

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

DISSERTATION

**Langzeit-Outcome nach Nierenlebendspende:
Einfluss von Spenderfaktoren und
Living Kidney Donor Profile Index**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gregor Rehse
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	2
Abstract.....	3
Einleitung.....	5
Einflussfaktoren auf das Outcome	5
Der Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)	5
Transplantatüberleben in den USA im Vergleich zu Europa	6
Funktionelle Adaptation der GFR nach Transplantation	6
Ziele der vorliegenden Arbeit	7
Methodik	8
Ergebnisse.....	11
Lebendspenden im Vergleich zu postmortalen Nierenspenden.....	11
Das Alter des Nierenlebendspenders als Prädiktor	12
Validierung des Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)	12
Lebendspenden versus postmortale Nierenspenden in LKDPI / KDPI Kategorien	14
Transplantatüberleben in den USA im Vergleich zu Europa	14
Funktionelle Adaptation der GFR nach Transplantation	15
Diskussion	16
Lebendspenden im Vergleich zu postmortalen Nierenspenden.....	16
Das Alter des Nierenlebendspenders als Prädiktor	16
Validierung des Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)	17
Lebendspenden versus postmortale Nierenspenden in LKDPI / KDPI Kategorien	18
Transplantatüberleben in den USA im Vergleich zu Europa.....	19
Funktionelle Adaptation der GFR nach Transplantation	20
Limitationen	21
Zusammenfassung	21
Literaturverzeichnis	22
Eidesstattliche Versicherung	26
Auszug aus der Journal Summary List.....	27
Druckexemplar der Publikation	28
Lebenslauf	37
Publikationsliste.....	39
Danksagung.....	40

Abkürzungsverzeichnis

AUC *Area under curve*

BMI *Körpermasseindex*

CKD-EPI *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

DSA *Donorspezifische Antikörper*

EPTS *Estimated Post Transplant Survival*

GFR *Glomeruläre Filtrationsrate*

HLA *Humane Leukozytenantigene*

HR *Hazard Ratio*

KDPI *Kidney Donor Profile Index*

KDRI *Kidney Donor Risk Index*

LKDPI *Living Kidney Donor Profile Index*

OPTN *Organ Procurement and Transplantation Network*

ROC *Receiver operating characteristic*

RR_{sys} *Systolischer Blutdruckwert*

Δ eGFR *Rate der funktionellen Adaptation*

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Kumulatives Transplantatüberleben zensiert für Tod von Lebend- und postmortalen Nierenspenden von Spendern <60 versus ≥60 J in Berlin, 2000-16.12
- Abbildung 2:** Transplantatversagen bzw. Patiententod nach 8 Jahren von Lebendspenden von Massie *et al.* (USA) versus Berlin (Europa). Überlebensdaten (USA) aus Abbildung 2 von Massie *et al.* [16]. Trendlinien werden eingezeichnet, um die Unterschiede zwischen den Kohorten zu verdeutlichen.14
- Abbildung 3:** Mediane eGFR von 382 Lebendspenden-Empfängern mit vorhandener Nierenzintigraphie des Spenders kategorisiert nach LKDPI; eGFR=0 mL/min/1.73m² für Patienten mit Transplantatversagen. Die eGFR wird mit der CKD-EPI Formel berechnet. Zum Zeitpunkt „0“ wird die mediane transplantierte eGFR (prozentuale Nierenfunktion multipliziert mit Spender GFR) abgebildet.15

Abstract

Einleitung: Kürzlich wurde ein Prognosescore für Nierenlebendspenden entwickelt (Massie *et al.* AJT 2016). Dieser „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) soll Nierenlebendspenden untereinander und mit postmortalen Nierenspenden vergleichbar machen. Daten zur externen Validierung fehlen bisher. Nach Transplantation nimmt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Empfängers kompensatorisch zu. Outcome-Relevanz wird angenommen, aber exakte Daten liegen nicht vor.

Methodik: In dieser retrospektiven Langzeitanalyse werden die konsekutiven Empfänger von 416 Nierenlebend- und 889 postmortalen Nierenspenden, die zwischen 2000-16 transplantiert wurden, eingeschlossen. Der LKDPI für Lebendspenden und „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) für postmortale Nierenspenden werden berechnet. Die Spender- und Empfängermerkmale werden zum Zeitpunkt der Transplantation ermittelt. Die Patienten werden im Mittel 6.5 Jahre nachverfolgt.

Ergebnisse: Das Transplantatüberleben ist signifikant besser für Empfänger einer Lebend- versus einer postmortalen Nierenspende. Der mediane LKDPI ist 16.9 und der mediane KDPI 69.0, wobei die Organqualität nach LKDPI und KDPI überlappt. Lebendspenden kategorisiert in LKDPI Quartilen (LKDPI -44.5-2.9, 3.0-16.8, 17.0-33.0, 33.0-90.0) zeigen einen signifikanten Unterschied im Transplantatüberleben zensiert für Tod ($p=0.015$), allerdings nicht für Transplantatverlust inklusive Patiententod ($p=0.236$). Lebendspenden mit hohen (33.0-90.0) versus niedrigen LKDPI (-44.5-33.0) haben ein signifikant schlechteres Outcome (nach 10 Jahren 73 vs. 87 %; $p=0.003$). Eine Cox-Regression zeigt eine Prädiktion von Transplantatversagen zensiert für Tod durch das Alter des Lebendspenders (HR 1.03; $p=0.046$), den KDPI (HR 1.15; $p<0.001$), aber nicht den LKDPI (HR 1.11; $p=0.100$). Adjustiert man für Empfängerfaktoren ist auch der LKDPI (HR 1.15; $p=0.049$) ein signifikanter Risikofaktor für Transplantatversagen zensiert für Tod. In korrespondierenden Kategorien (LKDPI / KDPI 0-20, 20-40) ist das Transplantatversagen zensiert für Tod für Lebend- und postmortale Nierenspenden vergleichbar. Eine zeitabhängige „Receiver-Operating-Characteristic“ Analyse (Endpunkt 10-Jahres-Transplantatüberleben) zeigt eine limitierte Diskrimination für den LKDPI („Area under curve“ (AUC) 0.55) im Vergleich zum KDPI (AUC 0.66). Das Outcome für Lebendspenden adjustiert nach LKDPI ist besser in dieser Kohorte gegenüber der Kohorte von Massie *et al.* Der kompensatorische GFR Anstieg nach Transplantation als funktionelle Adaptation ist ein signifikanter Prädiktor für Transplantatüberleben zensiert für Tod (HR 0.97; $p=0.005$).

Schlussfolgerung: Der prädiktive Einfluss des Spenderalters und des Risikomodells LKDPI auf das Transplantatüberleben zensiert für Tod wird gezeigt. Das Ausmaß der GFR Zunahme als funktionelle Adaptation nach Transplantation korreliert signifikant mit dem Transplantatüberleben. Diese Studie validiert den LKDPI, um größere Kohorten von Lebendspenden untereinander und mit postmortalen Nierenspenden vergleichbar zu machen. Die begrenzte Diskrimination weist auf einen limitierten Nutzen für individuelle Patientenentscheidungen hin.

Abstract

Background: Recently, a risk index for living donor kidney transplantation was proposed (Massie *et al.* AJT 2016). The Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI) was developed to compare living donor kidneys to each other and to deceased donor kidneys. It has not been externally validated. A compensatory gain of recipients' glomerular filtration rate (GFR) post-transplant is known. Impact on outcome is not clearly demonstrated.

Methods: In this long-term retrospective analysis the consecutive recipients of 416 living and 889 deceased donor kidneys transplanted 2000-16 are included. LKDPI for living and Kidney Donor Profile Index (KDPI) for deceased donor kidneys are calculated. Characteristics are determined at time of transplantation. Mean follow-up is 6.5 years.

Results: Graft survival is significantly better for recipients of living versus deceased donor kidneys. Median LKDPI is 16.9 and median KDPI 69.0 with an overlap of donor quality as defined by LKDPI and KDPI. Living donor kidneys categorized in LKDPI quartiles (-44.5-2.9, 3.0-16.8, 17.0-33.0, 33.0-90.0) show a significant difference in death censored graft survival ($p=0.015$), but not in all caused graft loss ($p=0.236$). Living donor kidneys with high (33.0-90.0) versus low LKDPI (-44.5-33.0) show significant worse outcome (after 10 years 73 vs. 87 %; $p=0.003$). The age of the living kidney donor (HR 1.03; $p=0.046$), KDPI (HR 1.15; $p<0.001$), but not LKDPI (HR 1.11; $p=0.100$) are significant predictors of death censored graft survival. A multivariate model adjusted for recipient characteristics reveal LKDPI as a significant risk factor (HR 1.15; $p=0.049$) of death censored graft survival. Death censored graft survival of living versus deceased donor kidneys is similar in corresponding categories of LKDPI / KDPI 0-20, 20-40. Time to event receiver operating characteristic analyses with data up to ten years post-transplant show limited discrimination for LKDPI (area under curve (AUC) 0.55) compared to KDPI (AUC 0.66). After adjusting for LKDPI outcome after living donor kidney transplantation is better in this cohort versus Massie *et al.* The functional adaption derived from compensatory GFR gain post-transplant is a significant predictor of death censored graft survival (HR 0.97; $p=0.005$).

Conclusions: To conclude the age of the living kidney donor and LKDPI are significant risk factors of graft survival. Compensatory GFR gain defined as functional adaption correlates significantly with outcome. These results validate the LKDPI to compare cohorts of living donor kidneys to each other and to deceased donor kidneys. As discrimination is low, limited use for the individual patient is indicated.

Einleitung

Das Langzeitüberleben von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird durch eine Nierentransplantation signifikant verbessert [1]. Sogar Patienten, die 70 Jahre oder älter sind, können von einem neuen Organ profitieren [2]. Dabei zeigen Empfänger einer Lebend- im Vergleich zu einer postmortalen Nierenspende ein im Mittel signifikant besseres Transplantat- und Patientenüberleben [3]. Allerdings übersteigt der Organbedarf das Angebot; die Zahl der Nierentransplantationen von einer Lebendspende ist in Deutschland rückläufig [4] und in den USA stagnierend [5]. Weltweit finden zirka 40 % aller Patienten einen kompatiblen und gesunden Nierenlebendspender [6].

Einflussfaktoren auf das Outcome

Um jedes Organangebot optimal zu nutzen, wurden Spender- und Allokationsfaktoren untersucht, die das Transplantat- oder Patientenüberleben nach der Transplantation von einer Nierenlebendspende signifikant beeinflussen [7-9]. Dabei wurden u. a. das Alter und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Spenders und die Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigene (HLA) als Prädiktoren identifiziert. Prädiktoren dienen auch dazu, Spender und Empfänger einer Nierenlebendspende transparent aufzuklären [8], die bestmögliche Nierenlebendspende bei verschiedenen Angeboten auszuwählen [7] und die Güte der Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger abzuschätzen. Darüber hinaus können größere Kohorten von Organspendern nach Adjustierung für relevante Spenderfaktoren vergleichbar gemacht werden.

Der Einfluss des Alters von Lebendspendern wurde intensiv rund um den Globus von kanadischen, norwegischen, britischen, niederländischen und chinesischen Forschungsgruppen untersucht [8-13]. Diese fanden unterschiedliche Altersgrenzwerte heraus, beispielsweise ein Spenderalter ≥ 60 in der britischen Kohorte [8] und ≥ 65 in der norwegischen Kohorte [9], die mit einem signifikant erhöhten Risiko für Transplantatversagen assoziiert waren. Der Einfluss des Spenderalters war in einer niederländischen [12], chinesischen (Spender ≥ 50 vs < 50 J) [13] und kanadischen Studie (kontinuierlich oder Spender ≥ 60 vs < 60 J) [11] nicht statistisch signifikant. Alle Studien untersuchten das Transplantatversagen zensiert für Tod; die kanadische Studie zusätzlich den Gesamt-Transplantatverlust (inkl. Tod). Diese widersprüchlichen Ergebnisse geben Anlass dazu, das Spenderalter in dieser Kohorte mit Überlebensdaten bis zehn Jahre nach Transplantation zu untersuchen.

Der Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)

Rao *et al.* entwickelten einen Prognosescore für postmortale Nierenspenden, der das Transplantatüberleben zum Zeitpunkt der Transplantation anhand von Spender- und

Allokationsfaktoren vorhersagt [14]. Der „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI) wurde zur Allokation von postmortalen Nierenspenden in den USA eingeführt und soll postmortale Nierenspenden mit dem niedrigsten prognostizierten Risiko für Transplantatversagen (KDPI <20) an Empfänger mit dem am längsten vorausgesagten Überleben, berechnet durch das „Estimated Post Transplant Survival“ (EPTS), vergeben [15]. Ein KDPI-Äquivalent für Nierenlebendspenden fehlte bisher. Schließlich präsentierten Massie *et al.* einen „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) für Lebendspenden [16], der ebenso dazu dient, das Transplantatüberleben zum Zeitpunkt der Transplantation anhand von Spender- und Allokationsfaktoren vorherzusagen. Der LKDPI orientiert sich dabei an dem Risikoniveau des KDPI für postmortale Nierenspenden, um Lebend- versus postmortale Nierenspenden vergleichbar zu machen [16, 17].

Die Diskrimination (C-Statistik) des LKDPI betrug 0.59 [16]. Sie beschreibt die Fähigkeit des Risikomodells LKDPI, Organspenden mit einem Ereignis (Transplantatverlust/Tod) von denen ohne Ereignis richtig zu trennen. Dabei bedeutet eine Trennschärfe von 0.5 keine bzw. 1.0 eine perfekte Unterscheidung von zwei unterschiedlichen Nierenlebendspenden. Der LKDPI wurde in derselben Kohorte entwickelt und validiert; Daten zur externen Validierung fehlen bisher. Auch die moderate Diskrimination motiviert dazu, den LKDPI in einer externen Kohorte detailliert zu überprüfen [17].

Transplantatüberleben in den USA im Vergleich zu Europa

Ein Vergleich einer europäischen mit einer US-amerikanischen Kohorte aus dem Jahr 2012 zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil für postmortale Nierenspenden der europäischen Kohorte (nach zehn Jahren 71 versus 53 %) [18]. Eine irische Forschungsgruppe untersuchte das Langzeitüberleben (>20 Jahre) von Transplantaten und fand, wie erwartet, eine signifikante Assoziation mit der Spenderart (Lebendspende) heraus [19]. US-amerikanische Daten belegten darüber hinaus, dass US-amerikanische Lebendspendenempfänger eher jünger, weiß und wohlhabend sind [20]. Jedoch gibt es bisher wenig Daten, die das Transplantatüberleben von US-amerikanischen versus europäischen Nierenlebendspenden vergleichen und dabei auch für Spenderfaktoren adjustieren [17].

Funktionelle Adaptation der GFR nach Transplantation

Bricker *et al.* berichteten im Jahr 1956, dass im Empfängerkörper die Hämodynamik und die regulative Funktion eines denervierten Nierentransplantats erhalten bleiben [21]. Darüber hinaus zeigten Studien, dass die glomeruläre Filtrationsrate des Spenders nach Mono-Nephrektomie kompensatorisch zunimmt und dass eine funktionelle Adaptation des gespendeten Organs besteht [22, 23]. Eine US-amerikanische Studie fand heraus, dass die funktionelle Adaptation des verbliebenen und gespendeten Organs bei haploidentischen

Paaren von Spendern und Empfängern vergleichbar ist [24]. Durch nierenzintigraphische Messungen konnte eine französische Forschungsgruppe über die seitengetrennte Nierenfunktion die Baseline-GFR des Spenders nach Mono-Nephrektomie und damit die exakte kompensatorische Zunahme der glomerulären Filtrationsrate der verbliebenen Niere berechnen [25]. Dabei waren das Spenderalter, Spendergewicht und das Volumen der verbliebenen Niere limitierende Faktoren für die funktionelle Adaptation der Spender GFR nach Transplantation. Auch eine niederländische Studie hob den negativen Effekt von steigendem Alter und Gewicht auf die Adaptation der Spender GFR hervor [26]. Jedoch ist weitgehend unklar, inwiefern sich Spenderfaktoren auf die funktionelle Adaptation der glomerulären Filtrationsrate der gespendeten Niere im Empfänger auswirken und ob die funktionelle Adaptation Outcome-relevant ist. Deshalb wird in dieser Arbeit über die seitengetrennte Nierenfunktion die Baseline-GFR der Organspende zum Zeitpunkt der Transplantation berechnet und bis vier Jahre danach in Abhängigkeit von Spenderfaktoren untersucht.

Ziele der vorliegenden Arbeit

Zusammengefasst sind die Ziele dieser Promotionsarbeit eine Analyse des Spenderfaktors Alter, eine Validierung des Risikomodells LKDPI für Nierenlebendspenden, ein Vergleich des Transplantatüberlebens in dieser versus einer US-amerikanischen Kohorte und eine Analyse der Empfänger GFR als funktionelle Adaptation nach Transplantation.

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in Rehse G, Halleck F, Khadzhyrov D, Lehner LJ, Kleinstauber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant*. 2018. 10.1093/ndt/gfy118.

Methodik

Zwischen 2000 und 2016 wurden 1341 adulte Nierenspenden am Campus Mitte der Charité Berlin transplantiert. Die konsekutiven Empfänger von 416 Lebend- und 889 postmortalen Nierenspenden mit vollständigen Daten und Follow-up sowie einem Mindestalter von 18 Jahren werden in diese Studie eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit beträgt im Mittel 6.5 Jahre (maximal 16 Jahre) [17].

Die Empfänger- und Spenderdaten werden über die elektronische Datenbank „TBase“ [27], die von der nephrologischen Transplantationsambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Transplantationsmedizin geführt wird, und über das Patientenmanagementsystem der Charité „SAP“ erfasst. Die Spenderdaten von postmortalen Nierenspendern werden zudem über das Eurotransplant Register „Eurotransplant Network Information System“ ermittelt.

Die Kohorte wird mit deskriptiv statistischen Verfahren charakterisiert und mit statistischen Tests analysiert. Das arithmetische Mittel für stetig normalverteilte und der Median für nichtnormalverteilte Merkmale werden berechnet. Die Erwartungswerte zweier Gruppen werden mit dem Student's t-Test bei Normalverteilung der Daten respektive dem Mann-Whitney U-Test untersucht. Bei mehr als zwei Gruppen werden die Varianzanalyse für unverbundene normalverteilte und der Kruskal-Wallis Test für nichtnormalverteilte Stichproben durchgeführt. Die Varianzanalyse ist signifikant, wenn mindestens zwischen zwei Kategorien der untersuchten Testvariable signifikante Unterschiede bestehen [28]. Bei kategorialen Merkmalen werden relative Häufigkeiten berechnet und unterschiedliche Stichproben mit dem Exakten Test nach Fisher oder dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ wird festgelegt.

Der „Living Kidney Donor Profile Index“ (LKDPI) wird für 416 Nierenlebenspenden nach Massie *et al.* berechnet [16]. Dabei setzt sich der LKDPI aus folgenden Faktoren zusammen: Alter, glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – berechnet durch die „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-EPI) Formel, Körpermasseindex (BMI), Ethnie (afroamerikanisch), Nikotinkonsum, systolischer Blutdruckwert (RR_{syst}), Spender/Empfänger Beziehungsgrad, ABO Inkompatibilität (ABOi), Spender/Empfänger Geschlecht, humanes Leukozytenantigen (HLA) B und HLA-DR Mismatch, Spender/Empfänger Gewichtsverhältnis.

$$\begin{aligned}
LKDPI = & -11.30 + 1.85 \times [(Alter - 50) \text{ wenn } Alter > 50] - 0.381 \times eGRF + 1.17 \times BMI \\
& + (22.34 \text{ wenn afroamerikanisch}) + (14.33 \text{ wenn Nikotinkonsum}) + 0.44 \\
& \times RR_{syst} - (21.68 \text{ wenn Spender und Empfänger beide männlich}) \\
& + (27.30 \text{ wenn ABOi}) - (10.61 \text{ wenn nicht verwandt}) + 8.57 \\
& \times (HLA B Mismatch) + 8.26 \times (HLA DR Mismatch) - 50.87 \\
& \times \left[\min \left(\frac{Spendergewicht}{Empfängergewicht}, 0.9 \right) \right]
\end{aligned}$$

Durch Substitution des Lagemaßes (arithmetisches Mittel oder Median) werden fehlende Daten (Gesamtanteil 3.97 %) bei insgesamt 93 Lebendspendern imputiert [17]. Bei 15.9 % von allen Nierenlebendspendern fehlt der systolische Blutdruckwert, bei 11.8 % das Spender/Empfängergewichtsverhältnis, bei 11.3 % der Körpermasseindex, bei 7.5 % die glomeruläre Filtrationsrate, bei 0.5 % die HLA Merkmale und bei 0.2 % die Blutgruppe. Da in Deutschland bevölkerungsstatistische Daten auf ethnischer Basis nicht erhoben werden, werden alle Spender als kaukasisch klassifiziert. Ein Nikotinkonsum wird angenommen, wenn dazu ein Hinweis in der Patientenakte gefunden wird. In einzelnen Fällen wird der Blutdruck in der Patientenakte mit normotensiv charakterisiert. Für diese Spender (43) wird ein systolischer Blutdruckwert von 120 mmHg angenommen. Die glomeruläre Filtrationsrate wird nach der CKD-EPI Formel (92 %) oder durch Clearance-Messungen (8 %) ermittelt [17].

Der „Kidney Donor Profile Index“ (KDPI), der sich aus dem „Kidney Donor Risk Index“ (KDRI) ableitet, wird für alle postmortalen Nierenspenden berechnet [14, 29]. Der KDPI stellt das relative Risiko des KDRI auf einer Skala von 0 bis 100 % dar. Als Referenzpopulation werden alle postmortalen Nierenspenden in den Vereinigten Staaten im Kalenderjahr 2014 verwendet [30]. Fehlende Angaben zum Blutdruck (2.0 %) und Diabetes (2.5 % aller Postmortemspender) werden nach den Vorgaben des „Organ Procurement and Transplantation Network“ (OPTN) ersetzt (Gesamtanteil fehlender Werte 0.45 %) [17, 29]. In Deutschland ist die Organspende nach Herzstillstand verboten. Die geschätzte Überlebensdauer „raw estimated post-transplant survival“ (rawEPTS) wird für alle Transplantatempfänger ermittelt [31].

Die Lebendspendenkohorte wird in Quartilen des LKDPI (-44.5-2.9, 3.0-16.8, 17.0-33.0, 33.0-90.0) kategorisiert und analysiert [17]. Um die Ergebnisse dieser Arbeit vergleichbar zu machen, werden die von Massie *et al.* vorgeschlagenen Kategorien des LKDPI (<0, 0-20, 20-40, >40) angewendet und das Transplantatüberleben von Lebendspenden untereinander und im Vergleich zu postmortalen Nierenspenden in korrespondierenden Subgruppen mit gleichem LKDPI / KDPI untersucht [16]. Die postoperativen Überlebenszeiten werden mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und dem Log-rank-Test verglichen. Das Transplantatüberleben (Zeit von Transplantation bis zur Rückkehr zur Dialyse) zensiert für Tod und der kombinierte Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen (= Gesamt-

Transplantatverlust inkl. Tod) werden untersucht. Die Prädiktion von Transplantatverlust wird für LKDPI (pro 10 Inkrement), KDPI (pro 10 Inkrement), Alter des Nierenlebendspenders, donorspezifische Antikörper und der funktionellen glomerulären Adaptation ($\Delta eGFR$) in einer Cox-Regression ermittelt und die Stärke des Einflusses durch das Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall abgeschätzt. Für folgende Empfängerfaktoren wird in der multivariaten Cox-Regression adjustiert: Empfängeralter, Dialysezeit, Vor-Transplantation, Diabetes und Koronare Herzerkrankung. Ein Hazard Ratio größer als eins bedeutet ein erhöhtes Ereignisrisiko für die eine Gruppe im Vergleich zur anderen. In der time-to-event „receiver operating characteristic“ (ROC) Analyse nach der Methode von Haegerty *et al.* wird die Fähigkeit des LKDPI und KDPI zur Diskrimination berechnet und die Trennschärfe mit der Fläche unter der Kurve („Area under curve“ AUC) aus Überlebenszeiten bis zu acht bzw. zehn Jahren nach Transplantation bemessen [17, 32].

Die prä- und postoperative glomeruläre Filtrationsrate werden nach der CKD-EPI Formel (eGFR) berechnet (Spenderalter für präoperative und Empfängeralter für postoperative GFR eingesetzt). Um die tatsächlich transplantierte Filtrationsrate (transplantierte eGFR = Baseline-GFR) in einer Subgruppe von 382 Nierenlebendspendern mit vorhandenen nierenzintigraphischen Daten zu ermitteln, wird die seitengetrennte prozentuale Nierenfunktion der transplantierten Niere mit der glomerulären Filtrationsrate des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation multipliziert. Der Verlauf der glomerulären Filtrationsrate nach Transplantation wird in verschiedenen LKDPI Subgruppen analysiert, wobei bei Patienten mit Transplantatversagen eine eGFR von 0 mL/min/1.73 m² angenommen wird (imputed eGFR) [17]. Die Rate der funktionellen Adaptation ($\Delta eGFR$) ist die Differenz zwischen der glomerulären Filtrationsrate nach einem Jahr und der transplantierten eGFR (Baseline-GFR), wobei Patienten mit Transplantatversagen nicht berücksichtigt werden.

SPSS 23 und 25 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) und R Version 3.2.3 (R Project for Statistical Computing, Wien, Österreich) werden verwendet.

Ergebnisse

Lebendspenden im Vergleich zu postmortalen Nierenspenden

Die Spender- und Empfängermerkmale von insgesamt 1305 Transplantationen, davon 416 Lebendspenden und 889 postmortale Nierenspenden, werden in der Tabelle 1 der Originalarbeit zusammengefasst [17]. Die Empfänger einer Lebendspende sind signifikant jünger (43.3 vs. 53.5 J), seltener vortransplantiert und kürzer dialysepflichtig (10.3 vs. 67.0 M). Sie leiden seltener unter einer Koronaren Herzerkrankung (12 vs. 25 %) und Diabetes mellitus (7 vs. 16 %). Die Empfängersuche und der Organtransport spiegeln sich in einer deutlich längeren kalten Ischämiezeit (12.1 vs. 2.5 h) bei postmortalen Nierenspenden wider. Postmortale Nierenspenden sind wie erwartet signifikant älter (54.2 vs. 49.8 J) und haben einen höheren Kreatininwert vor Transplantation (0.9 vs. 0.8 mg/dL). Es fällt auf, dass Nierenlebendspender eher weiblich (63.5 %) und Lebendspendenempfänger eher männlich (67.3 %) sind.

In dieser Kohorte von 416 Nierenlebendspendern wird ein medianer LKDPI von 16.9 (3.0-33.0) mit einem Minimum von -44.5 und Maximum von 90.0 berechnet [17]. Im Vergleich dazu berechneten Massie *et al.* einen etwas niedrigeren medianen LKDPI von 12.8 (0.8-27.2) mit einer Spannweite von -77.0 bis 109.8 in der US-amerikanischen Kohorte, die dazu diente, den LKDPI zu entwickeln [16]. Da der KDPI für postmortale Nierenspenden per Definition Werte zwischen 0 und 100 annimmt, soll ein negativer LKDPI gemäß des Algorithmus bedeuten, dass das vorhergesagte Transplantatüberleben dieser Lebendspende besser als für jede postmortale Nierenspende ist. Der Anteil an Lebendspenden mit einem LKDPI<0 ist in dieser Kohorte niedriger als bei Massie *et al.* (21.6 vs. 26.5 %) [16, 17]. Dementsprechend haben 78.4 % aller Nierenlebendspenden in dieser Kohorte einen LKDPI>0, sodass es relevante Überschneidungen zwischen der Verteilung des LKDPI und KDPI, d.h. von Lebend- und postmortalen Nierenspenden, gibt. Für postmortale Nierenspenden zeigt sich bei einem medianen KDPI von 69 (IQR 44-93), der höher als der mediane KDPI der Referenzpopulation von postmortalen Nierenspenden in der USA aus dem Jahr 2014 (per Definition 50) ist, ein großer Anteil an Nieren mit einem hohen KDPI Wert [17].

In dieser Kohorte ist das Transplantatüberleben zensiert für Tod signifikant besser nach einer Lebend- versus einer postmortalen Nierenspende (nach 10 Jahren 84 versus 70 %; $p<0.001$) [17]. Werden die Organspender zusätzlich nach ihrem Alter kategorisiert (<60 versus ≥ 60 J), zeigt sich, dass das Transplantatüberleben von jüngeren postmortalen Nierenspendern besser als von älteren Lebendspendern ist (Lebend- und postmortale Nierenspender <60 versus ≥ 60 J: nach 10 Jahren 88 und 77 % versus 68 und 58 %; $p<0.001$, Abbildung 1).

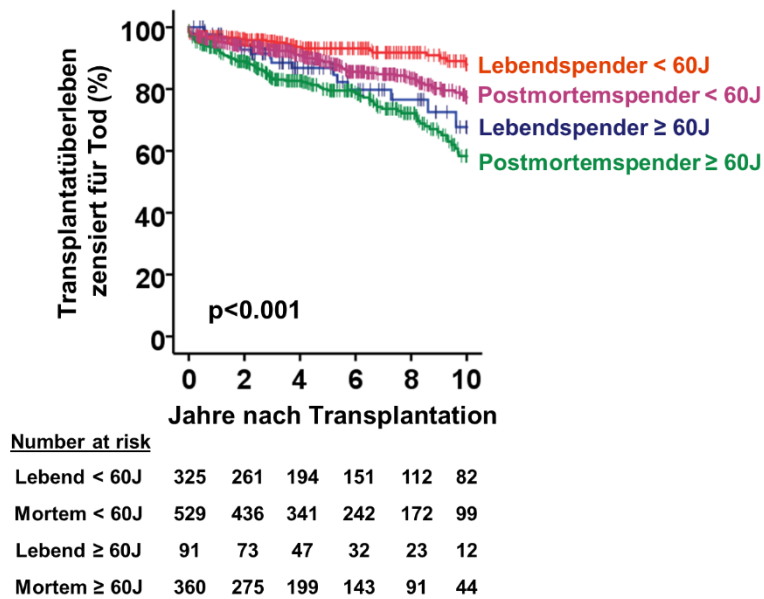


Abbildung 1: Kumulatives Transplantatüberleben zensiert für Tod von Lebend- und postmortalen Nierenspenden von Spendern <60 versus ≥ 60 J in Berlin, 2000-16.

Das Alter des Nierenlebendspenders als Prädiktor

Fast die Hälfte aller Nierenlebendspender (49.5 %, N=206) ist älter als 50 Jahre. Ältere Spender haben einen höheren BMI (25.9 ± 3.6 vs. 25.1 ± 3.5 kg/m², p=0.018) und systolischen Blutdruck (125 ± 11 vs 122 ± 9 mmHg; p=0.007) sowie häufiger einen Hypertonus (33 vs. 11 %, p<0.001), aber einen vergleichbaren Kreatininwert vor Transplantation. Werden die Nierenlebendspender mit einem Spenderalter >50 J nach dem Alter (52.5 ± 1.2 J, 57.9 ± 2.1 J versus 66.2 ± 3.8 J) kategorisiert, so ist das Transplantatüberleben zensiert für Tod in der Gruppe mit den jüngsten Spendern (52.3 ± 1.2 J) signifikant besser (nach zehn Jahren: 98 vs. 83, respektive 70 %; p=0.003). Die adjustierte Cox-Regression bestätigt den prädiktiven Einfluss des Spenderalters auf das Transplantatversagen zensiert für Tod in der Gesamtkohorte (HR 1.03 [1.02-1.04]; p<0.001), der postmortalen Nierenspendenkohorte (HR 1.03 [1.02-1.05]; p<0.001) und der Lebendspendenkohorte (HR 1.03 [1.00-1.06]; p=0.024) [17]. Das Risiko des Spenderalters steigt in der Subgruppe von Lebendspendern >50 J an (Transplantatversagen zensiert für Tod: HR 1.17 [1.08-1.25]; p<0.001 und Gesamt-Transplantatverlust (inkl. Tod) HR 1.09 [1.03-1.15]; p=0.002) [17].

Validierung des Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)

Werden die 416 Lebendspenden in LKDPI Quartilen (LKDPI -44.5-2.9, 3.0-16.8, 17.0-33.0, 33.0-90.0) kategorisiert, findet sich ein signifikanter Unterschied für das Transplantatüberleben zensiert für Tod (p=0.015). Das Transplantatüberleben ist für Lebendspenden mit hohem LKDPI (33.0-90.0) versus Lebendspenden mit niedrigeren LKDPI (-44.5-33.0) geringer (nach

10 Jahren 73 versus 87 %; $p=0.003$) [17], wobei die Lebendspenden mit niedrigen LKDPI (-44.5-2.9, 3.0-16.8, 17.0-33.0) ein vergleichbares Transplantatüberleben zensiert für Tod zeigen ($p=0.437$). Die Bildung von de-novo donorspezifischen Antikörpern (DSA) nach Transplantation ist geringer für Lebendspenden mit niedrigen (-44.5-2.9) versus höheren LKDPI (3.0-16.8, 17.0-33.0, 33.0-90.0) (nach 10 Jahren 6 versus 31, 27, respektive 33 %; $p=0.001$). Massie *et al.* untersuchten den kombinierten Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen (= Gesamt-Transplantatverlust inkl. Tod) für Nierenlebendspenden kategorisiert nach LKDPI <0 , 0-20, 20-40 und >40 . Die 416 Nierenlebendspenden derartig kategorisiert zeigen weder signifikante Unterschiede für den kombinierten Endpunkt (nach 10 Jahren 78, 75, 81 vs. respektive 63 %; $p=0.462$) noch für das Transplantatversagen zensiert für Tod (nach 10 Jahren 84, 85, 89 vs. respektive 67 %; $p=0.323$) [33]. Obwohl statistisch nicht signifikant besteht eine Tendenz zu einem geringeren Transplantatüberleben bei Lebendspenden mit $LKDPI >40$. Auch für Lebendspenden kategorisiert in LKDPI Quartilen gibt es keine signifikanten Unterschiede für den kombinierten Endpunkt ($p=0.236$) [17].

In der univariaten Cox-Regression ist der KDPI (HR 1.15 [1.08-1.22]; $p<0.001$), aber nicht der LKDPI (HR 1.11 [0.98-1.27]; $p=0.100$) ein signifikanter Risikofaktor für das Transplantatversagen zensiert für Tod [17]. Eine binäre Kategorisierung des LKDPI (≥ 33 versus <33) zeigt bei Patienten mit einem $LKDPI \geq 33$ ein signifikant erhöhtes Risiko für Transplantatversagen zensiert für Tod (HR 2.71 [1.45-5.04]; $p=0.002$). In einer für Empfängerfaktoren adjustierten Cox-Regression sind der LKDPI (HR 1.15 [1.00-1.31]; $p=0.049$), der binäre LKDPI (HR 3.01 [1.58-5.71]; $p=0.001$) und der KDPI (HR 1.21 [1.13-1.30]; $p<0.001$) signifikante Risikofaktoren für das Transplantatversagen zensiert für Tod [17]. Darüber hinaus ist der LKDPI ein signifikanter Prädiktor für die Entstehung von de-novo donorspezifischen Antikörpern (HR 1.21 [1.09-1.35]; $p=0.001$), jedoch nicht für den kombinierten Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen ($p=0.331$).

Die Diskrimination des LKDPI für das Transplantatversagen zensiert für Tod und für den kombinierten Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen ist, wie eine AUC von 0.55 und respektive 0.53 zeigen, begrenzt [17]. Die binäre Betrachtung des LKDPI (≥ 33 vs. <33) ergibt eine etwas bessere Diskrimination mit einer AUC von 0.60 und respektive 0.54 [17]. Im Vergleich dazu diskriminiert der KDPI mit einer AUC von 0.66 und respektive 0.65 besser [17]. Die Diskrimination des LKDPI wird auch für 323 Nierenlebendspender mit vollständigen Daten ermittelt und eine AUC von 0.58 und respektive 0.52 für Überlebenszeiten bis zu 8 Jahre nach Transplantation berechnet [17]. In dieser Kohorte von 323 Spendern ist der LKDPI jedoch kein signifikanter Prädiktor für das Transplantatversagen zensiert für Tod (adjustiertes HR 1.11 [0.93-1.32]; $p=0.248$).

Lebendspenden versus postmortale Nierenspenden in LKDPI / KDPI Kategorien

Das Transplantatversagen zensiert für Tod ist für Lebend- und postmortale Nierenspenden kategorisiert in korrespondierenden Subgruppen (LKDPI / KDPI 0-20 und 20-40) vergleichbar ($p=0.704$ und respektive $p=0.711$) [17]. In einer für Empfängerfaktoren (Alter, Diabetes, Koronare Herzerkrankung) adjustierten Cox-Regression ist eine Nierenlebendspende mit einem signifikant besseren Transplantatüberleben zensiert für Tod in der Gesamtkohorte assoziiert (HR 0.54 [0.39-0.76]; $p<0.001$). Jedoch resultiert aus einer Lebendspende kein signifikanter Vorteil in korrespondierenden Subgruppen (HR 0.69 [0.32-1.46]; $p=0.326$ und respektive HR 0.82 [0.34-1.98]; $p=0.658$). Der kombinierte Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen ist in korrespondierenden Subgruppen (LKDPI / KDPI 0-20 und 20-40) vergleichbar ($p=0.231$ und respektive $p=0.949$) [17]. Obwohl die glomeruläre Filtrationsrate (imputed eGFR) für Empfänger einer Lebend- versus postmortalen Nierenspende insgesamt besser ist, unterscheiden sich die imputed eGFR von Empfängern in korrespondierenden Subgruppen (LKDPI / KDPI 0-20 und 20-40) nicht (nach 8 Jahren 49 vs. 56 mL/min/1.73m² ($p=0.187$) und respektive 41 vs 44 mL/min/1.73m² ($p=0.707$)) [17].

Transplantatüberleben in den USA im Vergleich zu Europa

Die Empfänger einer Lebendspende sind in der Kohorte von Massie *et al.* im Vergleich zu dieser Kohorte durchschnittlich älter (50 vs. 43 J) und eher übergewichtig (27 vs. 25 kg/m²) aber vergleichbar lange dialysepflichtig (0.7 vs. 0.9 J). Nichtsdestotrotz finden sich Überlebensvorteile für Transplantate kategorisiert nach LKDPI Subgruppen (LKDPI <0 und >40) in dieser Kohorte versus Massie *et al.* (Gesamt-Transplantatverlust inkl. Tod nach 8 Jahren 12 und 24 % vs. zirka 20 und 40 %, Abbildung 2) [17, 34]. Interessanterweise sind Empfänger einer Nierenlebendspende auch bei Massie *et al.* eher männlich (62.4 %).

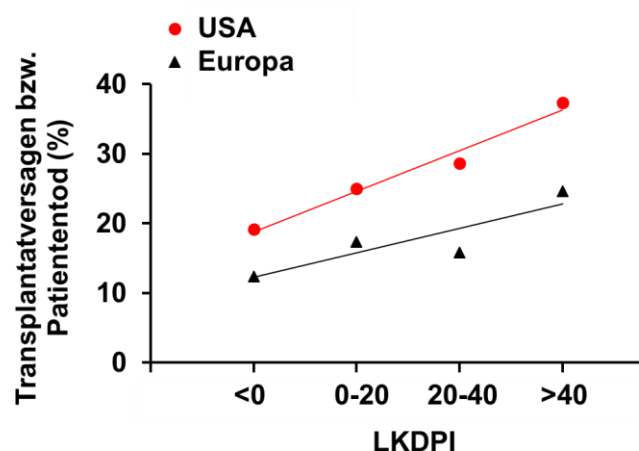
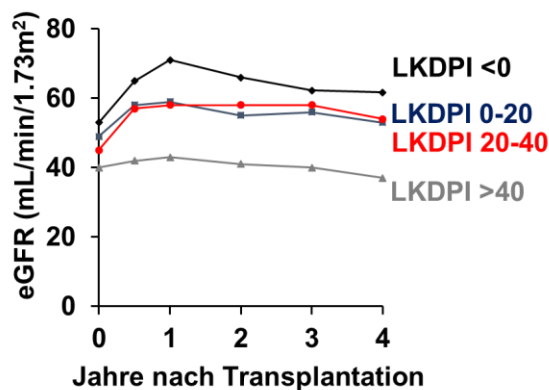


Abbildung 2: Transplantatversagen bzw. Patiententod nach 8 Jahren von Lebendspenden von Massie *et al.* (USA) versus Berlin (Europa). Überlebensdaten (USA) aus Abbildung 2 von Massie *et al.* [16]. Trendlinien werden eingezeichnet, um die Unterschiede zwischen den Kohorten zu verdeutlichen.

Funktionelle Adaptation der GFR nach Transplantation

Es gibt geringe, aber signifikante Unterschiede der transplantierten eGFR von Nierenlebendspendern kategorisiert in LKDPI Subgruppen (LKDPI <0, 0-20, 20-40, >40: mediane transplantierte eGFR 53, 49, 45 und respektive 40 mL/min/1.73m²; p<0.001, Abbildung 3). Die mediane glomeruläre Filtrationsrate nimmt bis zwölf Monate nach Transplantation im Vergleich zur transplantierten eGFR unabhängig von der LKDPI Kategorie zu. Allerdings steigt die imputed eGFR der Empfänger einer Lebendspende mit LKDPI <40 versus >40 deutlich stärker (LKDPI <0, 0-20, 20-40 vs. LKDPI >40: nach einem Jahr 34, 20, 29 vs. 8 %). Die Rate der funktionellen Adaptation (Δ eGFR) vom Zeitpunkt der Transplantation bis ein Jahr danach zeigt die Tendenz, sich in LKDPI Subgruppen zu unterscheiden (LKDPI <0, 0-20, 20-40, >40: 17±20, 12±21, 14±17 und respektive 8±15 mL/min/1.73m², p=0.053). Die funktionelle Adaptation (Δ eGFR) ist ein signifikanter Prädiktor für das Transplantatüberleben zensiert für Tod in der univariaten (HR 0.97 [0.95-0.99]; p=0.003) und multivariaten Cox-Regression (HR 0.97 [0.95-0.99]; p=0.005).



LKDPI <0	80	80	74	65	59	51
LKDPI 0-20	131	131	118	106	96	86
LKDPI 20-40	99	99	91	87	73	60
LKDPI >40	72	72	64	50	39	33

Abbildung 3: Mediane eGFR von 382 Lebendspenden-Empfängern mit vorhandener Nierenszintigraphie des Spenders kategorisiert nach LKDPI; eGFR=0 mL/min/1.73m² für Patienten mit Transplantatversagen. Die eGFR wird mit der CKD-EPI Formel berechnet. Zum Zeitpunkt „0“ wird die mediane transplantierte eGFR (prozentuale Nierenfunktion multipliziert mit Spender GFR) abgebildet.

Diskussion

In dieser Promotionsarbeit werden der Spenderfaktor Alter, der LKDPI, ein Prognosescore für Nierenlebendspenden, der das Transplantatüberleben zum Zeitpunkt der Transplantation anhand von Spender- und Allokationsmerkmalen vorhersagt, und die funktionelle Adaptation der Empfänger GFR nach Transplantation analysiert und deren prädiktiver Einfluss auf das Transplantatüberleben in der Lebendspendenkohorte untersucht. Weiterhin wird das Transplantatüberleben von Lebend- versus postmortalen Nierenspenden in der Gesamtkohorte und in korrespondierenden Kategorien gemäß des LKDPI / KDPI und von US-amerikanischen gegenüber deutschen Lebendspenden verglichen.

Lebendspenden im Vergleich zu postmortalen Nierenspenden

Wie erwartet ist das Transplantatüberleben zensiert für Tod signifikant besser nach einer Lebend- versus einer postmortalen Nierenspende, obwohl das Spektrum der Organqualität, das durch den LKDPI und KDPI prognostiziert wird, überlappt [17]. Beispielsweise haben 9 % aller postmortalen Nierenspender einen KDPI, der niedriger als der mediane LKDPI ist. Folglich wird für die Empfänger dieser postmortalen Nierenspenden ein besseres Transplantatüberleben als für die mediane Lebendspende prognostiziert.

Berechnet man den KDPI in dieser Kohorte von 889 postmortalen Nierenspenden, imponiert ein großer Anteil an Nierenspenden mit einem hohen KDPI (35 % >85) [17]. Im Vergleich dazu betrug der Anteil an postmortalen Nierenspenden mit KDPI >85, die durch das US-amerikanische Allokationssystem im Jahr 2016 zur Transplantation gewonnen wurden, nur 8 % [5, 17]. Tatsächlich wurde mehr als die Hälfte aller Organangebote mit einem KDPI >85 von den US-amerikanischen Transplantationszentren nicht transplantiert [5]. Mögliche Erklärungsansätze dafür sind ein KDPI assoziierter „Labeling“ Effekt (Etikettierungseffekt) [35] oder die Pflicht zur Einverständniserklärung, die Patienten bei einer Organspende mit KDPI >85 abgeben müssen [36]. Während eine italienische Forschungsgruppe eine Probenentnahme für marginale Organangebote vorschlug [37], zeigten US-amerikanische Daten, dass auch Organe mit solch einer Biopsie häufiger abgelehnt wurden [5].

Das Alter des Nierenlebendspenders als Prädiktor

In dieser Langzeitanalyse von 416 Lebendspenden zeigt sich erstmals der prädiktive Vorhersagewert des Spenderalters über das gesamte Altersspektrum, wenn das Transplantatversagen zensiert für Tod untersucht wird. Die Stärke des Einflusses nimmt für Lebendspender >50 Jahre (N=206) weiter zu. Nichtsdestotrotz zeigen aktuelle Zahlen, dass Spender aufgrund des Organmangels häufig älter sind [5]. Der Einfluss des Spenderalters ist allerdings nicht signifikant, wenn der kombinierte Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen untersucht wird. Diese Kohorte unterscheidet sich relevant von den

Kohorten der Forschungsgruppen, die keine signifikanten Ergebnisse für das Spenderalter herausfanden. So waren die Empfänger der chinesischen Kohorte deutlich jünger (ca. 33 vs. 43 J) [13] und der Anteil von älteren Spendern (≥ 60 J) in der kanadischen Kohorte deutlich geringer (6 vs. 22 %) [11]. Eine US-amerikanische Forschungsgruppe fand heraus, dass Organspenden von älteren Lebendspendern (≥ 70 J) ein Transplantatüberleben, das vergleichbar mit dem von jüngeren postmortalen Nierenspendern (50-59 J) ist, zeigen [10]. Ähnliche Hinweise finden sich auch in dieser Arbeit, da in der Kaplan-Meier Analyse das prognostizierte Transplantatüberleben zensiert für Tod für Lebendspenden ≥ 60 J signifikant schlechter als für postmortale Nierenspenden < 60 J ist.

Validierung des Living Kidney Donor Profile Index (LKDPI)

Der LKDPI wurde durch eine adjustierte Cox-Regression in einer multizentrischen US-amerikanischen Kohorte von 36025 Nierenlebendspendern entwickelt. Da die Spenderfaktoren lediglich auf Basis der vorhandenen Daten und dem Signifikanzniveau ($p < 0.05$) ausgewählt wurden [16], wurde die prädiktive Performance des LKDPI möglicherweise überschätzt [38]. Darüber hinaus spielten klinische Kriterien, wie eine zeitnahe Verfügbarkeit der Faktoren, keine Rolle. Zwar war die Studienkohorte groß, doch könnten trotzdem wichtige Spenderfaktoren nicht berücksichtigt worden sein. Deshalb ist eine Validierung des LKDPI in einer externen Kohorte nötig.

In dieser Kohorte von 416 Nierenlebendspendern ist das Transplantatüberleben zensiert für Tod für Nieren mit hohem LKDPI (33.0-90.0) signifikant schlechter. Jedoch gibt es keine relevanten Unterschiede des Transplantatüberlebens für Nieren aus den besseren LKDPI Quartilen (LKDPI -44.5-2.9, 3.0-16.8, 17.0-33.0). In den Kaplan-Meier Analysen werden Empfängerfaktoren nicht berücksichtigt, obwohl diese das Patienten- und Transplantatüberleben signifikant beeinflussen [39-41]. Deshalb wird für Empfängeralter, Dialysezeit, Vor-Transplantation, Diabetes und Koronare Herzerkrankung adjustiert und in der Cox-Regression herausgefunden, dass der LKDPI ein signifikanter Risikofaktor für das Transplantatüberleben zensiert für Tod und die Entstehung von donorspezifischen Antikörpern in dieser Kohorte ist [17]. Massie *et al.* entwickelten den LKDPI auf Basis des kombinierten Endpunkts von Patiententod oder Transplantatversagen, der standardisiert durch das „Scientific Registry of Transplant Recipients“ erfasst wird [42]. Allerdings ist der LKDPI kein signifikanter Prädiktor des kombinierten Endpunkts in dieser Kohorte.

Die Diskrimination des LKDPI ist niedrig in dieser Kohorte [17]. Eine AUC von 0.55 für das Transplantatüberleben zensiert für Tod bedeutet, dass der LKDPI in 55 % der Fälle korrekterweise prognostiziert, welches von zwei Transplantaten die besseren Überlebenschancen hat. Massie *et al.* wiesen darauf hin, dass das Organspektrum von postmortalen Nierenspenden möglicherweise breiter als das von Nierenlebendspenden ist [16,

17]. In der Tat ist der Interquartilabstand des KDPI versus LKDPI als indirektes Maß für das Spektrum der Organqualität größer für postmortale Nieren- als für Lebendspenden (in dieser Kohorte 49 versus 30) [17]. Letztendlich demonstriert eine AUC von 0.55 nicht nur den großen Einfluss von Empfängerfaktoren für den Verlauf nach Transplantation [16], sondern auch, dass der LKDPI für die individuelle Patientenentscheidung mit größter Vorsicht zu nutzen ist [17, 34].

Der KDRI für postmortale Nierenspenden diskriminiert extreme Kategorien von Organspenden am besten (C-Statistik von 0.78 für postmortale Nierenspenden aus dem niedrigsten versus dem höchsten KDRI Quartil) [14]. Auch der LKDPI diskriminiert mit besserer Spezifität und Sensitivität Nieren mit hohen LKDPI Werten [17]. Analysiert man also die Trennschärfe des binären LKDPI (LKDPI <33 versus ≥33), findet sich eine moderat verbesserte diskriminative Vorhersagegüte des Transplantatüberlebens zensiert für Tod [17]. Dieser binäre LKDPI ist auch ein starker signifikanter Risikofaktor in der adjustierten Cox-Regression. In der klinischen Allokationspraxis von postmortalen Nierenspenden dient der KDPI in den USA als binäres Unterscheidungskriterium, da erstens ein Patienteneinverständnis bei KDPI >85 nötig ist und zweitens Spenden mit KDPI ≤20 nur an Empfänger mit EPTS ≤20 vergeben werden [17]. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Performance des LKDPI als binäres Instrument moderat verbessert werden kann. Allerdings spiegelt das Kriterium (LKDPI <33 versus ≥33) vor allem die Charakteristika dieser Kohorte von 416 Nierenlebendspendern und den Empfängern wider.

Massie *et al.* berechneten die Diskrimination des LKDPI und KDPI in einem Bootstrapping-Verfahren [16]. Da eine Diskrepanz des Qualitätsspektrums von vereinten Nierenlebendspendern versus postmortalen Nierenspendern angenommen wurde, wurde eine Stichprobe aus uniform verteilten Lebend- und postmortalen Nierenspenden konstruiert. Dabei wurden die Empfänger einer Lebendspende mit LKDPI von 0 bis 100 mit den Empfängern einer postmortalen Nierenspende mit äquivalenten KDPI von 0 bis 100 kombiniert [16]. In dieser Stichprobe wurde der LKDPI neu kalibriert. Das Verfahren wurde 200-mal wiederholt und eine C-Statistik von 0.59 [0.55-0.62] für den LKDPI bzw. von 0.58 [0.54-0.61] für den KDPI berechnet [16].

In dieser Kohorte von 889 postmortalen Nierenspendern ist die Diskrimination des KDPI etwas besser als im Vergleich zum LKDPI und zu der US-amerikanischen Studie, die den KDRI entwickelte [14].

Lebendspenden versus postmortale Nierenspenden in LKDPI / KDPI Kategorien

Massie *et al.* berücksichtigten im Algorithmus zur Entwicklung des LKDPI den KDPI, um Lebend- und postmortale Nierenspenden vergleichbar zu machen. Um den KDPI zu

berechnen, verwendeten Massie *et al.* alle postmortale Nierenspenden aus dem Jahr 2013 als Referenzpopulation [16]. Das Risiko für Transplantatverlust, welches ein gegebener LKDPI Wert prognostiziert, bezieht sich also auf diese Referenzpopulation und die Lebendspendenkohorte, die der Studie von Massie *et al.* zugrunde liegt. Daraus folgt, dass das absolute Risiko für einen gegebenen LKDPI im Gegensatz zum KDPI über die Zeit konstant bleibt. In dieser Kohorte von 889 postmortalen Nierenspenden wird der KDPI auf Basis der Referenzpopulation aus dem Jahr 2014 berechnet. Wie von Massie *et al.* beabsichtigt, zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede für das Transplantatüberleben zensiert für Tod und die imputed eGFR nach Transplantation in korrespondierenden LKDPI / KDPI Subgruppen (0-20 und 20-40) gibt. Auch nach Adjustierung für Empfängerfaktoren zeigt sich kein signifikanter Vorteil für eine Lebend- versus postmortale Nierenspende in korrespondierenden Subgruppen.

In der Regel wird bei der Auswahl eines potentiellen Nierenlebendspenders das Risiko des Spenders für eine terminale Niereninsuffizienz [43], die Eignung der Organspende, das psychosoziale Wohlbefinden und die Lebensqualität [44] analysiert. Weitere Auswahlkriterien, wie beispielsweise eine obere und untere Altersgrenze oder der Umgang mit Spendern, die eine Vorgeschichte für Nierensteine haben [45], sind von der individuellen Praxis im jeweiligen Transplantationszentrum abhängig. Ein kontinuierlicher Prognosescore, wie es der LKDPI ist, kann zwar weitere Informationen geben [34], aber dem klinischen Team die kategoriale Entscheidung, die am Ende der Spenderevaluation steht, nicht abnehmen [46]. Wie von Schold *et al.* vorgetragen, bleibt die wichtige Frage ungeklärt, ob sich der Empfänger für eine vielleicht risikoreichere Nierenlebendspende entscheiden oder auf eine funktionell bessere postmortale Nierenspende warten sollte [34].

Transplantatüberleben in den USA im Vergleich zu Europa

Das mittlere Transplantatüberleben in dieser Kohorte ist besser im Vergleich zu allen US-amerikanischen Lebendspenden, die im Jahr 2003 in den USA transplantiert wurden (nach zehn Jahren 84 versus 79 %) [17, 47]. Analoge Ergebnisse finden sich in der für Spender- und Allokationsfaktoren adjustierten Analyse von dieser Kohorte versus Massie *et al.* Allerdings gibt es strukturelle Unterschiede in der medizinischen Versorgung beider Länder, da beispielsweise die öffentliche US-amerikanische Krankenversicherung „Medicare“ nur für 36 Monate nach Transplantation die Kosten der immunsuppressiven Therapie übernimmt [17, 48]. Die Empfänger dieser Kohorte werden zwei bis viermal monatlich in den ersten drei Monaten und anschließend einmal monatlich im ersten Jahr nach Transplantation in der nephrologischen Ambulanz der Charité Campus Mitte betreut. Anschließend folgen zwei bis vier Untersuchungen pro Jahr. Durch diese intensive Nachsorge, deren Kosten vollständig durch die Krankenkassen übernommen werden, kann die immunsuppressive Therapie

zeitnah, insbesondere bei älteren und Hochrisiko-Patienten, optimiert werden [49]. Chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus (37 %) und Bluthochdruck (23 %) waren die Hauptgründe für eine terminale Niereninsuffizienz bei US-amerikanischen Patienten, die 2016 auf der Warteliste registriert waren [5]. Zwar kann nur darüber spekuliert werden, ob Empfänger, die letztendlich eine Lebendspende erhalten, repräsentativ auf der Warteliste vertreten sind, doch persistieren chronische Erkrankungen und können das transplantierte Organ schädigen. Hingegen besteht Diabetes mellitus nur bei 7 % der Empfänger von einer Lebendspende in dieser Kohorte.

Funktionelle Adaptation der GFR nach Transplantation

Eine strukturelle und funktionelle Hypertrophie sowie Hyperperfusion des Spenderorgans werden als Gründe für die Zunahme der glomerulären Filtrationsrate nach Transplantation gesehen [24, 50]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Tendenz dahingehend, dass die funktionelle Adaptation ($\Delta eGFR$) von Spenderfaktoren, dargestellt durch den LKDPI, abhängig ist. Ältere Spender (≥ 60 J) haben eine signifikant schlechtere $\Delta eGFR$ von im Mittel 8 vs. 14 mL/min/1.73m² ($p=0.018$). Interessanterweise ist die nukleare Teilnierenfunktion zwischen den LKDPI Kategorien vergleichbar (49 \pm 4, 49 \pm 4, 50 \pm 4, und respektive 48 \pm 4 %, $p=0.198$). In keiner LKDPI Kategorie wurde also signifikant häufiger ein schlechteres Nierentransplantat möglicherweise als Folge einer funktionellen renalen Asymmetrie entnommen.

In einer französischen Studie, die den Verlauf der Spender-GFR von 63 Nierenlebendspendern untersuchte, wurde eine funktionelle Adaptation von im Mittel 16.2 \pm 7.2 mL/min/1.73m² fünf Jahre nach Transplantation berechnet [25]. In dieser Subkohorte von 382 Lebendspendenempfängern beträgt diese nach vier Jahren im Mittel 7.3 \pm 19.5 mL/min/1.73m². Obwohl beide Kohorten (französisch vs. deutsche) bezüglich Spenderalter (50.3 vs. 49.8 J), BMI (25.9 vs. 25.2 kg/m²) und Spendergeschlecht (41 vs. 37 % männlich) vergleichbar sind, unterscheidet sich die funktionelle glomeruläre Adaptation. Über den negativen Einfluss der Immunreaktion beim Empfänger einerseits und der immunsuppressiven Therapie andererseits kann in dieser Arbeit aber nur spekuliert werden. Darüber hinaus fand eine koreanische Forschungsgruppe heraus, dass das Ausmaß der funktionellen Adaptation im Spender signifikant das Transplantatüberleben im Empfänger beeinflusst [51]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Rate der funktionellen Adaptation ($\Delta eGFR$) im Empfänger ein signifikanter Prädiktor für das Transplantatüberleben zensiert für Tod ist.

Limitationen

Das retrospektive Studiendesign, die Rekrutierung der Patienten an einem einzigen Zentrum und die begrenzte Kohortengröße limitieren bei gutem Langzeit-Follow-up diese Studie. Die Diskrimination des untersuchten Risikomodells wird also möglicherweise unterschätzt. Da bevölkerungsstatistische Daten zur Ethnie in Deutschland nicht erhoben werden, werden alle Spender als Kaukasier klassifiziert [17]. Obwohl Ethnie ein starker Risikofaktor für den kombinierten Endpunkt von Patiententod oder Transplantatversagen in der Kohorte von Massie *et al.* ist, konnte eine niederländische Studie mit einem substantiellen Anteil an Nicht-Europäern keinen signifikanten Einfluss von Ethnie auf das Transplantatversagen zensiert für Tod zeigen [52]. Eine äquivalente Nachbetreuung von Europäern und Nicht-Europäern wird durch das niederländische Gesundheitssystem gewährleistet. Während in der Kohorte von Massie *et al.* vortransplantierte Patienten ausgeschlossen wurden, werden diese in unserer Studie berücksichtigt und deshalb wird in der Cox-Regression für Vor-Transplantation adjustiert [17]. Andere relevante Faktoren wie sozioökonomischer Status [20] und Fitness „Frailty“ werden allerdings in der Cox-Regression nicht berücksichtigt. Da „Frailty“ ein signifikanter Risikofaktor für das Empfängerüberleben ist [53], wird in dieser Studie in erster Linie das Transplantatüberleben zensiert für Tod untersucht.

Zusammenfassung

Zusammengefasst sind das Alter des Lebendspenders und der LKDPI, ein Prognosescore für Nierenlebendspenden, signifikante Prädiktoren für das Transplantatüberleben zensiert für Tod. Obwohl das Transplantatüberleben von Lebendspenden im Vergleich zu postmortalen Nierenspenden in der Gesamtkohorte signifikant besser ist, ist das Outcome von Lebend- und postmortalen Nierenspenden in korrespondierenden Kategorien des LKDPI bzw. KDPI (für postmortale Nierenspenden) vergleichbar. Der Gesamt-Transplantatverlust (inkl. Tod) ist nach Adjustierung für Spender- und Allokationsfaktoren gemäß des LKDPI niedriger für Empfänger einer Lebendspende in dieser Kohorte im Vergleich zu Massie *et al.* Nach Transplantation hängt die Größe der GFR Steigerung als funktionelle Adaptation vom LKDPI ab und korreliert signifikant mit dem Transplantatüberleben. Zwar deuten die Ergebnisse dieser Studie auf einen limitierten Nutzen des LKDPI für individuelle Patientenentscheidungen hin, doch bietet der LKDPI die Möglichkeit, größere Kohorten von Lebendspenden untereinander und mit postmortalen Nierenspenden vergleichbar zu machen [17].

Literaturverzeichnis

1. 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):1725-1730
2. 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):1069-1074
3. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2098-2110
4. DSO. *Deutsche Stiftung Organtransplantation. Nierentransplantation.* https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html?tx_zvmgallery_pi1%5Baction%5D=download&cHash=791b8b891f54106773a80ae570f64eeb (25.10.2018; date last accessed).
5. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, Wainright JL, Haynes CR, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2018;18 Suppl 1:18-113
6. Cozzi E, Biancone L, Lopez-Fraga M, Nanni-Costa A. Long-term Outcome of Living Kidney Donation: Position Paper of the European Committee on Organ Transplantation, Council of Europe. *Transplantation* 2016;100(2):270-271
7. Issa N, Stephany B, Fatica R, Nurko S, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Braun WE, Dennis VW, Heeger PS, Poggio ED. Donor factors influencing graft outcomes in live donor kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83(5):593-599
8. Fuggle SV, Allen JE, Johnson RJ, Collett D, Mason PD, Dudley C, Rudge CJ, Bradley JA, Watson CJ. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation* 2010;89(6):694-701
9. Oien CM, Reisaeter AV, Leivestad T, Dekker FW, Line PD, Os I. Living donor kidney transplantation: the effects of donor age and gender on short- and long-term outcomes. *Transplantation* 2007;83(5):600-606
10. Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JM, Montgomery RA, Massie AB, Hall EC, Segev DL. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(12):2887-2893
11. Young A, Kim SJ, Speechley MR, Huang A, Knoll GA, Prasad GV, Treleaven D, Diamant M, Garg AX. Accepting kidneys from older living donors: impact on transplant recipient outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(4):743-750
12. Dols LF, Kok NF, Roodnat JI, Tran TC, Terkivatan T, Zuidema WC, Weimar W, Ijzermans JN. Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *Am J Transplant* 2011;11(4):737-742
13. Song T, Fu L, Rao Z, Zeng D, Huang Z, Wang X, Chen M, Wei Q, Lin T. Kidneys from Older Living Donors Provide Excellent Short and Intermediate Outcomes--A Single China Center's Experience. *Transplantation* 2015;99(8):e81-88
14. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009;88(2):231-236
15. Lee AP, Abramowicz D. Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(8):1285-1290

16. Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, King EA, Bowring MG, Segev DL. A Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16(7):2077-2084
17. Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner LJ, Kleinstauber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):1063-1070
18. Ojo AO, Morales JM, Gonzalez-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, Ojo T, Moreso F, Arias M, Campistol JM, Hernandez D, Seron D. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):213-220
19. Traynor C, Jenkinson A, Williams Y, O'Kelly P, Hickey D, Denton M, Magee C, Conlon PJ. Twenty-year survivors of kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(12):3289-3295
20. Gore JL, Danovitch GM, Litwin MS, Pham PT, Singer JS. Disparities in the utilization of live donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(5):1124-1133
21. Bricker NS, Guild WR, Merrill JP, Reardan JB. Studies on the functional capacity of a denervated homotransplanted kidney in an identical twin with parallel observations in the donor. *J Clin Invest* 1956;35(12):1364-1380
22. Flanigan WJ, Burns RO, Takacs FJ, Merrill JP. Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins, and allograft recipients. *Am J Surg* 1968;116(5):788-794
23. Ogden DA. Donor and recipient function 2 to 4 years after renal homotransplantation. A paired study of 28 cases. *Ann Intern Med* 1967;67(5):998-1006
24. Velosa JA, Griffin MD, Larson TS, Gloor JM, Schwab TR, Sterioff S, Bergstralh EJ, Stegall MD. Can a transplanted living donor kidney function equivalently to its native partner? *Am J Transplant* 2002;2(3):252-259
25. Courbebaisse M, Gaillard F, Tissier AM, Fournier C, Le Nestour A, Correas JM, Slimani-Thevenet H, Martinez F, Leon C, Eladari D, Timsit MO, Otal P, Hignette C, Friedlander G, Mejean A, Houillier P, Kamar N, Legendre C. Association of mGFR of the Remaining Kidney Divided by Its Volume before Donation with Functional Gain in mGFR among Living Kidney Donors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(8):1369-1376
26. Rook M, Bosma RJ, van Son WJ, Hofker HS, van der Heide JJ, ter Wee PM, Ploeg RJ, Navis GJ. Nephrectomy elicits impact of age and BMI on renal hemodynamics: lower postdonation reserve capacity in older or overweight kidney donors. *Am J Transplant* 2008;8(10):2077-2085
27. Schröter K, Trzebiatowski GLV, Fritsche L. TBase2 - a Web-Based Electronic Patient Record. *Fundam. Inform.* 43(1-4):343-353
28. Hochschule Luzern. *Mehrfaktorielle Varianzanalyse*. <https://www.empirical-methods.hslu.ch/entscheidbaum/unterschiede/zentrale-tendenz/mehrfaktorielle-varianzanalyse/> (25.10.2018; date last accessed).
29. OPTN/UNOS. *A guide to calculating and interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI)*. Richmond, VA: Organ Procurement and Transplantation Network, 2016. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf (25.10.2018; date last accessed).
30. OPTN. *KDRI to KDPI mapping table*. <https://academic.oup.com/ndt/article/33/8/1465/4956947#supplementary-data> (mapping table as supplementary data) (25.10.2018; date last accessed).
31. OPTN/UNOS. *A guide to calculating and interpreting the estimated post-transplant survival (EPTS) Score used in the Kidney Allocation System (KAS)*. Richmond, VA: Organ

- Procurement and Transplantation Network, 2014. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1511/guide_to_calculating_interpreting_epts.pdf (25.10.2018; date last accessed).
32. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000;56(2):337-344
 33. Staeck O, Rehse G, Khadzhyonov D, Kleinstaubler A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F. Assessment of the Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation (LKDPI) in a European Cohort. [Abstract] *Am J Transplant* 2017;17:225-226
 34. Schold JD, Kaplan B. Living Kidney Donor Profile Index: Utility and Limitations. *Am J Transplant* 2016;16(7):1951-1952
 35. Bae S, Massie AB, Luo X, Anjum S, Desai NM, Segev DL. Changes in Discard Rate After the Introduction of the Kidney Donor Profile Index (KDPI). *Am J Transplant* 2016;16(7):2202-2207
 36. Stewart DE, Garcia VC, Aeder MI, Klassen DK. New Insights Into the Alleged Kidney Donor Profile Index Labeling Effect on Kidney Utilization. *Am J Transplant* 2017;17(10):2696-2704
 37. Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, Palmisano A, Cremaschi E, Vaglio A, Piotti G, Melfa L, La Manna G, Feliciangeli G, Cappuccilli M, Scolari MP, Capelli I, Panicali L, Baraldi O, Stefoni S, Buscaroli A, Ridolfi L, D'Errico A, Cappelli G, Bonucchi D, Rubbiani E, Albertazzi A, Mehrotra A, Cravedi P, Maggiore U. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant* 2014;14(11):2515-2525
 38. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19(4):453-473
 39. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):136-142
 40. Wu C, Evans I, Joseph R, Shapiro R, Tan H, Basu A, Smetanka C, Khan A, McCauley J, Unruh M. Comorbid conditions in kidney transplantation: association with graft and patient survival. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3437-3444
 41. Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Duerr M, Kleinstaubler A, Budde K, Staeck O. Impact of Pre-Existing Comorbidities on Long-Term Patient and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients. [Abstract] *Am J Transplant* 2016;16:489-489
 42. Cameron AM, Sullivan BE. Regulatory oversight in transplantation: there and back again. *JAMA Surg* 2013;148(11):997-998
 43. Grams ME, Garg AX, Lentine KL. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. *N Engl J Med* 2016;374(21):2094-2095
 44. Clemens K, Boudville N, Dew MA, Geddes C, Gill JS, Jassal V, Klarenbach S, Knoll G, Muirhead N, Prasad GV, Storsley L, Treleaven D, Garg AX. The long-term quality of life of living kidney donors: a multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2011;11(3):463-469
 45. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, Hanto DW, Rodrigue JR. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 2007;7(10):2333-2343
 46. Gupta A, Chen G, Kaplan B. KDPI and donor selection. *Am J Transplant* 2014;14(11):2444-2445
 47. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2015;15 Suppl 2:1-34

48. Tanriover B, Stone PW, Mohan S, Cohen DJ, Gaston RS. Future of Medicare immunosuppressive drug coverage for kidney transplant recipients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(7):1258-1266
49. Lehner LJ, Kleinstauber A, Halleck F, Khadzhyrov D, Schrezenmeier E, Duerr M, Eckardt KU, Budde K, Staack O. Assessment of the Kidney Donor Profile Index in a European cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2018
50. ter Wee PM, Tegzess AM, Donker AJ. Pair-tested renal reserve filtration capacity in kidney recipients and their donors. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(10):1798-1808
51. Oh IH, Lee CH, Kim GH, Kang CM, Park JS. Association between a change in donor kidney function and long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Artif Organs* 2015;39(3):254-259
52. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, JN IJ, Weimar W, Roodnat JI. Understanding the influence of ethnicity and socioeconomic factors on graft and patient survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2014;98(9):974-978
53. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, Orandi B, Salter M, Gupta N, Chow E, Alachkar N, Desai N, Varadhan R, Walston J, Segev DL. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2015;15(1):149-154

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gregor Rehse, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeit-Outcome nach Nierenlebendspende: Einfluss von Spenderfaktoren und Living Kidney Donor Profile Index selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1:

Gregor Rehse, Fabian Halleck, Dmytro Khadzhynov, Lukas J. Lehner, Anna Kleinsteuber, Anja Staeck, Michael Duerr, Klemens Budde und Oliver Staeck, Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results, Nephrol Dial Transplant, 09.05.2018

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung von Nierenlebendspendern und -empfängern, Konzeption der Originalarbeit, statistische Auswertung der Daten und Erstellen der Tabellen 1 und 2, sowie der Abbildungen 1, 2, 3, 4 und 5, Interpretation der Ergebnisse, Herstellen des wissenschaftlichen Bezugs, Anfertigung und Revision der Originalarbeit, finale Zustimmung zur Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"TRANSPLANTATION"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 25 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
2	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	23,460	6.493	0.051290
3	XENOTRANSPLANTATION	1,479	4.717	0.002550
4	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	25,654	4.600	0.038260
5	BONE MARROW TRANSPLANTATION	12,506	4.497	0.020810
6	BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION	10,583	4.484	0.026940
7	TRANSPLANTATION	24,731	3.960	0.030960
8	LIVER TRANSPLANTATION	9,930	3.752	0.013900
9	STEM CELLS AND DEVELOPMENT	7,589	3.315	0.016440
10	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,709	3.196	0.009890
11	CELL TRANSPLANTATION	5,255	2.885	0.009420
12	Current Opinion in Organ Transplantation	1,859	2.869	0.005640
13	Transplantation Reviews	705	2.364	0.002030
14	ARTIFICIAL ORGANS	3,768	2.111	0.004060
15	Transplant Infectious Disease	2,361	1.869	0.005910
16	ASAIO JOURNAL	2,893	1.842	0.005500
17	TRANSPLANT IMMUNOLOGY	1,307	1.655	0.002170
18	CLINICAL TRANSPLANTATION	4,205	1.518	0.007900
19	PEDIATRIC TRANSPLANTATION	2,928	1.377	0.005130
20	JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	720	1.224	0.001050
21	INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	2,027	1.133	0.002040
22	Annals of Transplantation	875	1.054	0.002010
23	Progress in Transplantation	675	1.000	0.001330
24	TRANSPLANTATION PROCEEDINGS	12,190	0.806	0.012900
25	Experimental and Clinical Transplantation	775	0.695	0.001950

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

Druckexemplar der Publikation

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

Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner LJ, Kleinsteuber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O.

Nephrol Dial Transplant 2019;34(6):1063-1070

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy118>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Impact Factor 2017

- Rehse G, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner LJ, Kleinsteuber A, Staeck A, Duerr M, Budde K, Staeck O. Validation of the Living Kidney Donor Profile Index in a European cohort and comparison of long-term outcomes with US results. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):1063-1070. 4,6
- Staeck O, Rehse G, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier E, Budde K, Khadzhynov D. ASSESSMENT OF THE RISK INDEX FOR LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTATION (LKDPI) IN A EUROPEAN COHORT. [abstract]. *Transpl Int.* 2017;30:83-83 3,2
- Halleck F, Khadzhynov D, Rehse G, Lehner L, Schrezenmeier E, Durr M, Budde K, Staeck O. SATISFACTORY OUTCOME OF VERY HIGH KDPI KIDNEYS IN ELDERLY KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN EUROPE. [abstract]. *Transpl Int.* 2017;30:121-121 3,2
- Staeck O, Rehse G, Khadzhynov D, Kleinsteuber A, Lehner L, Duerr M, Budde K, Halleck F. Assessment of the Risk Index for Living Donor Kidney Transplantation (LKDPI) in a European Cohort. [abstract]. *Am J Transplant.* 2017; 17 (suppl 3). 6,5
- Halleck F, Khadzhynov D, Rehse G, Lehner L, Schrezenmeier E, Durr M, Budde K, Staeck O. The Use of Very High KDPI Kidneys in Elderly Kidney Transplant Recipients - Discarded in the US but Successfully Transplanted in Europe. [abstract]. *Am J Transplant.* 2017; 17 (suppl 3). 6,5
- Piche L, Daigle JC, Rehse G, Claverie JP. Structure-Activity Relationship of Palladium Phosphanesulfonates: Toward Highly Active Palladium-Based Polymerization Catalysts. *Chem. Eur. J.* 2012;18(11):3277-3285 5,2

Danksagung

Ich danke Dr. med. Oliver Staeck für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine Begeisterung und Ideen haben mich stets sehr motiviert.

Herrn Prof. Dr. med. K. Budde danke ich sehr für die Übernahme dieser Dissertation als betreuender Hochschullehrer.

Ich danke meiner Frau, Maria Elena Flores, die mich bei der Realisierung dieser Arbeit unentwegt unterstützte und förderte.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten.