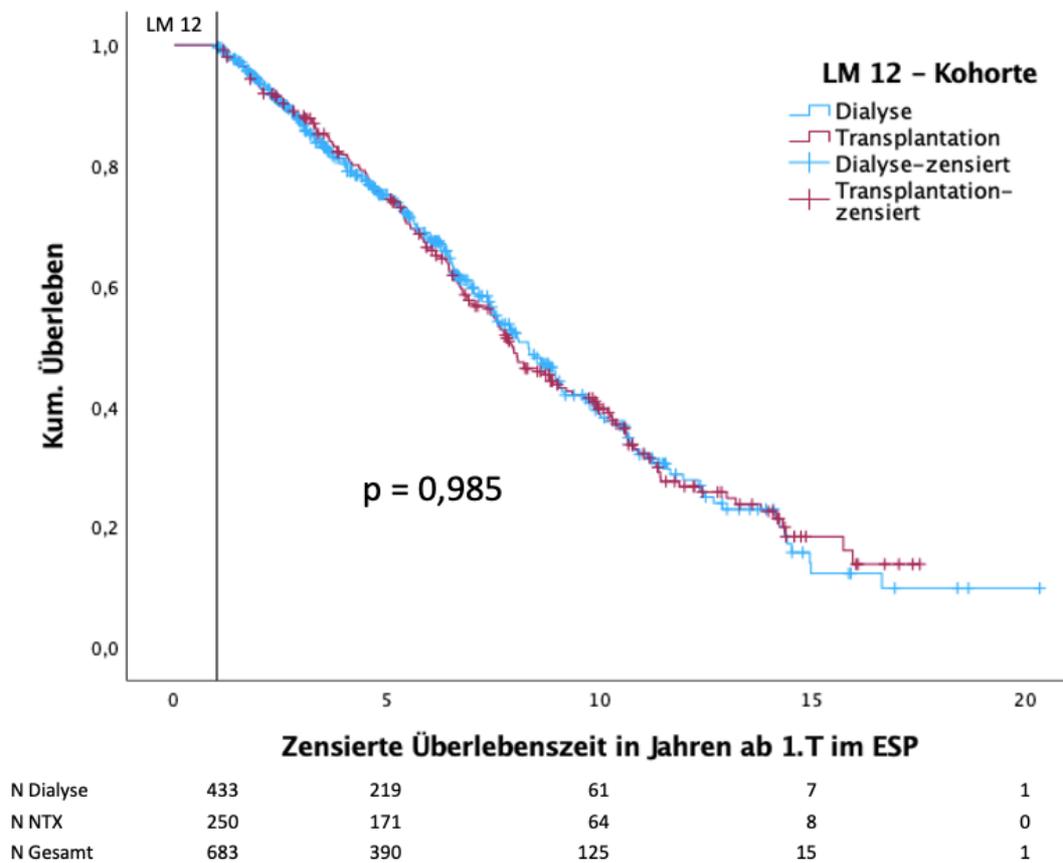
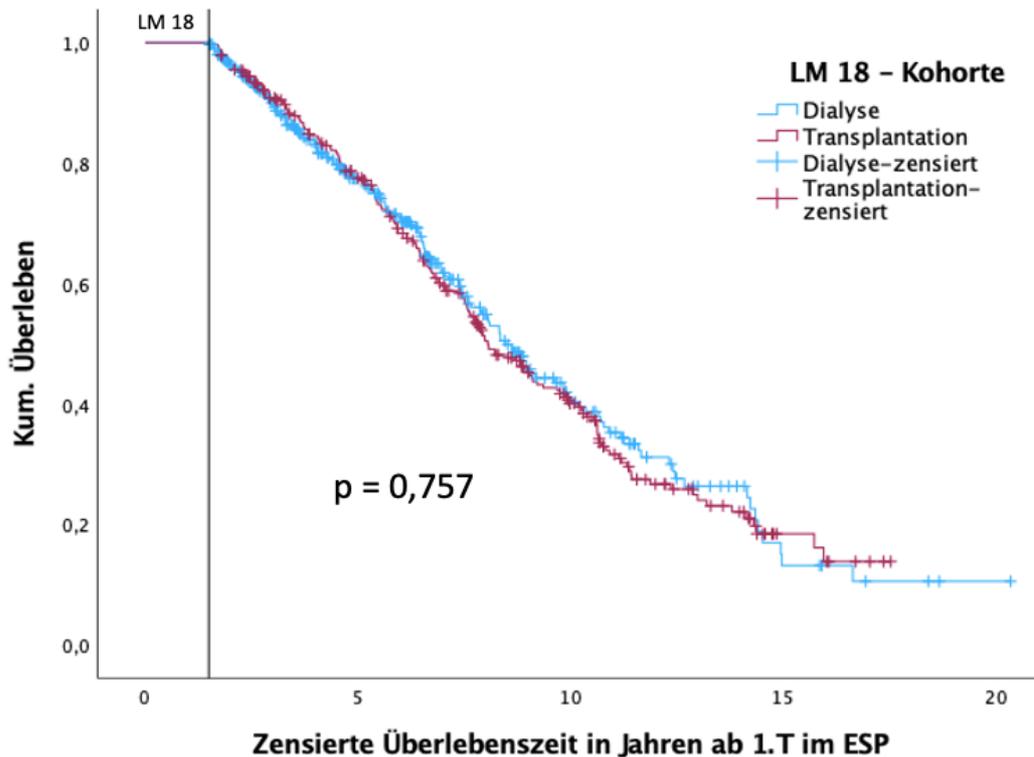


Abbildung 11 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 12 – Kohorte.

Zeitpunkt dieser Landmark ist 12 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p -Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Analyse der Landmark 12 (Abbildung 11) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 683 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 250 transplantiert und 433 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,985$).

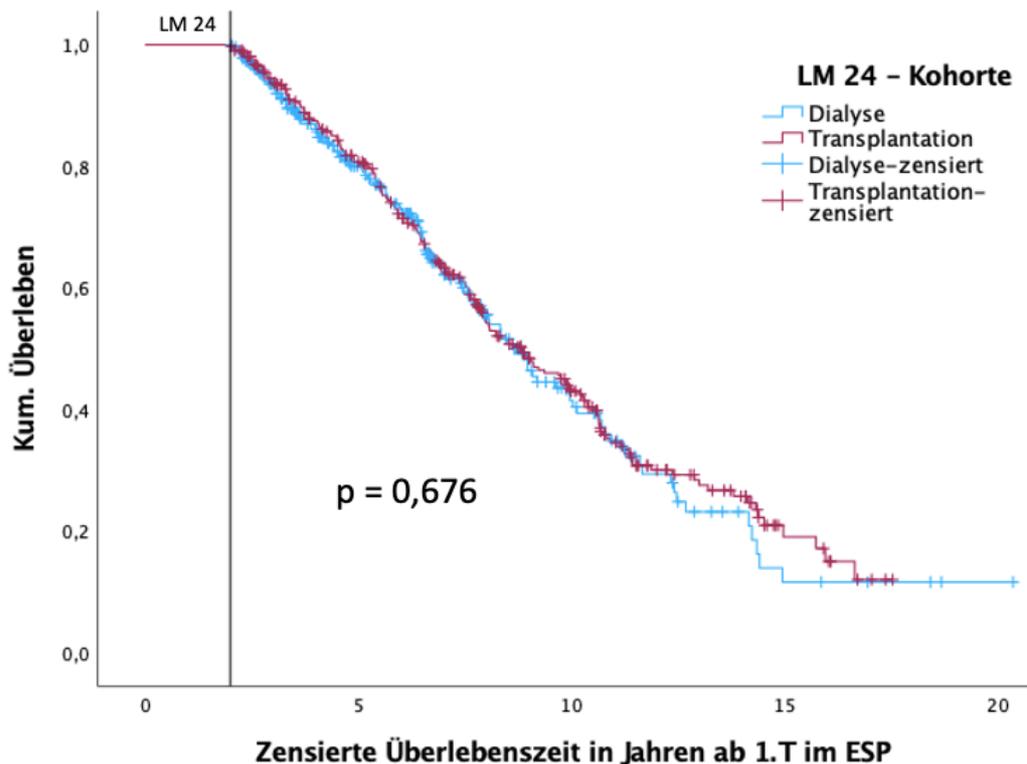


N Dialyse	352	189	51	7	1
N NTX	289	199	73	8	0
N Gesamt	641	388	124	15	1

Abbildung 12 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 18 – Kohorte.

Zeitpunkt dieser Landmark ist 18 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Analyse der Landmark 18 (Abbildung 12) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 641 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 289 transplantiert und 352 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,757$).



N Dialyse	273	158	40	5	1
N NTX	313	223	83	10	0
N Gesamt	586	381	123	15	1

Abbildung 13 - Überlebenszeitanalyse der Landmark 24 – Kohorte.

Zeitpunkt dieser Landmark ist 24 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Analyse der Landmark 24 (Abbildung 13) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 586 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 313 transplantiert und 273 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,676$).

3.4.2 Sensitivitätsanalyse

Durch die Betrachtung der Studienpopulation unabhängig des Alters bei der ersten T-Listung wurden (wie bereits unter 3.4.1 beschrieben) in der primären Überlebenszeitanalyse auch Patient*innen inkludiert, die vor ihrem 65. Geburtstag eine T-Listung aufwiesen und somit zunächst auf eine ETKAS-Niere warteten. Der Fokus der Studie beruhte jedoch darauf, Patient*innen miteinander zu vergleichen, die ausschließlich im ESP für eine Niere gelistet waren. Aus diesem Grund wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Herangehensweise mithilfe der vier Landmarks

blieb identisch, das Patient*innenkollektiv inkludierte in diesen Analysen hingegen nur noch Patient*innen, deren erste aktive Listung auf der Warteliste nach dem 65. Lebensjahr erfolgte. Diese Patient*innen akquirierten somit ausschließlich im ESP ihre Wartezeit. Die Anzahl der Patient*innen, die für die folgenden Landmarkanalysen zur Verfügung standen, verringerte sich dadurch auf n = 523. Die Kohortengrößen der vier Landmarkkohorten der Sensitivitätsanalysen sind aus Tabelle 6 zu entnehmen, sowie unter den folgenden Kaplan – Meier – Kurven angegeben. Ebenso wie in den primären Überlebenszeitanalysen, konnte auch in diesen Sensitivitätsanalysen (Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17) bei keiner der vier Landmarkkohorten ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Transplantierten und Dialysierten festgestellt werden. Im Folgenden sind die Kaplan – Meier – Kurven der vier Sensitivitätsanalysen dargestellt.

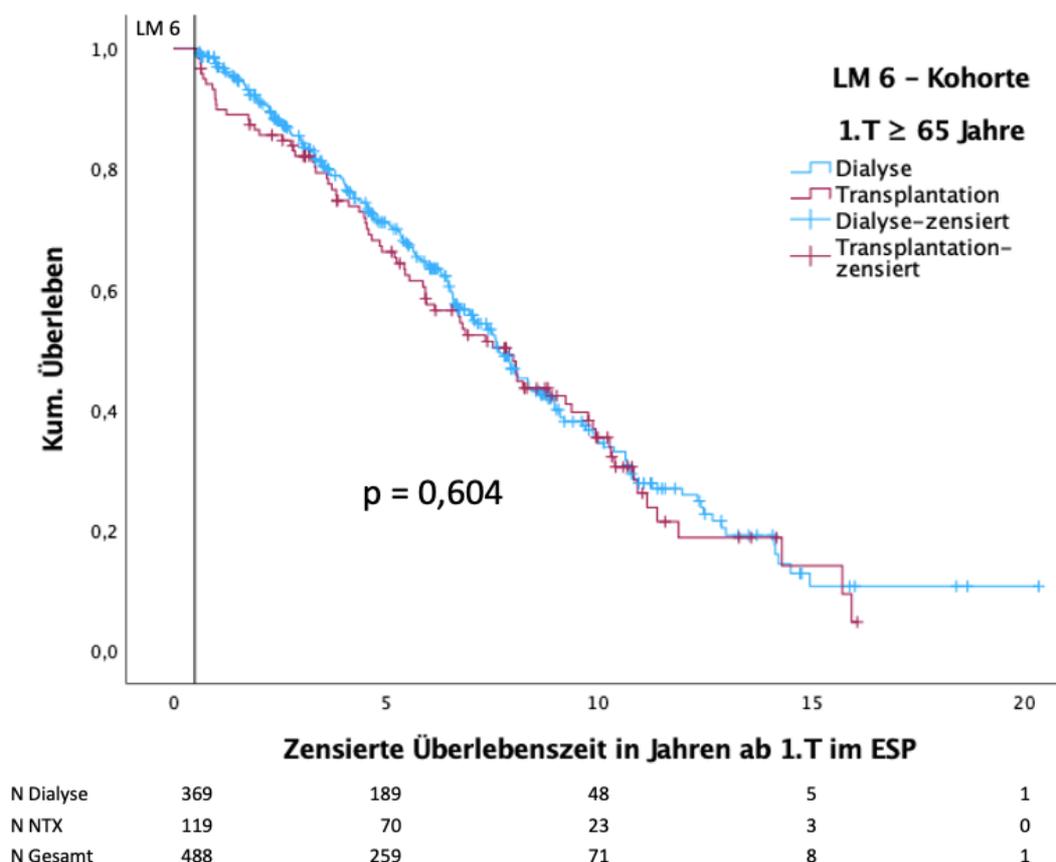


Abbildung 14 – Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 6 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand.

Zeitpunkt der Landmark ist 6 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Sensitivitätsanalyse der Landmark 6 (Abbildung 14) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 488 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 119 transplantiert und 369 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,604$).

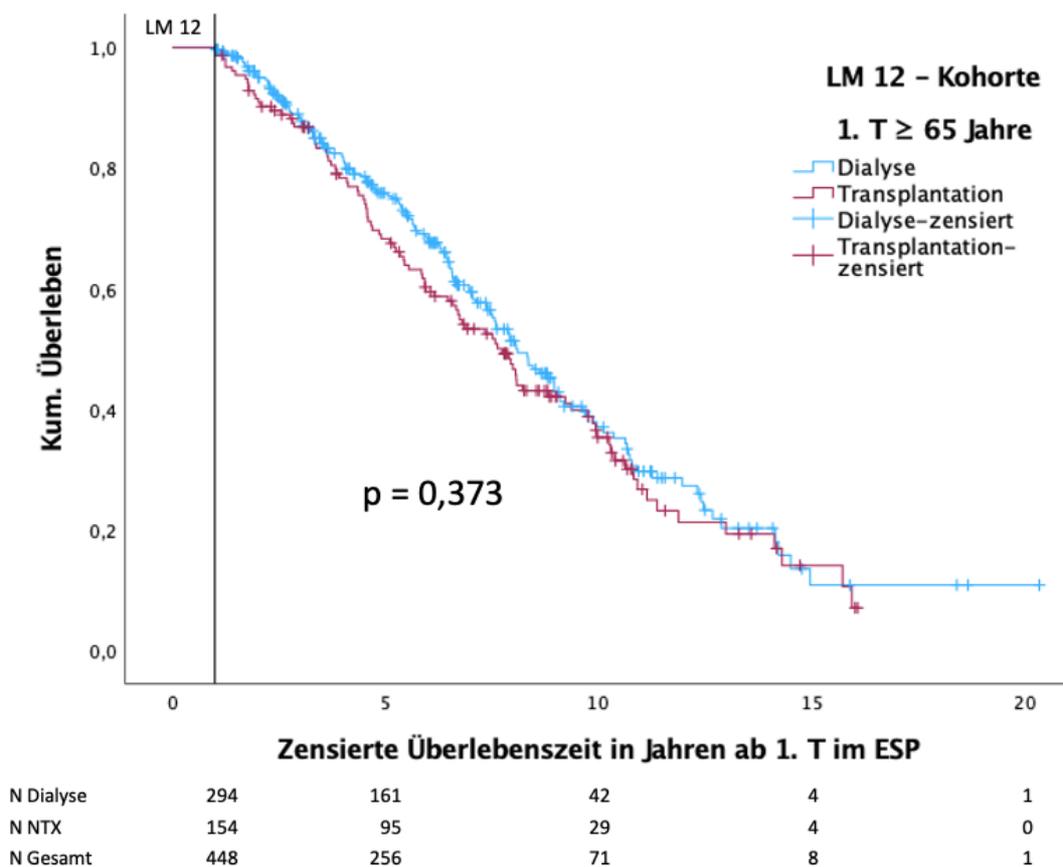
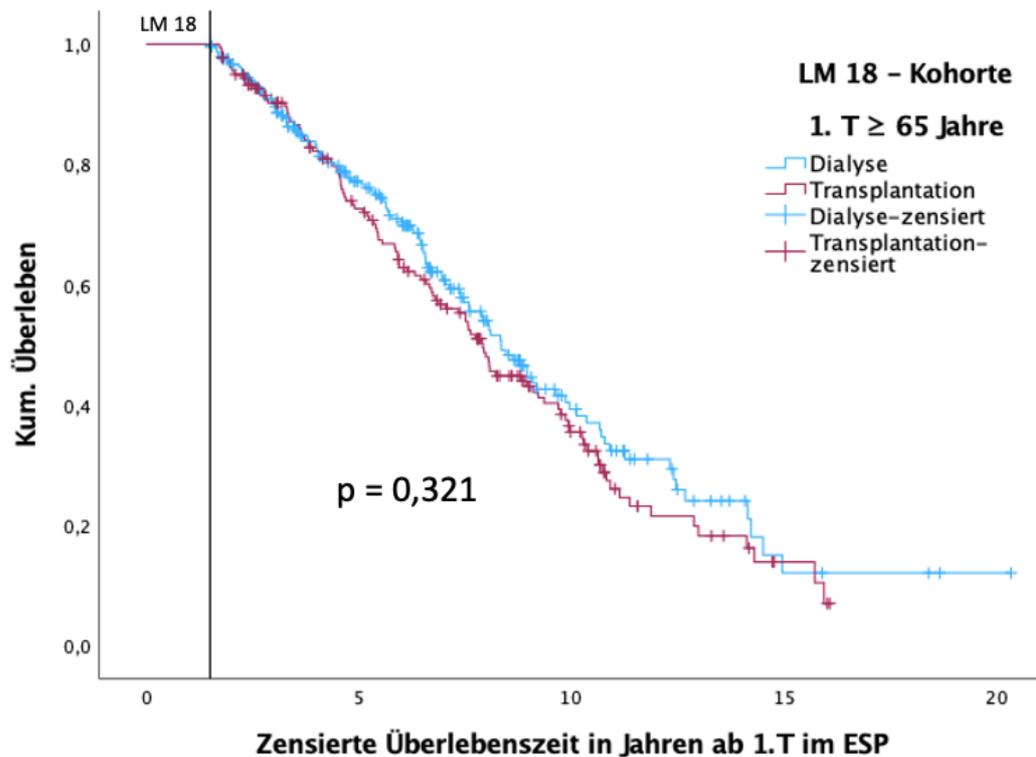


Abbildung 15 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 12 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand.

Zeitpunkt der Landmark ist 12 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

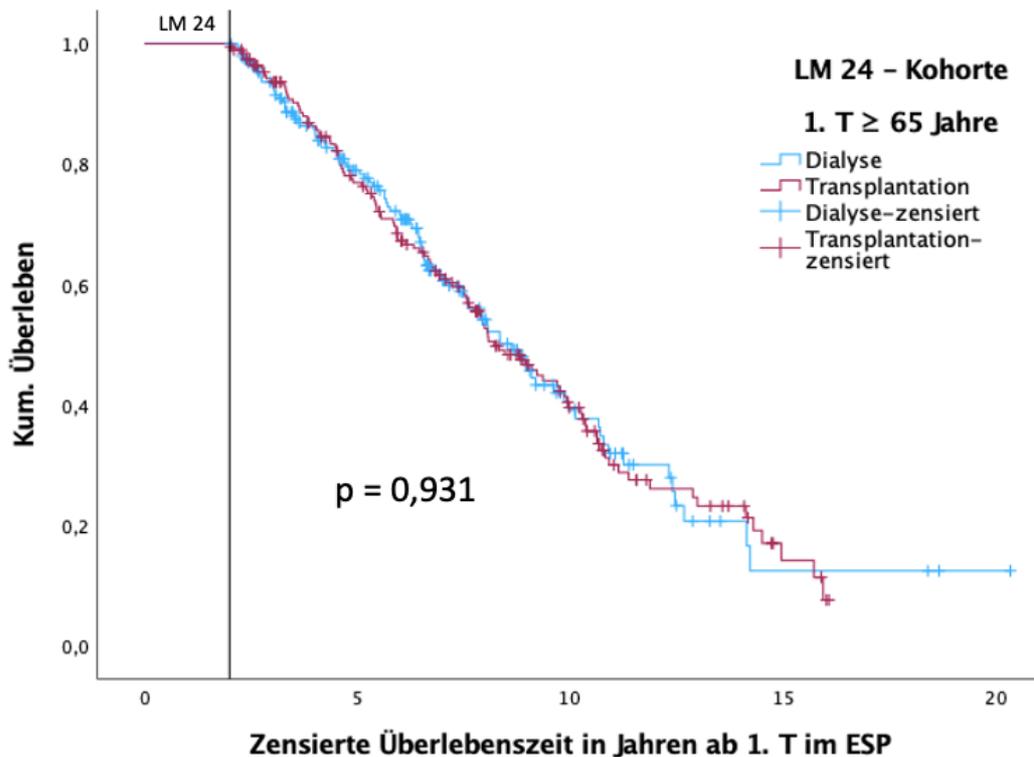
Das in der Sensitivitätsanalyse der Landmark 12 (Abbildung 15) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 448 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 154 transplantiert und 294 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,373$).



N Dialyse	241	141	35	4	1
N NTX	179	113	35	4	0
N Gesamt	420	254	70	8	1

Abbildung 16- Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 18 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand. Zeitpunkt der Landmark ist 18 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Sensitivitätsanalyse der Landmark 18 (Abbildung 16) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 420 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 179 transplantiert und 241 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,321$).



N Dialyse	192	120	28	3	1
N NTX	195	130	42	5	0
N Gesamt	387	250	70	8	1

Abbildung 17 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen der Landmark 24 - Kohorte, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand. Zeitpunkt der Landmark ist 24 Monate nach 1.T im ESP. Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Sensitivitätsanalyse der Landmark 24 (Abbildung 17) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 387 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 195 transplantiert und 192 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,931$).

3.4.3 Subgruppenanalyse

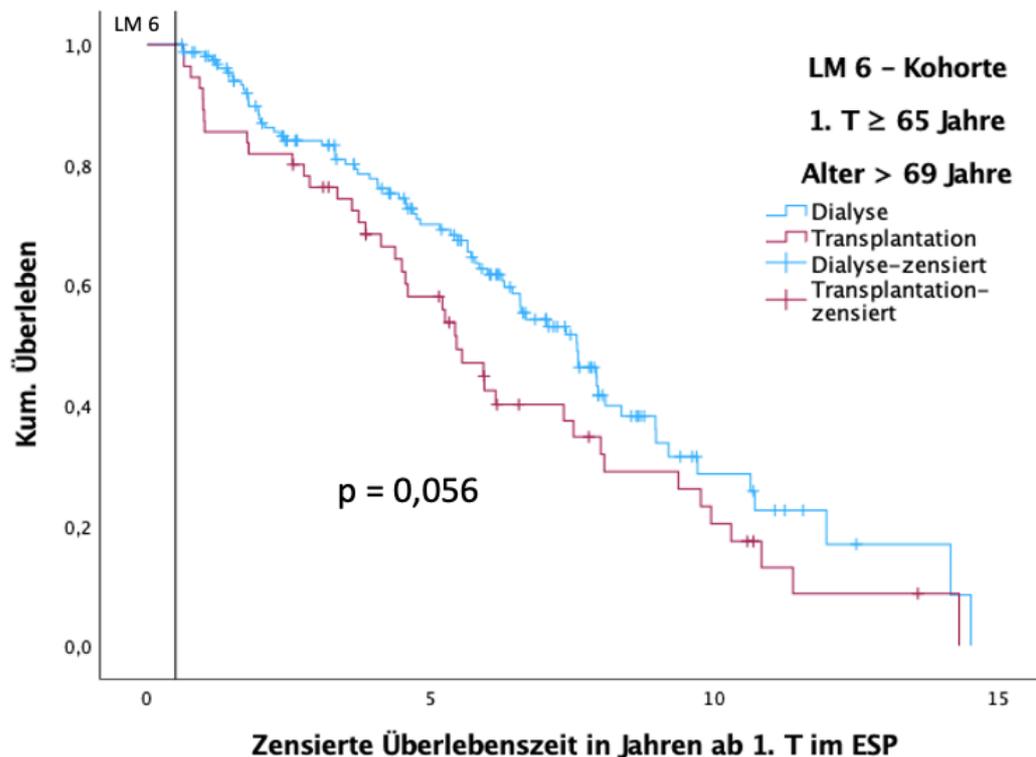
Die Kohorten der Landmarks mit erster T-Listung nach dem 65. Geburtstag wurden im nächsten Schritt anhand ihrer jeweiligen Altersmediane (Tabelle 7) in Subgruppen unterteilt. Die Unterteilung erfolgte anhand dessen, ob das Alter der Patient*innen am Zeitpunkt der Landmarks \leq oder $>$ dem errechneten Altersmedian der Landmarkkohorte lag. Aus dieser Aufteilung ergaben sich je zwei Subgruppen pro Landmark, die untersucht wurden. Die unterschiedlichen Behandlungsverfahren

konnten dadurch erneut in älteren und jüngeren Subpopulationen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit analysiert werden. Die Größen der Subgruppen in Abhängigkeit der Altersmediane inklusive der Ergebnisse der Log-Rank-Tests sind in Tabelle 6 ersichtlich. In den bis dahin durchgeführten Analysen der Landmarkkohorten unter 3.4.1 und 3.4.2 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den dialysierten und transplantierten Patient*innen. Erfolgte jedoch der Vergleich der über dem Altersmedian liegenden Subgruppen innerhalb der Landmarkkohorten, gab es bei einer der Analysen einen signifikanten Unterschied zwischen der Dialyse und Transplantation. Dieser Unterschied der Überlebenszeiten bestand bei den über 70-Jährigen der Landmark 12 (Abbildung 19). Die dialysierten Patient*innen lebten signifikant länger als die vergleichbaren Transplantierten. Die folgenden Kaplan – Meier – Kurven (Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 21) repräsentieren die Subgruppen, deren Patient*innenalter über dem des Altersmedians lag.

Tabelle 7 - Übersicht der Altersmediane (anhand derer die Kohorten in der Subgruppenanalyse eingeteilt werden) der Landmarkkohorten mit erster T-Listung nach dem 65. Geburtstag.

Landmarkkohorten mit 1. T – Listung \geq 65 Jahren	Altersmedian in Jahren (Interquartilabstand)
Landmark 6 – Kohorte	69 (67 – 72)
Landmark 12 – Kohorte	70 (63 – 73)
Landmark 18 – Kohorte	70 (68 – 73)
Landmark 24 – Kohorte	70 (68 – 73)

1. T-Listung = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste.

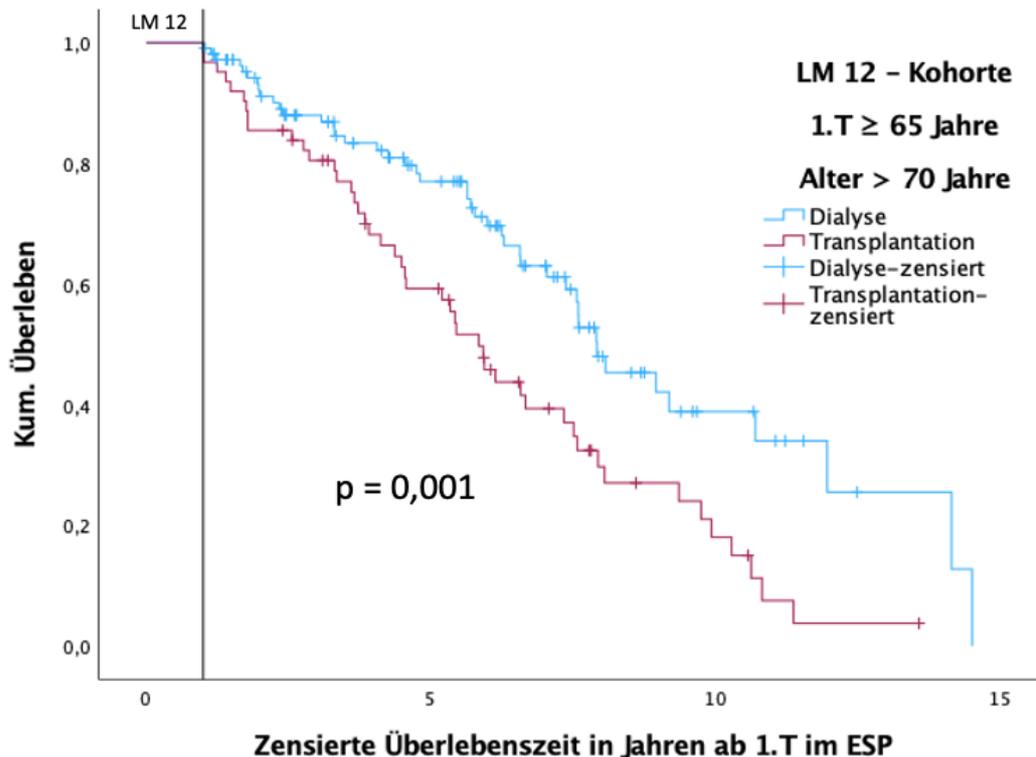


N Dialyse	156	80	10	0
N NTX	55	28	7	0
N Gesamt	211	108	17	0

Abbildung 18 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der Landmark 6 (6 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 69 Jahren lag.

Berechnung der p -Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Subgruppenanalyse der Landmark 6 (Abbildung 18) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 211 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 55 transplantiert und 156 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,056$).

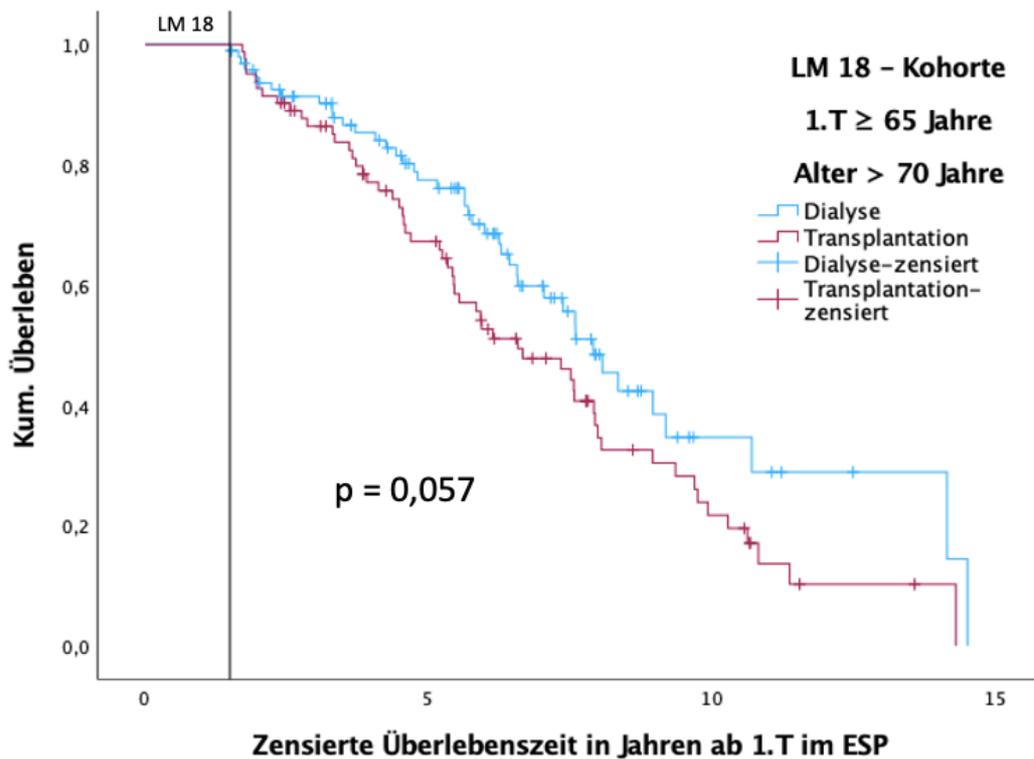


N Dialyse	108	58	40	0
N NTX	62	33	6	0
N Gesamt	170	91	46	0

Abbildung 19 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der LM 12 (12 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 70 Jahren lag.

Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Subgruppenanalyse der Landmark 12 (Abbildung 19) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 170 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 62 transplantiert und 108 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich signifikant ($p = 0,001$).

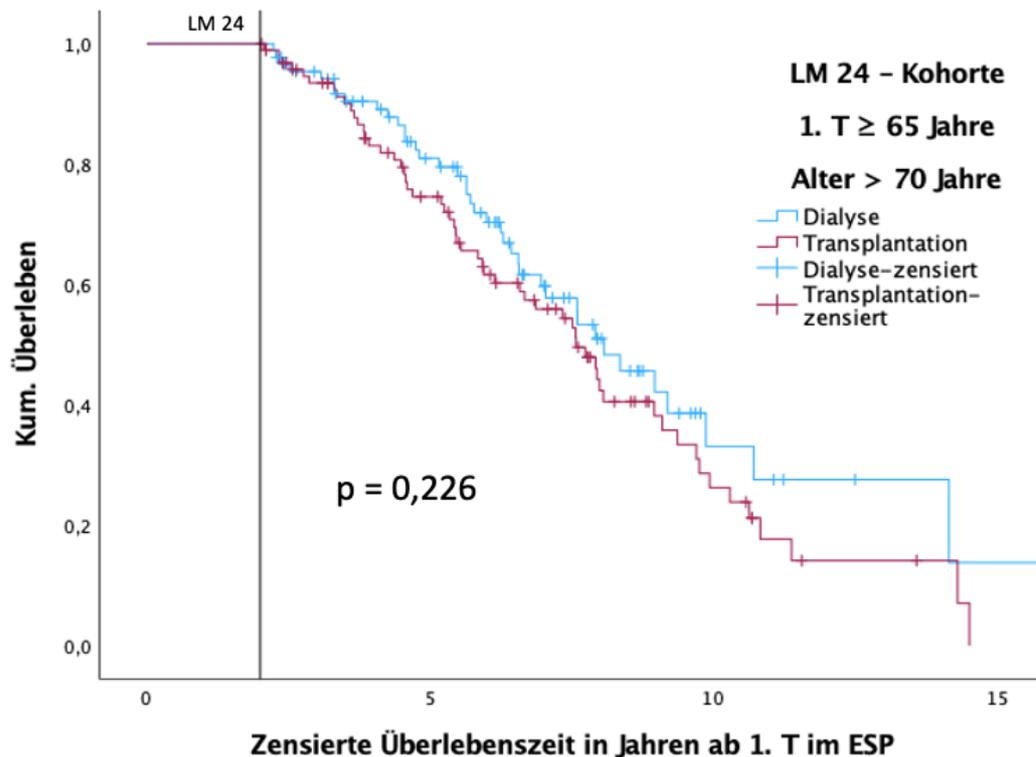


N Dialyse	96	57	6	0
N NTX	82	48	10	0
N Gesamt	178	105	16	0

Abbildung 20 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der Landmark 18 (18 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 70 Jahren lag.

Berechnung der p -Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Subgruppenanalyse der Landmark 18 (Abbildung 20) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 178 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 82 transplantiert und 96 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,057$).



N Dialyse	88	57	6	1
N NTX	96	60	11	0
N Gesamt	184	117	17	1

Abbildung 21 - Überlebenszeitanalyse der Patient*innen, deren erste Listung als transplantabel auf der Warteliste ab dem Alter von 65 Jahren stattfand und deren Alter beim Zeitpunkt der Landmark 24 (24 Monaten nach 1.T im ESP) bei über 70 Jahren lag.

Berechnung der p -Werte mittels Log-Rank-Test zwischen den Gruppen NTX und Dialyse. LM = Landmark. N = Anzahl der Patient*innen unter Risiko, NTX = Nierentransplantation, 1.T im ESP = erste aktive Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste des Eurotransplant Senior Programms.

Das in der Subgruppenanalyse der Landmark 24 (Abbildung 21) inkludierte Patient*innenkollektiv umfasste 184 Patient*innen, von denen bis zu diesem Zeitpunkt 96 transplantiert und 88 dialysiert wurden. Die Überlebenszeiten dieser beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,226$).

4 Diskussion

4.1 NTX und Dialyse im ESP

Die hohe Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung ist im globalen Kontext von weitreichender Bedeutung (1, 2). Nahezu jede achte Person weist weltweit ein Stadium einer chronischen Nierenerkrankung auf (11). Man geht davon aus, dass die Anzahl an Menschen, die auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind, weiterhin steigen wird und somit auch die damit einhergehenden Kosten für die Gesundheitssysteme (2, 78). Das CKD-Stadium 5 ist eine der teuersten chronischen Erkrankungen (4), wobei die Kosten der Dialyse die der Nierentransplantationen übertreffen. Somit sind Nierentransplantationen als kosteneffizientere Therapie anzusehen (47, 79). Als Reaktion auf die Zunahme älter werdender Empfänger*innen und Spender*innen von Nierentransplantaten wurde bereits im Jahr 1999 in der Eurotransplantregion (heute bestehend aus: Deutschland, Österreich, Belgien, Luxemburg, Niederlande, Kroatien, Ungarn, Slowenien) das ESP eingeführt (60, 67). Das Eurotransplant Senior Programm ist ein Programm, das sich explizit an ≥ 65 – jährige Patient*innen richtet und spezielle, teils länderspezifische Allokationskriterien aufweist (61, 67). In Anbetracht des Organalters – die Spender*innen sind über 65 Jahre – liegt der Fokus der Allokation auf einer möglichst kurzen kalten Ischämiezeit. Die Übereinstimmung der HLA – Merkmale zwischen Spender*innen und Empfänger*innen ist bei diesem Allokationsregime von geringerer Relevanz als im ETKAS (61). Zwanzig Jahre nach der Einführung des Programms sollten die Resultate der Patient*innen, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin an den Campi Mitte oder Virchow in diesem Programm transplantiert wurden, evaluiert werden.

Es erfolgte ein Vergleich der Überlebenszeiten der Dialysepatient*innen auf der Warteliste des ESP und der im ESP transplantierten Patient*innen. Darüber hinaus wurde das Ziel verfolgt, mögliche Verzerrungen einer solchen Analyse durch den Immortal Time Bias oder Informative Censoring hervorgerufen, zu detektieren und so gering wie möglich zu halten. Die vorliegenden Daten repräsentieren unseres Wissens eine in dem Kontext unserer Fragestellung noch nicht durchgeführte Art der Analyse und stellen somit eine neue Betrachtungsweise des Transplantationsgeschehens im Eurotransplantraum dar. In der Studie wurden mittels einer Landmarkanalyse zu vier Zeitpunkten mehrere Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

4.2 Vergleich der Überlebenszeiten zwischen NTX und Dialyse im ESP

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 783 Patient*innen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 31.12.2019 aktiv auf der Warteliste des ESP gelistet waren. 459 dieser Patient*innen erhielten im soeben beschriebenen Zeitraum am CCM oder CVK ein Nierentransplantat aus dem ESP. Die Ergebnisse der Landmarkanalysen zeigen, dass zwischen den Transplantierten und wartenden Dialysepatient*innen des ESP kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten nachgewiesen werden konnte (Tabelle 6). In diesem Zusammenhang bestätigte sich die vor Studiendurchführung verfasste Nullhypothese. Weder in den primären Überlebenszeitanalysen, die unabhängig des Alters bei der ersten aktiven Listung auf der Warteliste durchgeführt worden, noch in den Sensitivitätsanalysen, die sich spezifisch auf Erstgelistete im ESP bezogen, konnten signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten festgestellt werden. Lediglich in den Subgruppenanalysen, die nach Altersmedian stratifiziert wurden, konnte in einer der Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen der Dialyse- und Transplantationsgruppe festgestellt werden ($p = 0,001$) (Tabelle 6), allerdings zu Ungunsten der transplantierten Patienten. Die Subgruppenanalysen der vorliegenden Studie (Abbildung 4, Tabelle 6, 3.4.3) dienen der Exploration von potentiellen altersgruppenspezifischen Effekten im ESP. Im klinischen Alltag der Transplantationsmedizin stellt sich häufig die Frage, bis zu welchem Alter und unter welchen patient*innenindividuellen Bedingungen Nierentransplantationen durchgeführt werden sollten (48). Durch die Aufteilung der vier Landmarkgruppen anhand ihrer Altersmediane sollte sich dieser Problematik genähert werden. Wie soeben beschrieben, ergab sich lediglich in einer der durchgeführten Subgruppenanalysen ein signifikanter Überlebensunterschied ($p = 0,001$) zwischen den Transplantierten und Dialysierten. Das 5 – Jahres – Überleben der Dialysierten im ESP lag hier bei 77,0%, wohingegen das der Transplantierten nur bei 59,2% lag (Abbildung 19). In dieser Subgruppe (Alter > 70 Jahre) der Landmark 12 profitierten die Patient*innen davon, weiterhin dialysiert und nicht transplantiert zu werden. Die Gruppengrößen in dieser Analyse waren jedoch im Vergleich zu den primären Überlebenszeitanalysen und Sensitivitätsanalysen geringer und divergierten (n Dialyse = 108, n Transplantation = 62). Auf der Grundlage dieses einzelnen signifikanten Ergebnisses kann noch nicht geschlossen werden, dass die

Transplantation bei Patienten >70 Jahre eher ungünstig ist. In den Subgruppenanalysen der LM6 mit > 69 Jahre ($p=0,056$) und LM18 mit > 70 Jahre ($p=0,057$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch eine ähnliche Ausrichtung der Ergebnisse. Zu beachten gilt auch bei diesen Analysen, dass die Fallzahlen relativ gering waren und Gruppengrößen bei der LM6 stark divergierten. Die beschriebenen Subgruppenanalysen der LM6, LM12 und LM18 unterstützen letztlich die Hauptaussage der Studie. Eine Nierentransplantation im hohen Alter ist nicht in jedem Fall mit einem besseren Patientenüberleben verbunden. Die Dialysepatient*innen auf der Warteliste des ESP überlebten ähnlich lang wie die Nierentransplantierten des ESP und in der beschriebenen singulären Subgruppenanalyse sogar länger als die Transplantierten. Die Frage nach einer oberen Altersgrenze für Nierentransplantationen kann durch diese Studie nicht beantwortet werden. Gleichmaßen wird jedoch durch diese Studienergebnisse die Relevanz dieser Fragestellung deutlich und stellt somit eine Grundlage für weitere Forschungsvorhaben dar.

Die Aussage, dass eine Nierentransplantation im ESP keinen Überlebensvorteil gegenüber den Wartenden darstellt, wurde unserem Kenntnisstand nach bisher nur durch Peters-Sengers et al. im Jahr 2017 in den Niederlanden getätigt. Die Analyse von Peters-Sengers et al. umfasst einen Beobachtungszeitraum von 2002 bis 2012 und beschreibt somit einen Teil des ebenso von uns analysierten Zeitraums (74). Darüber hinaus sind die Niederlande auch Mitglied bei Eurotransplant und somit unterliegen beide Studien den von Eurotransplant etablierten Allokationsregimen (60). Eine Besonderheit in den Niederlanden ist, dass zusätzlich zur Organspende nach einem Hirntot (DBD, donation after brain death), auch die Spende nach Herz- und Kreislaufftod praktiziert wird und in der Analyse gesondert berücksichtigt wurde (74). In Deutschland wird Letzteres nicht durchgeführt (80). Im Gegensatz zu unserer Studie wurden bei Peters-Sengers et al. durch den multizentrischen Ansatz insgesamt 3597 Patient*innen analysiert, wovon jedoch nur 245 Empfänger*innen ein Alter von mindestens 65 Jahren aufwiesen und die Niere einer hirntoten Person erhielten, die ebenfalls mindestens 65 Jahre alt war. Die Daten der transplantierten Patient*innen wurden aus dem Dutch Organ Registry, einem Organspenderegister extrahiert. In Deutschland wird ein solches aktuell noch etabliert und erfährt erst seit Juli 2021 eine regelhafte Nutzung (81). Somit enthält diese Studie zwar weniger Patient*innen, die äquivalent zu unseren Empfänger*innen sind, hat aber durch das multizentrische

Studiendesign weniger zentrumsbedingte Einflussfaktoren. Der Altersmedian der Transplantierten bei der ESP – Nierenspende bezüglich hirntoter Spender*innen lag bei Peters-Sengers et al. wie auch in der vorliegenden Arbeit bei einem Alter von 68 Jahren (Tabelle 4). Der Altersmedian der Spender*innen betrug in der vorliegenden Arbeit 72 Jahre (IQR 68 – 75) und war somit 4 Jahre höher als in der Kohorte von Peters-Sengers et al. (68 Jahre, IQR 66 – 71). Dieser Unterschied kann unter anderem dadurch bedingt sein, dass das Alter der Spender*innen stetig zunimmt (82). Ebenso untersuchten Peters-Senger nur Spender*innen bis zum Jahr 2012, wohingegen wir bis zum Jahr 2019 inkludierten. Um eine Überschätzung der Sterblichkeit an der Dialyse zu verhindern, wurden wie bei uns nur Patient*innen miteinander verglichen, die zumindest initial einen aktiven Status auf der Warteliste aufwiesen. Die Mortalität von DBD – Nieren – Empfänger*innen lag 5 Jahre nach NTX bei 60,4%, wohingegen dialysierte Wartende nach einer äquivalenten Zeit eine vergleichbare Mortalität von 61,3% aufwiesen. Das Langzeitüberleben der Wartenden und Transplantierten unterschied sich somit in diesem Patient*innenkollektiv ebenfalls nicht. Zu berücksichtigen bleibt bei der Betrachtung dieser Ergebnisse, dass sich die 5 Jahres-Überlebensraten zwischen den in Holland und den in Berlin Transplantierten unterschieden. Die 5-Jahres-Überlebensrate der LM6-Kohorte lag bei den Transplantierten bei 73,1% und bei den Dialysierten bei 72% (LM6, siehe Tabelle 6). Die Gründe für den Unterschied von circa 10% in den Studien können mitunter in der Selektion der Transplantierten und der Dialysequalität begründet sein. So kann auf Grundlage dieser Betrachtungsweise diskutiert werden, dass gegebenenfalls die Dialysequalität in Deutschland höher als in Holland und die Selektion der Patient*innen für eine Nierentransplantation besser sei. Zugleich gilt zu beachten, dass zwei unterschiedliche statistische Methoden zur Auswertung der Überlebenszeiten genutzt wurden, die im Kontext dieser Diskussion verglichen werden. Unserer Kenntnis nach sind die Studienergebnisse unserer Arbeit und derer von Peters-Sengers et al. die ersten, die keinen Überlebensvorteil für Transplantierte im ESP gegenüber den Wartenden feststellen. Zu beachten gilt, dass Peters-Sengers et al. eine Cox-Regression für die Analysen nutzten, wir hingegen Landmarkanalysen durchführten. Eine weitere Arbeitsgruppe, Hellemans et al., die sich dem Vergleich zwischen Transplantierten und Dialysierten in Belgien (Eurotransplantregion) widmete, veröffentlichte 2021 die Aussage, dass ≥ 65 Jahre alte Patient*innen, die mit einer ECD (expanded criteria donor) Niere transplantiert wurden, sich in der Überlebenszeit

nicht signifikant von gleichaltrigen Dialysepatient*innen unterschieden. Diese ECD-Nieren stammen von Spender*innen über 60 Jahren oder 50 – 59 Jahren mit mindestens zwei der folgenden Charakteristika: Ischämischer Hirninfarkt als Todesursache, Serumkreatinin von $> 1,5$ mg/dl, arterieller Hypertonus. Die Mortalität während der medianen Wartezeit plus drei Jahren post-TX oder der kontinuierlichen Dialyse lag bei den ≥ 65 – jährigen ECD – Nierentransplantierten bei 20,5% (Konfidenzintervall 16,1-24,6) und bei den Dialysierten bei 24,6% (19,4-29,5) (83). Diese Erkenntnis unterstützt unsere Aussage und die von Peters-Sengers et al., dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dialysierten und Transplantierten ab dem Alter von ≥ 65 Jahren gibt. Einschränkend ist jedoch hier zu vermerken, dass ECD – Nieren und nicht explizit Nieren aus dem ESP durch Hellemans et al. untersucht wurden (83). Im ESP werden hingegen nur Nieren von Spender*innen über 65 Jahren verwendet (61). In einer Studie von Pérez-Sáez et al. aus dem Jahr 2016 (Katalonien, Spanien), die Dialysepatient*innen mit Transplantierten verglich, lag der Schwerpunkt auf der Analyse von ≥ 75 Jahre alten Nierentransplantaten. Die Hauptaussage dieser Studie unterstützte hingegen das Vorgehen, dass auch alte Nieren (Spender*innen ≥ 75 Jahre) gespendet werden sollten, da Transplantierte (mit einem Alter von bis zu 70 Jahren) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Dialysierten aufwiesen. In der Analyse bestimmter Subgruppen stellte sich jedoch auch hier heraus, dass der Überlebensvorteil der Transplantierten bei einem Alter von > 70 Jahren, mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einem Diabetes mellitus als renaler Grunderkrankung keine Signifikanz mehr im Vergleich zu Patient*innen der Dialysegruppe aufwies (84). Wie bereits in der zuvor zitierten Studie von Hellemans et al. (83) entsprach auch in diesem Fall das Studiendesign nur in gewissen Punkten dem unseren, da es sich beispielsweise nicht nur um ≥ 65 – jährige Empfänger*innen handelte. Darüber hinaus fanden die Transplantationen außerhalb des Eurotransplantraumes statt und somit unterlag auch die Allokation der Organe nicht den Kriterien des ESP (84). Dennoch unterstützen letztere Ergebnisse ebenso die Aussage, dass Nierentransplantationen bei Empfänger*innen und Spender*innen im hohen Alter nicht uneingeschränkt als signifikant lebensverlängernde Therapie gewertet werden sollten.

Eine der ersten Evaluationen des ESP und seiner Effekte wurde über den Zeitraum 1999 bis 2004 für die gesamte Eurotransplant – Region von Frei et al. durchgeführt (69). Eine vergleichende Analyse mit Patient*innen auf der Warteliste wurde allerdings

nicht durchgeführt, da keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass das Patient*innen- und Transplantatüberleben durch die Regularien des ESP im Vergleich zum ETKAS nicht eindeutig negativ beeinflusst wurde (dennoch hatten die ESP-Patient*innen das vergleichsweise schlechteste Überleben in dieser Studie). Darüber hinaus führte das ESP zu einer Verdopplung der Organverfügbarkeit und somit zu einer Verkürzung der Wartezeit. Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit wurde von 17 Stunden im ETKAS auf 11,9 Stunden im ESP verkürzt und es traten weniger Fälle verzögerte Transplantatfunktionen auf (69). In unserer Kohorte konnten die Effekte hinsichtlich der Wartezeit und KIZ ebenso festgestellt werden. Der Median der KIZ lag bei 8,7 Stunden (IQR 7 - 11,7 Stunden) (Tabelle 4) und somit noch unter der von Frei et al. bestimmten Zeit (69). Die mediane Wartezeit für ein Niere aus dem ESP betrug in unserer Transplantationskohorte 4,0 Jahre (IQR 2,6-5,3 Jahre) (Tabelle 4) und entsprach somit nahezu dem deutschen Durchschnitt aus dem Jahr 2021, der sich auf 3,95 Jahre belief (71). Die durchschnittliche Wartezeit in Deutschland auf eine Niere aus dem ETKAS beträgt aktuell hingegen 7,7 Jahre (70). Der prozentuale Anteil verzögerter Transplantatfunktionen mit 30,1% (Tabelle 4) stimmte nahezu mit den Ergebnissen von Frei et al. (29,7% im ESP) überein. Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass sich die Definitionen verzögerter Transplantatfunktionen der beiden Studien unterscheiden. Frei et al. definierte die verzögerter Transplantatfunktion als Dialyse innerhalb der sieben Tage nach der NTX (69). In unserer Studie wurde die verzögerter Transplantatfunktion als ≥ 2 Dialysen nach der NTX oder dem Vermerk „keine Primärfunktion“ in der TBase definiert (Kapitel 3.2).

Die Aussage von Frei et al., dass sich das Patient*innenüberleben der ESP – Transplantierten von denen im ETKAS nicht signifikant unterschied, wurde ebenso durch Fritsche et al. publiziert, die ein Patient*innenkollektiv der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 1997 – 2003 untersuchten. In dieser Analyse wurde festgestellt, dass bei den ESP – Transplantationen häufiger akute Rejektionen auftraten, die zu diesem Zeitpunkt in Korrelation mit den HLA – Mismatches gesehen wurden (66). Die erhöhte Anzahl der HLA – Mismatches ist dem ESP inhärent und unterlag ebenfalls einer Evaluation an der Charité (61, 64). In der vorliegenden Studie wiesen 72,8% der Transplantierten ≥ 4 HLA – Mismatches auf (Tabelle 4). Die immunologischen Effekte der HLA – Mismatches bei ESP – Transplantationen (2004 – 2014) an der Charité wurden durch Halleck et al.

untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Anzahl der HLA – DR – Mismatches einen unabhängiger Risikofaktor für T – Zell – assoziierte Abstoßungen und de novo donorspezifische Antikörper darstellte. Da diese wiederum mit einem schlechteren Transplantatoutcome assoziiert waren, wurde beschrieben, dass die älteren Transplantatempfänger*innen wohlmöglich von einem HLA – DR – Matching profitieren würden (64). Diese Aussage wird von Fijter et al. gestützt, die einen Vergleich zwischen ESP-Transplantierten mit HLA-DR-Kompatibilität und ohne HLA-DR-Kompatibilität durchführten. Die Kohorte mit HLA-DR-Kompatibilität, zeigte eine signifikant niedrigere 5 – Jahres – Mortalität, ebenso war das Risiko für Abstoßungen und ebenso der prozentuale Anteil an Rückkehr zur Dialyse nach einem und fünf signifikant geringer (85). In Kontrast zu unseren Ergebnissen stehen die Aussagen vieler anderer Arbeitsgruppen, die sich ebenso mit dem Vergleich zwischen den Überlebenszeiten Nierentransplantiertes und Dialysiertes auseinandersetzten (43, 72, 73, 86, 87). Die vorherrschende Meinung bezüglich der Überlebenszeiten in allen Altersgruppen (sowohl Empfänger*innen als auch Spender*innen) ist dadurch charakterisiert, dass die Transplantation im Vergleich zur Dialyse als Behandlungsmethode verstanden wird, die zu einem besserem Ergebnis hinsichtlich des Langzeitüberlebens führt (43, 72, 73, 86, 87).

So beschrieben Wolfe et al. vor mehr als 20 Jahren, dass in ihrem US amerikanischen Patient*innenkollektiv von 1991-1996, das Patient*innen mit einem Alter von bis zu 74 Jahren in den USA inkludierte, auch die Patient*innen mit einem Alter von über 60 Jahren bei der Transplantation weiterhin von der NTX profitierten (43). Bezüglich des relativen Sterberisikos wurde durch sie beschrieben, dass die Transplantierten nach einem initialen postoperativem Anstieg der Sterblichkeit (vor allem bedingt durch operative Komplikationen und die Immunsuppression) eine Verringerung des Langzeitmortalitätsrisikos um 68% (relatives Risiko 0,32; 95% Konfidenzintervall 0,30 bis 0,35; $p < 0,001$) im Vergleich zu den dialysierten Wartelistenpatient*innen aufwiesen. Gleichzeitig gilt jedoch zu beachten, dass lediglich 15% der Patient*innen auf der Warteliste bei der ersten Dialyse und 13% der Transplantierten bei Transplantation ein Alter von ≥ 60 Jahren aufwiesen. Darüber hinaus wurden > 70 – Jährige von den Analysen exkludiert, da lediglich 1% von ihnen eine postmortale Nierenspende erhielt (43). Demnach entspricht nur ein geringer Teil dieser Studienpopulation dem in der vorliegenden Arbeit ≥ 65 Jahre alten Patient*innenkollektiv. Wie auch Wolfe et al. beschrieben Shi et al. (Neuseeland und

Australien, Studienzeitraum 2009 – 2019), dass Nierentransplantierte im Vergleich zu Dialysierten nach einer initialen Steigerung der Mortalität post - NTX mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit rechnen können. Diese Aussage bezog sich auf ECD – Nieren und nicht – ECD – Nieren, wobei die initiale Erhöhung der Mortalität bei ECD – Nieren länger (17 Monate) als bei nicht ECD-Nieren (9 Monate) andauerte (88). In der Arbeit von Oniscu et al. wurde das Überleben von über 60 – jährigen Patient*innen untersucht. Auch hier wurde festgestellt, dass Patient*innen mit einer Nierentransplantation, die in Schottland im Zeitraum zwischen 1989 – 1999 durchgeführt wurde, länger als die Vergleichsgruppe (Dialysepatient*innen auf der Warteliste) lebten (87). Die > 65 – jährigen Transplantierten verdoppelten darüber hinaus ihre geschätzte Lebenserwartung ab dem Zeitpunkt der Listung (87).

Bezüglich der Transplantationen älterer Dialysepflichtiger veröffentlichten Heldal et al. im Jahr 2010 eine Arbeit zu einem Patient*innenkollektiv in Norwegen, das ein Mindestalter von 70 Jahren bei Beginn der Nierenersatztherapie aufwies, zwischen 1990 – 2005 dialysiert wurde und auf der Warteliste gelistet war (72). Die Kohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt (1990 – 1999 und 2000 – 2005). Unter den Patient*innen, deren Dialysepflichtigkeit ab dem Jahr 2000 einsetzte, wiesen die Transplantierten in dieser Studie ebenso einen Überlebensvorteil gegenüber den Dialysierten auf der Warteliste auf (72). In den USA untersuchten auch Rao et al. das Überleben von > 70 - Jährigen (Zeitraum 1990 – 2004) und stellten dabei gleichermaßen fest, dass sowohl Transplantierte mit einem Alter von > 70 Jahren und ebenso Empfänger*innen von sogenannten ECD – Nieren (Spender*innenalter > 60 Jahre oder Spender*innenalter 50 – 59 Jahre mit mindestens zwei der folgenden Charakteristika: Ischämischer Hirninfarkt als Todesursache, Serumkreatinin von > 1,5 mg/dl, arterieller Hypertonus) ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko aufwiesen als Patient*innen auf der Warteliste (73). Ojo et al. beschrieben ebenfalls den Überlebensvorteil der Transplantierten gegenüber den Dialysepatientinnen auf der Warteliste in den USA (1992 – 1997) (86). Sie stellten in ihrem Patient*innenkollektiv fest, dass Patient*innen, die marginale Nieren erhielten (Alter der Spendenden > 55 Jahre, Nieren von Spender*innen mit Herz- und Kreislauftod, KIZ > 36 Stunden, arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus der Spendenden für > 10 Jahre) bis zu fünf Jahre länger lebten als Dialysierte auf der WTL und es durch die Transplantation zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25% kam (86).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein großer Teil der bisher publizierten Literatur die Aussage vertritt, dass die NTX auch in höheren Alterskategorien das bessere Nierenersatzverfahren hinsichtlich der Überlebenszeit ist als die Dialyse (43, 72, 73, 86, 87). Gleichmaßen sind viele dieser Studien vor mehr als 10 bis 15 Jahren publiziert worden und untersuchten keine Nieren, die explizit im ESP alloziert wurden. Es wurden mitunter marginale oder ECD – Nieren untersucht, die nicht in vollem Maß den Kriterien der ESP – Nieren entsprachen (61, 73, 86). Ebenso haben sich die medikamentösen Strategien im Rahmen der Immunsuppression bei Nierentransplantationen innerhalb der letzten Dekaden global verändert (89-91). Ein weiterer Faktor, der die Vergleichbarkeit dieser Kohorten und der unseren beeinträchtigt, ist die geografische Verteilung. So unterscheidet sich weltweit das Überleben von ESRD-Patient*innen und ist in Europa im Besonderen bezüglich der Dialysierten besser als beispielsweise in den USA (92, 93). So wiesen in den Jahren 2004-2008 Patient*innen mit neu aufgetretener ESRD in Europa eine unadjustierte 5-Jahres-Überlebensrate von 48% auf, in den USA hingegen nur 41% (93-95). Der Grund für Unterschiede dieser Art ist nicht in Gänze geklärt. Diskutierte Faktoren sind unter anderem Qualität und Art der Dialyse, die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität oder auch der Anteil von Transplantierten und Dialysierten. Hierbei wird von Robinson et al. beschrieben, dass eine höhere Anzahl an Transplantationen innerhalb eines Landes zu älteren und weniger gesunden Patient*innen an der Dialyse führt (93). Dem US Renal Data System entsprechend lag in den USA 2021 die höchste Inzidenz an Nierentransplantationen weltweit vor (96). In den vergangenen Jahrzehnten kam es zu einer sukzessiven Verringerung des Unterschieds der Sterblichkeit von ESRD-Patient*innen zwischen Europa und den USA. Dies wird mitunter darauf zurückgeführt, dass die Sterblichkeitsrate an der ESRD und ebenso die allgemeine Sterblichkeitsrate in beiden Regionen sinken würden, in den USA jedoch vergleichsweise ausgeprägter (93, 96, 97).

Die Gesamtheit dieser Faktoren kann demnach Auswirkungen auf die Ergebnisse der beschriebenen Studien haben und sollte bei der Kontextualisierung unserer Daten mit in Betracht gezogen werden.

4.3 Lebensqualität nach NTX

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag in dem Vergleich der Überlebenszeiten. Die Überlebenszeit fungiert in diesem Zusammenhang als Parameter, dessen Berechnung

eindeutig definiert und objektiv nachvollziehbar ist. Ein Faktor, der bis zu diesem Punkt nicht diskutiert wurde, ist die Veränderung der Lebensqualität, die mit einer NTX assoziiert ist (46). Daten hinsichtlich dieser Komponente wurde in dieser Studie nicht erhoben. Interessanterweise gibt es jedoch von Schachtner et al. eine Studie, die sich dieser Frage widmet und deren Patient*innenkollektiv ebenso Transplantierte und Dialysierte im ESP an der Charité – Universitätsmedizin Berlin (unizentrisch, Campus Virchow – Klinikum) im Zeitraum 1999 bis 2019 einschließt. Als Hauptbeweggrund, sich auf die ESP – Warteliste setzen zu lassen, gaben 73,5% der Wartenden die Abhängigkeit von der Dialyse an. Als weitere Motive wurden die Hoffnung auf bessere physische Belastbarkeit (51%) und auf eine längere Lebenserwartung angegeben (49%) angegeben. Für eine erneute NTX würden sich 97,5% der 80 befragten ESP - Transplantierten entscheiden. Im Rahmen der Befragungen wurden Scores genutzt, die sowohl die physische als auch mentale Gesundheit repräsentierten. Die ESP – Transplantierten wiesen hierbei in beiden Punkten signifikant bessere Werte auf als die Wartenden (46). Einschränkend sei hier erwähnt, dass in dieser Studie lediglich 80 Transplantierte und 82 Dialysepatient*innen im ESP bezüglich der soeben beschriebenen Fragestellung untersucht wurden. Die untersuchte Population ist mit 162 Patient*innen somit deutlich geringer, als die in der vorliegenden Arbeit mit 783. Die Betrachtung dieser Ergebnisse stellt die Relevanz der positiven Lebensqualitätsänderungen aufgrund einer NTX für die Patient*innen dar. Sie macht deutlich, dass die Überlebenszeit nicht als einzige Determinante für oder gegen die Entscheidung einer NTX aus Patient*innensicht gewertet werden darf.

4.4 Statistische Auswertungen

Überlebenszeitanalyse & ITB

Die Vergleiche der Überlebenszeiten zwischen Transplantierten und Dialysierten im ESP konnten durch Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan – Meier – Kurven dargestellt und ausgewertet werden. Die Herausforderung dieser Herangehensweise bestand darin, den Startpunkt für eine solche Analyse zu definieren. Die Patient*innen wiesen aufgrund ihrer Historie unterschiedliche Zeitpunkte auf, die als Beginn des Beobachtungszeitraumes hätten genutzt werden können. Zur Auswahl standen in diesem Zusammenhang das Datum der ersten Dialyse, das Datum der ersten Listung als transplantabel auf der Warteliste oder bei den Transplantierten das Datum der Transplantation. Gewährleistet werden sollte zudem, dass die Patient*innen zu Beginn

des Beobachtungszeitraumes gleichermaßen eine Chance haben sollten, ein Organ zu erhalten. Aus diesem Grund wurde das Datum der ersten Listung als „transplantabel“ auf der Warteliste gewählt. Ein weiterer Punkt, der die Überlebenszeitanalyse beeinflusste war der Umgang mit dem Immortal Time Bias (ITB), der letztlich als Selektionsbias in Beobachtungsstudien gewertet werden kann (76). Diese Verzerrung entsteht durch eine retrospektive Einteilung der Kohorten am Ende der Beobachtungszeit anhand des Ereignisses „Transplantation“ (76). Sie kann zu einer Überschätzung der Überlebenszeit der Transplantierten führen (77). Einen möglichen Umgang mit dieser Problematik stellt die unter anderem von Gleiss et al. beschriebene Landmarkanalyse dar (76). Wir führten jeweils vier Landmarkanalysen an den Zeitpunkten 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und 24 Monate nach der ersten Listung als transplantabel im ESP durch. Die Entscheidung, vier und nicht nur eine singuläre Landmarkanalyse durchzuführen, basierte darauf, dass verhindert werden sollte, eine weitere Verzerrung durch zu früh oder zu spät gesetzte Landmarks zu integrieren. Diese Art der Analyse stellt eine mögliche Herangehensweise dar, um mit dem ITB umzugehen. Gleichzeitig führte sie jedoch auch zu einer Verkleinerung der Kohortengrößen, denn je später der Zeitpunkt für eine Landmark gewählt wurde, desto weniger Patient*innen konnten weiterhin inkludiert werden. Des Weiteren wurden Transplantationen, die nach den spezifischen Landmarks stattfanden, nicht berücksichtigt, was dazu führte, dass einige Transplantierte in den vier durchgeführten Landmarkanalysen nie als solche gewertet wurden.

Eine weitere Möglichkeit, die Fragestellung dieser Doktorarbeit zu beantworten, könnte durch ein „Emulated Target Trial“ erreicht werden. Die Grundsatzüberlegung dieses Ansatzes besteht darin, von einem randomisierten Studiendesign auszugehen beziehungsweise dieses zu erstellen (98). Eine solche statistische Analyse des im Rahmen der vorliegenden Studie erfassten Datensatzes wird aktuell in der AG „Digitale Nephrologie“ der Charité – Universitätsmedizin durchgeführt.

Vermeidung des Informative Censoring

Die Zensierung der Patient*innen nach ihrem Einschluss in die Überlebenszeitanalysen beschränkt sich auf die folgenden Ereignisse: das Studienenddatum, einen Zentrumswechsel oder das Datum des letzten physischen Kontaktes bei Patient*innen mit unvollständiger Nachverfolgung. Die Abmeldung von der Warteliste wurde in diese Zensierungskriterien, wie unter anderem auch in den

Studiendesigns von Ojo et al. und Wolfe et al., nicht inkludiert (43, 86). Die Grundlage für diese Exklusion stellt eine mögliche Verzerrung durch das sogenannte Informative Censoring dar. Die Voraussetzung des Zensierens sollte darin liegen, dass dieses uninformativ geschieht, letztlich unabhängig des zu beobachtenden Ereignisses, dem Tod (99). Die zensierten Patient*innen sollten demnach auch die gleichen Überlebenserwartungen aufweisen wie die in der Kohorte Verbleibenden (100). In dem untersuchten Patient*innenkollektiv erfolgten Abmeldungen von der Wartliste jedoch in 52% der Fälle aus medizinischer Indikation oder einem zu schlechten Allgemeinzustand (Tabelle 3). Die Annahme, dass die Abmeldung von der Wartliste unabhängig des Ereignisses Tod erfolgt, ist somit nicht erfüllt. Des Weiteren bestand lediglich für das Kollektiv der Dialysierten die Möglichkeit, von der Wartliste abgemeldet zu werden. Durch eine Zensierung bei Abmeldung würde dadurch fälschlicherweise die Ereignishäufigkeit des Todes der Dialysegruppe herabgesetzt werden. Ein Teil dieser Patient*innen würde vor dem Ereignis Tod abgemeldet, somit zensiert und nicht in die Todesstatistik eingehen. Es käme zu einer Überschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Dialysierten.

Selektionsbias

In unserem Studiendesign wird die Thematik des Selektionsbias in zwei Ebenen deutlich. Zum einen hinsichtlich der aktiven Listung auf der Wartliste und zum anderen bezüglich des Erhaltens eines Organes.

Als Grundvoraussetzung für eine NTX müssen zunächst Dialysepatient*innen ausgewählt werden, die den Kriterien der Wartliste entsprechen und somit aktiv gelistet werden können (48, 61). Dadurch erfolgt bereits hier eine Selektion bestimmter Patient*innen, die gesund und fit genug für den Status „transplantabel“ sind. Wolfe et al. beschrieben, dass unter den Dialysepatient*innen eher die gesünderen Patient*innen auf der WTL für ein Nierentransplantat gelistet wurden. Darüber hinaus sei auch das Langzeitüberleben der Gelisteten im Vergleich zu den nicht auf der Wartliste Gelisteten höher gewesen (43). Untersuchungen bezüglich der Frailty von Patient*innen weisen ebenso daraufhin, dass eine erhöhte Frailty mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert ist, gelistet zu werden (101). Die in diesem Zusammenhang genutzte Definition des Begriffes Frailty nach Fried et al. bezieht sich auf folgende Faktoren, von denen mindestens drei erfüllt werden müssen, um dem Frailty Phänotyp zu entsprechen: unbeabsichtigter Gewichtsverlust (>10 Pfund im

letzten Jahr), Muskelkraft (Handkraft unterhalb eines bestimmten Grenzwertes), Müdigkeit (Selbsteinschätzung), Gehfähigkeit (Geschwindigkeit für 15 Fuß unterhalb eines bestimmten Grenzwertes), körperliche Aktivität (Verbrauch von Kilokalorien pro Woche unterhalb eines bestimmten Grenzwertes) (101, 102). In dem Design der vorliegenden Studie musste die aktive Listung als transplantabel an mindestens einem Zeitpunkt nach dem 65. Geburtstag vorliegen, um gleiche Ausgangsbedingungen für alle Patient*innen zu gewährleisten. Diese Herangehensweise sollte den Einfluss des Selektionsbias in besagter erster Ebene so gering wie möglich halten und wurde beispielsweise auch von Peters-Senger et al. und Hellemans et al. angewendet (74, 83). Die Aussage der Studie bezieht sich dadurch nur auf mindestens einmal aktiv Gelistete mit einem Alter von über 65 Jahren und kann nicht auf die Grundgesamtheit aller dialysepflichtiger Patient*innen über 65 Jahren angewendet werden. Dieser aktive Status wurde in der vorliegenden Studie unverändert bis zur Transplantation, Abmeldung, dem Ende des Beobachtungszeitraumes oder dem letzten physischen Kontakt (bei unvollständiger Nachverfolgung) beibehalten (siehe Kapitel 2.4). In der Realität erfahren Patient*innen auf der WTL mitunter einige Änderungen ihres Status, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Durch die Veränderlichkeit der Statusmeldungen wiesen die Patient*innen unterschiedliche Anteile an Wartezeit auf, in der sie als transplantabel (aktiv) oder temporär als nicht transplantabel (inaktiv) galten. Diese Fluktuationen der Statusmeldungen führten zu einer Variabilität der realen Chance ein Nierentransplantat zu erhalten. Sobald der Status eines Patienten oder einer Patientin als nicht transplantabel angegeben wird, wird die Person kein ESP – Organangebot erhalten (61, 103). Norman et al. stellten in den USA an einer Kohorte von 159 774 Patient*innen fest, dass inaktive Phasen auf der Warteliste mit einer verringerten Anzahl von Transplantationen und einer erhöhten Mortalität auf der Warteliste einhergingen. Darüber hinaus führten wiederholte Phasen der Inaktivität auf der Warteliste bei später Transplantierten zu einer erhöhten Mortalität nach der Transplantation (104). Genaue Aussagen bezüglich der Statusveränderungen zwischen der ersten aktiven Listung und dem letzten Status vor dem Studienenddatum waren in unserem Patient*innenkollektiv nur eingeschränkt möglich. Die zeitliche Erfassung der Statusänderungen in TBase im Zeitraum 1999 – 2019 unterlag Faktoren, die mitunter zu einer Verzögerung der Dateneingabe führten. Hier sei beispielsweise der Kommunikationsweg zwischen den ambulanten Dialysezentren, dem Transplantationszentrum der Charité und Eurotransplant genannt. Hierbei kommt

es administrationsbedingt zu zeitlichen Verzögerungen. Hätte man die vorliegenden Daten auswerten wollen, so hätten diese nur bedingt den Zeiträumen der realen Statusphasen entsprochen. Der Selektionsbias, der im Rahmen der unterschiedlichen Anteile aktiver und inaktiver Phasen entsteht, konnte somit nicht korrigiert werden.

4.5 Stärken & Limitationen

In Deutschland gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Analysen, die die aktuellen Überlebenszeiten von ≥ 65 Jahre alten Transplantierten und dialysierten Wartenden im ESP vergleichend auswerten. Diese Studie präsentiert eine zeitgemäße Evaluation des ESP und kann somit einen Beitrag zur aktuellen wissenschaftlichen Einschätzung von Nierentransplantationen im höheren Lebensalter in Deutschland leisten.

Hervorzuheben ist, dass die Studie mit 783 Patient*innen ein großes Gesamtkollektiv untersucht. Zudem haben 778 von 783 Patient*innen (99,4%) eine vollständige Nachverfolgung bis zum Studienenddatum. Eine Studie über den Zeitraum von zwei Dekaden mit einer solchen Anzahl von Patient*innen, um die Effekte des ESP auszuwerten, wurde in Europa bisher nicht durchgeführt. Vergleichbare Studien werteten Daten über kürzere Zeiträume aus (69) oder inkludierten weniger Patient*innen (46). Die Stärken der Studie liegen unter anderem auch in der durchgeführten statistischen Auswertung. Die Landmarkanalyse im Kontext von Nierentransplantationen im ESP stellt eine unserer Kenntnis nach noch nicht durchgeführte, aber empfohlene statistische Methodik dar, um mit dem auftretenden ITB umzugehen (76). In Zusammenschau mit den demnächst folgenden Auswertungen des erhobenen Datensatzes (Kapitel 4.4) ergeben sich neue Betrachtungsperspektiven für Überlebenszeitanalysen im Kontext des ESP.

Die vorliegende Studie konnte gewisse Faktoren, die bezüglich einer anstehenden oder bereits stattgehabten NTX von Relevanz sind, nicht auswerten, da die Daten nicht oder nicht in Gänze vorlagen. Zu diesen Faktoren, die jedoch Gegenstand weiterer Folgeprojekte der Arbeitsgruppe „Digitale Nephrologie“ an der Charité sind gehörten die Medikation der Patient*innen und somit ebenso die immunsuppressiven Regime nach erfolgten NTX. Zudem waren die Komorbiditäten und Laborwerte der Patient*innen nicht ausreichend bekannt. Aussagen über die Funktion der transplantierten Nieren in Abhängigkeit der Retentionsparameter oder anderer nierenassoziierten Laborwerte waren somit nicht möglich. Daten bezüglich der

Lebensqualität wurden ebenso nicht erfasst. Unabhängig dieser fehlenden Faktoren ist die Definition der verzögerten Transplantatfunktion durch ein ungeeignetes Datenformat in der TBase bedingt. Die Definition dieses Parameters erfährt in der Literatur unterschiedliche Auslegungen, wird jedoch häufig als Dialysepflichtigkeit innerhalb eines bestimmten Zeitraumes, wie beispielsweise der ersten Woche nach einer NTX beschrieben (105). In TBase konnte bis zum Studienenddatum lediglich die Anzahl durchgeführter Dialysen nach einer NTX eingetragen werden, nicht jedoch das Datum. Somit konnte nicht exakt bestimmt werden, in welchem Zeitraum die Dialysen nach der Transplantation stattfanden und die verzögerte Transplantatfunktion wurde als ≥ 2 Dialysen nach NTX definiert. Des Weiteren unterlagen die Daten bezüglich der Statusänderungen zwischen der ersten aktiven Listung und dem letzten Listungsstatus vor dem 31.12.2019 Ungenauigkeiten, die bereits unter 4.4 beschrieben wurden. Gleichfalls führte diese Datenlage dazu, dass der Selektionsbias, der durch Statusänderungen der Patient*innen entstand, nicht korrigiert werden konnte. Zuletzt soll noch einmal betont werden, dass sich die Ergebnisse und deren Interpretation lediglich auf Patient*innen beschränken, die im Transplantationszentrum der Charité betreut wurden und mindestens zu einem Zeitpunkt aktiv auf der Warteliste des ESP gelistet waren. Es ist somit nicht möglich, die Ergebnisse auf die Grundgesamtheit der über 65 – jährigen Dialysepatient*innen anzuwenden.

4.6 Ausblick

Die Anwendung des ESP belief sich im Jahr 2019 auf 20 Jahre. Dieses Jubiläum eröffnete die Frage, inwiefern sich das ESP an der Charité auf das Transplantationsgeschehen beziehungsweise auf Patient*innen, die auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind, ausgewirkt hat. Das Hauptaugenmerk der Fragestellung lag in dem Vergleich der Überlebenszeiten der Transplantierten und Dialysierten im ESP. Unseren Analysen zu Folge unterscheiden sich die durch eine postmortale NTX hervorgerufenen Resultate bezüglich der Überlebenszeit nicht von denen, die mit der Hämo- und/oder Peritonealdialyse einhergehen. Wir präsentieren somit Ergebnisse, die in ähnlicher Form bisher nur von wenigen Arbeitsgruppen (74, 83) in den letzten Jahren veröffentlicht wurden. Grundsätzlich gilt zu beachten, dass die Allokationsregime, die weltweit angewandt werden, hinsichtlich ihrer Altersgruppen und Vergabekriterien divergieren und mittels unterschiedlicher statistischer Methoden ausgewertet wurden. Auch die untersuchten Patient*innenkollektive stellen mitunter

sehr heterogene Gruppen dar, denen unterschiedliche gesundheitliche Voraussetzungen inhärent sind (43, 72, 73, 83, 84, 86, 87). Bei dem Vergleich von Studien, die das Überleben von Transplantierten und Dialysierten Patient*innen auswerten müssen diese Faktoren demnach berücksichtigt werden.

Unsere Ergebnisse geben den Anlass, die Indikation für eine Nierentransplantation bei > 65 – Jährigen detailliert zu überprüfen. Gemäß unserer Auswertungen kann nicht per se davon ausgegangen werden, dass eine NTX im Vergleich zur fortlaufenden Dialyse zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. In Anbetracht unserer Ergebnisse bleibt eine ausführliche Abwägung für oder gegen eine NTX im ESP obligat. Die Durchführung einer randomisierten Studie ist in dem Kontext postmortaler Nierenspenden nicht möglich, dennoch stellt der statistische Ansatz des „Emulated Target Trials“ eine Option dar, sich dieser Problematik zu nähern. Aktuell wird der im Rahmen der Studie erstellte Datensatz mittels einer solchen statischen Methodik ausgewertet. Die Ergebnisse sind zum jetzigen Zeitpunkt noch ausstehend, werden jedoch helfen, die Aussagen der vorliegenden Arbeit aus einer weiteren statistischen Perspektive zu bewerten. Gegenstand weiterer Analysen oder etwaiger prospektiver Studien sollten ebenfalls die Betrachtung von Faktoren wie Komorbiditäten und Frailty, der Lebensqualität, der sich verbessernden Dialysequalität oder auch der Einfluss der Organallokation werden. Ein interessanter Ansatz für weitere Studien würde eine multizentrische Auswertung darstellen, die nicht nur die Charité als Transplantationszentrum, sondern auch weitere Transplantationszentren in Deutschland und der Eurotransplantregion einschließt.

Quellenverzeichnis

1. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful and treatable--World Kidney Day 2007. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):108-12.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2019 Summary Tables: Deaths by cause, age and sex, by world bank income group, 2000-2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; December 2020.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
5. Silbernagl S, Despopoulos jr A, Draguhn A. Niere. In: Silbernagl S, Despopoulos jr A, Draguhn A, editors. *Taschenatlas Physiologie.* 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
6. Silbernagl S. Renale Clearance. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie.* 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
7. Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications. *Am Fam Physician.* 2004;70(10):1921-8.
8. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820-34.
9. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(33-34):4.
10. Protzel C, Führer A, Hakenberg OW. [Terminal renal insufficiency and indication for kidney transplantation]. *Urologe A.* 2015;54(10):1356-61.
11. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
12. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The prevalence of renal failure—results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008–2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:85-91.
13. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117.

14. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
15. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
16. Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, Kronenberg F, Eckardt KU. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):441-51.
17. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney inter, Suppl*. 2012;2:279-335.
18. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, O'Connor A, Perumal K, Rahman M, Steigerwalt S, Teal V, Townsend R, Weir M, Wright JT, Jr. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):441-51.
19. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307-25.
20. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
21. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1307-15.
22. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
23. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2071-6.
24. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, Van Biesen W, Vanholder R, Zoccali C. When to start dialysis: updated guidance following

publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2082-6.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse. Berlin; 2020.

26. Henderson LW. A Tribute to Willem Johan Kolff, M.D., 1912–2009. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(5):923-4.

27. Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(3):482-96.

28. Fresenius Medical Care. 2021 Annual Report [Internet]. 2022 [updated 23.03.2022; cited 25.03.2022]. Available from: https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/com/pdf/Media_Center/Publications/Annual_Reports/FME_Annual_Report_2021_EN.pdf.

29. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):110-8.

30. Quinn RR, Hux JE, Oliver MJ, Austin PC, Tonelli M, Laupacis A. Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1534-42.

31. Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, Johnson DW. The Current State of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3238-52.

32. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.

33. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, Kapke A, Selewski DT, Dietrich X, Abbott K, Nallamothu BK, Schaubel DE, Saran R, Gipson DS. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults With End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):353-62.

34. Brodmann D, Klingele M. Dialyse: physikalische und technische Grundlagen. In: Klingele M, Brodmann D, editors. *Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren: Für Pflegende, Medizinstudenten und Assistenzärzte*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 85-117.

35. Geberth S, Nowack R. Optimierung der chronischen Dialysebehandlung. In: Geberth S, Nowack R, editors. *Praxis der Dialyse / Steffen Geberth ; Rainer Nowack*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.

36. Kuhlmann U. Hämodialyse. In: Böhler J, editor. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage Stuttgart; New York Georg Thieme Verlag 2015.
37. Maiorca R, Cancarini GC, Zubani R, Movilli E, Brunori G. Differing dialysis treatment strategies and outcome. Nephrol Dial Transplant. 1996;11 Suppl 2:134-9.
38. Geberth S, Nowack R. Peritonealdialyse. In: Geberth S, Nowack R, editors. Praxis der Dialyse / Steffen Geberth ; Rainer Nowack. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.
39. Herold G. Chronische Nierenerkrankungen = Chronic Kidney Disease (CKD). In: Herold G, editor. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2021 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter. Köln: Gerd Herold 2021.
40. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2022. Frankfurt/Main; 2023.
41. Eigler FW. [The history of kidney transplantation in Germany]. Zentralbl Chir. 2002;127(11):1001-8.
42. Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(10):1773-80.
43. 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. N Engl J Med. 1999;341(23):1725-30.
44. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. N Engl J Med. 1995;333(6):333-6.
45. Kuhlmann U. Nierentransplantation. In: Kunzendorf U, editor. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage Stuttgart; New York Georg Thieme Verlag 2015.
46. Schachtner T, Otto NM, Reinke P. Two decades of the Eurotransplant Senior Program: the gender gap in mortality impacts patient survival after kidney transplantation. Clin Kidney J. 2020;13(6):1091-100.

47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Transplant Candidate Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
48. Charité - Universitätsmedizin Berlin. *Transplantationshandbuch*. Geltungsbereich: Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Intensivmedizin. Campi: CVK, CCM, CBF. Version 4, freigegeben durch K-U Eckhardt. Berlin;2022.
49. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet J-P, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(11):1790-7.
50. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract*. 2011;118 Suppl 1:c209-24.
51. Deutsche Stiftung Organtransplantation. *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020*. Frankfurt/Main; 2021.
52. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırnay M, Özçelik Ü, Yaruğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(6):587-95.
53. Van Loon E, Bernards J, Van Craenenbroeck AH, Naesens M. The Causes of Kidney Allograft Failure: More Than Alloimmunity. A Viewpoint Article. *Transplantation*. 2020;104(2):e46-e56.
54. Mayrdorfer M, Liefeldt L, Wu K, Rudolph B, Zhang Q, Friedersdorff F, Lachmann N, Schmidt D, Osmanodja B, Naik MG, Duettmann W, Halleck F, Merkel M, Schrezenmeier E, Waiser J, Duerr M, Budde K. Exploring the Complexity of Death-Censored Kidney Allograft Failure. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(6):1513-26.
55. Burton H, Iyamu Perisanidou L, Steenkamp R, Evans R, Mumford L, Evans KM, Caskey FJ, Hilton R. Causes of renal allograft failure in the UK: trends in UK Renal Registry and National Health Service Blood and Transplant data from 2000 to 2013. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):355-64.
56. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant

failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-99.

57. Solez K. History of the Banff classification of allograft pathology as it approaches its 20th year. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(1):49-51.

58. Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int.* 2013;83(2):201-6.

59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.

60. Eurotransplant. Über Eurotransplant [Internet]. Leiden: Eurotransplant; [updated date unknown; cited 22.03.2022]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/patients/deutschland/>.

61. Eurotransplant. Eurotransplant Manual © Chapter 4 Kidney (ETKAS and ESP). Version 2021 [Internet]. Leiden: Eurotransplant; 2021 [updated 14.04.2021; cited 16.04.2022]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H4-Kidney-2021.2-April-2021.pdf>.

62. Sheldon S, Poulton K. HLA Typing and Its Influence on Organ Transplantation. In: Hornick P, Rose M, editors. *Transplantation Immunology: Methods and Protocols.* Totowa, NJ: Humana Press; 2006. p. 157-74.

63. Lim WH, Wong G, Heidt S, Claas FHJ. Novel aspects of epitope matching and practical application in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2018;93(2):314-24.

64. 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? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2143-9.

65. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen MV, Foss A, Lien B, Midtvedt K. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation.* 2009;87(7):1045-51.

66. Fritsche L, Hörstrup 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.

67. Eurotransplant. Kidney [Internet]. Leiden: Eurotransplant; [updated date unknown; cited 22.03.2022]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/organs/kidney/>.

68. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Gaston RS, Wadstrom J, Kaplan B. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1725-30.
69. 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.
70. Eurotransplant. 2191P ETKAS - Copy_kidney : 30.03.2022 : months since first dialysis [Internet]. 2022 [updated 30.03.2022; cited 14.04.2022]. Available from: statistics.eurotransplant.org.
71. Eurotransplant. 2192P ESP - Copy_kidney : 30.03.2022 : months since first dialysis [Internet]. 2022 [updated 30.03.2022; cited 14.04.2022]. Available from: statistics.eurotransplant.org.
72. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, Midtvedt K. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1680-7.
73. 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.
74. 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. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):621-31.
75. Schmidt D, Osmanodja B, Pfefferkorn M, Graf V, Raschke D, Duettmann W, Naik MG, Gethmann CJ, Mayrdorfer M, Halleck F, Liefeldt L, Glander P, Staeck O, Mallach M, Peuker M, Budde K. TBase - an Integrated Electronic Health Record and Research Database for Kidney Transplant Recipients. *JoVE.* 2021(170):e61971.
76. Gleiss A, Oberbauer R, Heinze G. An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events. *Transpl Int.* 2018;31(2):125-30.
77. Gail MH. Does cardiac transplantation prolong life? A reassessment. *Ann Intern Med.* 1972;76(5):815-7.

78. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(10):573-85.
79. United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2021.
80. Eurotransplant. Eurotransplant Manual© - Chapter 9 The Donor. Version 7.2 [Internet]. Leiden: Eurotransplant; 2022 [updated 28.06.2022; cited 23.07.2022]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/06/H9-The-Donor-28-06-2022.pdf>.
81. Richter-Kuhlmann E. Transplantationsregister: Erste Daten zur Analyse bereit. *Dtsch Arztebl International.* 2022;119(11):A-474.
82. Echterdiek F, Schwenger V, Döhler B, Latus J, Kitterer D, Heemann U, Süsal C. Kidneys From Elderly Deceased Donors-Is 70 the New 60? *Front Immunol.* 2019;10:2701.
83. Hellemans R, Kramer A, De Meester J, Collart F, Kuypers D, Jadoul M, Van Laecke S, Le Moine A, Krzesinski JM, Wissing KM, Luyckx K, van Meel M, de Vries E, Tieken I, Vogelaar S, Samuel U, Abramowicz D, Stel VS, Jager KJ. Does kidney transplantation with a standard or expanded criteria donor improve patient survival? Results from a Belgian cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(5):918-26.
84. Pérez-Sáez MJ, Arcos E, Comas J, Crespo M, Lloveras J, Pascual J. Survival Benefit From Kidney Transplantation Using Kidneys From Deceased Donors Aged ≥ 75 Years: A Time-Dependent Analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(9):2724-33.
85. de Fijter J, Dreyer G, Mallat M, Budde K, Pratschke J, Klempnauer J, Zeier M, Arns W, Hugo C, Rump LC, Hauser I, Schenker P, Schiffer M, Grimm MO, Kliem V, Olbricht CJ, Pisarski P, Banas B, Suwelack B, Hakenberg O, Berlakovich G, Schneeberger S, van de Wetering J, Berger S, Bemelman F, Kuypers D, Heidt S, Rahmel A, Claas F, Peeters P, Oberbauer R, Heemann U, Krämer BK. A paired-kidney allocation study found superior survival with HLA-DR compatible kidney transplants in the Eurotransplant Senior Program. *Kidney Int.* 2023;104(3):552-61.
86. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(3):589-97.

87. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(4):945-51.
88. Shi B, Ying T, Chadban SJ. Survival after kidney transplantation compared with ongoing dialysis for people over 70 years of age: A matched-pair analysis. *Am J Transplant*. 2023;23(10):1551-60.
89. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
90. Guerra G, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2007;20(10):813-27.
91. Adebisi O, Umukoro P, Sharfuddin A, Taber T, Chen J, Lane KA, Li X, Goggins W, Yaqub MS. Patient and Graft Survival Outcomes During 2 Eras of Immunosuppression Protocols in Kidney Transplantation: Indiana University Retrospective Cohort Experience. *Transplant Proc*. 2021;53(10):2841-52.
92. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prütz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):16-21.
93. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*. 2016;388(10041):294-306.
94. ERA-EDTA Registry. ERA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands; 2015.
95. United States Renal Data System. 2015 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2015.
96. United States Renal Data System. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2023.
97. Han Y, Saran R. Global Dialysis Perspective: United States. *Kidney360*. 2020;1(10):1137-42.

98. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol.* 2016;79:70-5.
99. Riestler K, Kappos L, Selmaj K, Lindborg S, Lipkovich I, Elkins J. Impact of informative censoring on the treatment effect estimate of disability worsening in multiple sclerosis clinical trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020;39:101865.
100. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *Bmj.* 1998;317(7172):1572.
101. Haugen CE, Chu NM, Ying H, Warsame F, Holscher CM, Desai NM, Jones MR, Norman SP, Brennan DC, Garonzik-Wang J, Walston JD, Bingaman AW, Segev DL, McAdams-DeMarco M. Frailty and Access to Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2019;14(4):576-82.
102. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2001;56(3):M146-M57.
103. Eurotransplant. Eurotransplant Manual © - Chapter 2 The Recipient. Version 2021.1 [Internet]. Leiden: Eurotransplant; 2021 [updated 16.03.2021; cited 30.09.2022]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/09/H2-The-Recipient-2021.2-September-24-2021.pdf>.
104. Norman SP, Kommareddi M, Luan FL. Inactivity on the kidney transplant waitlist is associated with inferior pre- and post-transplant outcomes. *Clin Transplant.* 2013;27(4):E435-41.
105. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation.* 2013;96(10):885-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Vivien Greese, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Überlebenszeitanalyse von nierentransplantierten oder gelisteten Patient*innen im Eurotransplant Senior Programm über 20 Jahre“, „Retrospective survival analysis of kidney transplanted or listed patients in the Eurotransplant Senior Program over 20 years“ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, 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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Naik MG, Greese V, Eckardt K-U, Frei U, Glander P, Liefeldt L, Pigorsch M, Schaeffner E, Budde K, Halleck F. Survival Comparison of Waitlisted and Renal Transplanted Patients in the European Senior Programme [abstract]. Am J Transplant. 2022; 22 (suppl 3).

American Transplant Congress 2022. Boston, USA.

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Budde K, Halleck F. The Patient's wish is a major reason for removal from the European Senior Programme waiting list [abstract]. ESOT. 2023.

ESOT Kongress 2023 (European Society of Organ Transplantation). Athen, Griechenland.

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Choi M, Liefeldt L, Öllinger R, Friedersdorff F, Budde K, Halleck F. No survival benefit in kidney transplant recipients in the European Senior Program [abstract]. ESOT. 2023.

ESOT Kongress 2023 (European Society of Organ Transplantation). Athen, Griechenland.

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Choi M, Liefeldt L, Öllinger R, Friedersdorff F, Halleck F, Budde K. Kein Überlebensvorteil im European Senior Programme [abstract]. DTG. 2023.

32. Jahrestagung der deutschen Transplantationsgesellschaft 2023. Jena, Deutschland.

Naik MG, Pigorsch M, Schaeffner E, Greese V, Eckardt K-U, Kammer M, Frei U, Choi M, Liefeldt L, Halleck F, Budde K, Avaniadi PD. Gründe für eine permanente Entfernung von der Warteliste im European Senior Programme [abstract]. DTG. 2023.

32. Jahrestagung der deutschen Transplantationsgesellschaft 2023. Jena, Deutschland.

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Fabian Halleck für die Beteiligung an der Studienplanung und die Betreuung.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Marcel Naik für die Unterstützung bei der Datenerhebung, den vielen regelmäßigen und zeitintensiven Gesprächen hinsichtlich der statistischen Auswertungen und ebenso dem Feedback zur Monografie bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klemens Budde für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Betreuung.

Ein großer Dank ebenso gilt Frau M.Sc. Mareen Pigorsch, die hinsichtlich der statistischen Auswertungen sehr wertvolle Gedanken und Anregungen für diese Promotion beitrug.

Der AG Digitale Nephrologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für die freundliche und immer hilfsbereite Zusammenarbeit bei den Datenabfragen der TBase.

Zuletzt möchte ich mich im Besonderen bei meiner Familie und meinen Freund*innen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Doktorarbeit jederzeit unterstützt haben.