

Diplomarbeit

Validierung eines prognostischen Modells zur Vorhersage der 3-Jahres-Mortalität nach Nierentransplantation nach Verstorbenenenspende anhand von präoperativen Empfänger*innen- und Spender*innenvariablen – eine retrospektive Studie

eingereicht von
Justus Cladders

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Chirurgie -
Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie**

unter der Anleitung von:
PD Dr. Harald Schrem, MBA, Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Assoz.-Prof. PD Dr. Kathrin Eller, Abteilung für Nephrologie

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.11.2022

Justus Cladders eh.

Danksagungen

Hiermit danke ich allen, die diese Arbeit, aber auch mein Studium ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Harald Schrem, MBA (Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie) für seine akribische Betreuung und Mitarbeit an dieser Arbeit. Mit seiner wissenschaftlichen und fachlichen Expertise hat er mir viele Erfahrungen und viel Wissen vermitteln können und damit meine Ausbildung bereichert. Hervorheben möchte ich neben dem unmittelbar für diese Arbeit Relevanten auch die Praxiserfahrungen, die er mir ermöglichte.

Weiters gilt mein Dank Frau Assoz.-Prof. PD Dr. Kathrin Eller (Abteilung für Nephrologie), die als Ko-Betreuerin stets zur Verfügung stand.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Dr. Andras Deak, PhD (Abteilung für Nephrologie) und Frau Dr. Ursula Posch (Universitätsklinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin) für ihre Mithilfe und ihre jeweiligen Beiträge zur Datenerhebung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1. Beurteilung der Niereninsuffizienz	9
1.2. Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz.....	11
1.3. Therapie und Prognose der terminalen Niereninsuffizienz	12
1.4. Indikation zur Nierentransplantation	12
1.5. Indikation zur Pankreas-Nierentransplantation	14
1.6. Koordinierung und Ablauf einer Nierentransplantation.....	14
1.7. Entwicklungen in Europa und Österreich	16
1.8. Prognosefaktoren nach Nierentransplantation	18
1.9. Fragestellung der Arbeit	20
2. Patient*innen und Methoden	23
2.1. Setting	23
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.3. Ethische Aspekte.....	23
2.4. Definition relevanter Variablen	24
2.5. Deskriptive Statistik	26
2.5.1. Vergleich der Kohorten aus Graz und aus Hannover	26
2.6. Inferentielle Statistik.....	26
2.6.1. Externe Validierung des Prognosemodells für die 3-Jahres-Mortalität	26
2.7. Studienendpunkt	27
3. Ergebnisse	28
3.1. Kohortenvergleich Graz versus Hannover.....	28
3.1.1. Vergleich der für die Validierung relevanten Variablen	28
3.1.2. Vergleich weiterer klinischer Daten	29
3.1.3. Mortalität als Outcome-Parameter.....	32
3.2. Externe Validierung des Prognosemodells	37
4. Diskussion	38
4.1. Mögliche Gründe für die Nicht-Validierbarkeit	38

4.2. Studie in Bezug zu anderen Validierungsstudien und –kohorten im Bereich der Nierentransplantation.....	46
4.3. Limitationen	49
4.4. Ausblick und Konklusion.....	51
5. Literaturverzeichnis.....	53

Abkürzungsverzeichnis

AUROC	Area Under the Receiver-Operating-Characteristic-Curve
BMI	Body Mass Index
CIT	Cold Ischemic Time (kalte Ischämiezeit)
CKD-EPI	Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration
CTS	Collaborative Transplant Study
DBD	Donation After Brain Death (Spende nach Hirntod)
DCD	Donation After Cardiac Death (Spende nach Herztod)
DIVAT	Données Informatisées et Validées en Transplantation
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DynPG	Dynamic prediction of Patient and Graft survival
eGFR	estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EHCI	European Health Consumer Index
EK	Ethikkommission
EPTS	Estimated post-transplant survival
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
ESP	Eurotransplant Senior Program
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation System
G	(Kohorte aus) Graz
H	(Kohorte aus) Hannover
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hämodialyse
HI_KI	Highly Immunized (hoch immunisierter Status)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HU_KI	High Urgency (hoher Dringlichkeitsstatus)
I_KI	Immunized (immunisierter Status)
ICU	Intensive Care Unit

IMCU	Intermediate Care Unit
KDIGO	Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes
KDPI	Kidney Donor Profile Index
KFRE	Kidney Failure Risk Equation
KI	Konfidenzintervall
LD	Living Donor (Lebendspende)
M	Mean (Mittelwert)
Max	Maximum
Md	Median
mGFR	measured GFR (gemessene glomeruläre Filtrationsrate)
Min	Minimum
MM	Mismatches
MV	Missing Values (fehlende Werte)
ÖDTR	Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister
OTPG	(österreichisches) Organtransplantationsgesetz
p	p-Wert
PD	Peritonealdialyse
PRA	Panel-reaktive Antikörper
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Curve
RR	Relatives Risiko
SBE	Survival Benefit Estimator
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SPK	Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation (simultane Pankreas-Nieren-Transplantation)
T_KI	Transplantable (transplantierbarer Status)
TPG	Deutsches Transplantationsgesetz
TRIPOD	Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Gezeigt sind die prävalenten Patient*innen mit Nierenersatztherapie in Österreich im Zeitraum von 2008 bis 2017 (Daten aus dem ÖDTR Jahresbericht 2017, 2018). 18**
- Abbildung 2: Gezeigt wird der Fluss der Patient*innen aus Graz durch die Studie unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien. 24**
- Abbildung 3: Gezeigt wird die ROC-Kurve des aus Hannover vorgeschlagenen Prognosemodells für die Prognose der 3-Jahresmortalität nach Nierentransplantation (Schwager et al., 2019) mit Daten der Grazer Kohorte mit dem Ziel der externen Validierung, die in dieser Analyse allerdings nicht erreicht werden konnte, da die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) für eine hinreichend sensitive und spezifische Voraussage zu klein ist (AUROC= 0,648). 37**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gezeigt wird die in dieser Arbeit verwendete Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz in KDIGO-Stadien 1-5 (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013).	9
Tabelle 2: Gezeigt werden die möglichen Kriterien zur Feststellung einer chronischen Niereninsuffizienz (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013).	10
Tabelle 3: Gezeigt werden die häufigsten Nierenerkrankungen, die in Deutschland 2019 zu einer Neuanmeldung zur Nierentransplantation geführt haben (DSO-Jahresbericht 2019, 2020).	11
Tabelle 4: Gezeigt wird eine Zusammenfassung der absoluten und relativen Kontraindikationen gegen eine Nierentransplantation (KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation, 2020).	13
Tabelle 5: Gezeigt wird der Vergleich einiger europäischer Länder in Bezug auf Durchschnittsalter, Organspende und Intensivbetten in 2017 (Becker et al., 2020)	16
Tabelle 6: Gezeigt wird eine Übersicht über publizierte Modelle für die Prognose nach Nierentransplantation (Abkürzungen: DBD= donation After Brain Death, DCD= donation after cardiac death, LD= living donor, SPK= simultaneous pancreas kidney transplantation).	21
Tabelle 7: Gezeigt wird der Kohortenvergleich der für die Validierung des Prognosemodells notwendigen Variablen. (Abkürzungen: M= Mittelwert, Md= Median, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung, MV= fehlende Werte, p = p-Wert)	28
Tabelle 8: Gezeigt wird die relative Häufigkeit und der Kohortenvergleich des Outcome-Parameters. Signifikante p-Werte (<0,05) wurden fett hervorgehoben.	33
Tabelle 9: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der kontinuierlichen Prä-Tx-Variablen der Organspender*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden fett hervorgehoben. (Abkürzungen: BMI = body mass index)	33
Tabelle 10: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der binären Prä-Tx-Variablen der Organspender*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden fett hervorgehoben. (Abkürzungen: DCD= donation after cardiac death, ZNS= zentrales Nervensystem)	34
Tabelle 11: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der kontinuierlichen Prä-Tx-Variablen der Organempfänger*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden fett hervorgehoben. (Abkürzungen: BMI = body mass index, PRA = panel-reactive Antibodies)	35
Tabelle 12: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der binären Prä-Tx-Variablen der Organempfänger*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden fett hervorgehoben. (Abkürzungen: Tx = Transplantation, T_KI =transplantable, I_KI = immunized, HI_KI = highly immunized, HU_KI = high urgency, HLA = human leukocyte antigen)	36

Zusammenfassung

Einleitung

Das Ziel dieser Studie ist die externe Validierung eines publizierten Prognosemodells, das für die Voraussage der 3-Jahres-Mortalität nach Nierentransplantation nach Verstorbenenenspende in Deutschland in Hannover entwickelt wurde.

Patient*innen und Methoden

Daten von 586 Nierentransplantatempfänger*innen und deren verstorbenen, hirntoten Organspender*innen, die zwischen 2003 und 2017 im Transplantationszentrum Graz transplantiert wurden, sind untersucht worden. Die Variablen der Spender und Empfänger der Kohorten aus Hannover (n=1289) und aus Graz (n=586) wurden mittels zweiseitigem Chi²-Test für nominale Daten bzw. zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Daten verglichen. Das folgende prognostische Modell aus Hannover für die individuelle Voraussage der 3-Jahres-Mortalität nach Transplantation wurde für die Modellvalidierung mit den Daten der Patient*innen der Kohorte aus Graz retrospektiv angewendet:

Risiko der 3-Jahresmortalität in % = $1 / (1 + \text{Exp} -(\text{Lin} [1]))$ mit

Lin [1] = -1,957

+ (falls Wartelistenstatus vor Transplantation = „highly immunized“ dann 0,698, ansonsten -0,698)

+ (falls Wartelistenstatus vor Transplantation = „high urgency“ dann 1,056, ansonsten -1,056)

+ (falls die Indikation zur Transplantation = diabetische Nephropathie dann -0,998, ansonsten 0,996)

+ (falls das Patient*innenalter $\leq 42,1$ Jahre dann -0,996, ansonsten 0,996)

+ (falls das Patient*innenalter 42,2-52,8 Jahre dann -0,661, ansonsten 0,661)

+ (falls das Patient*innenalter 52,9-62,8 Jahre dann -0,346, ansonsten 0,346)

+ (falls die kalte Ischämiezeit $\leq 11,8$ h dann -0,221, ansonsten 0,221)

+ (falls die kalte Ischämiezeit 11,9-15,3 h dann -0,226, ansonsten 0,221)

+ (0,397 x Anzahl der HLD-DR Mismatches)

Als Mindestkriterium für eine erfolgreiche Modellvalidierung wurde den TRIPOD-Guidelines folgend eine Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) $>0,700$ definiert.

Ergebnisse

Die Häufigkeiten bzw. die Verteilungen der Variablen Wartelistenstatus „highly immunized“ ($p=0,041$), kalte Ischämiezeit ($p<0,001$) und das Vorhandensein keines ($p<0,001$) oder eines ($p<0,001$) HLA-DR-Mismatches zeigten signifikante Unterschiede im Vergleich beider Kohorten. Keine statistisch signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten bzw. der Verteilungen der Variablen konnten zwischen den Kohorten für den Wartelistenstatus „high urgency“ ($p=0,050$), die Indikation diabetische Nephropathie ($p=0,706$), das Empfänger*innenalter ($p=0,415$) und das Vorhandensein von zwei HLA-DR-Mismatches ($p=0,280$) gefunden werden.

Das prognostische Modell für die individuelle Voraussage der 3-Jahres-Mortalität nach Transplantation zeigte in der Kohorte aus Graz eine AUROC $<0,700$ (AUROC = $0,648$).

Schlussfolgerungen

Das prognostische Modell aus Deutschland konnte in der Grazer Kohorte wahrscheinlich aufgrund der Kohortenunterschiede nicht extern validiert werden. Aufgrund einer zu geringen Sensitivität und Spezifität der Voraussage der 3-Jahres-Mortalität sollte das prognostische Modell aus Hannover für Patient*innen, die in Graz nierentransplantiert werden, nicht unverändert klinisch eingesetzt werden. Hierfür müsste das Modell für Patient*innen aus Graz rekaliibriert oder neu erstellt und zusätzlich extern validiert werden.

Abstract

Introduction

The aim of this study is to externally validate a published prognostic model developed for the prediction of 3-year mortality after kidney transplantation following deceased donation in Hannover, Germany.

Patients and Methods

Data from 586 kidney transplant recipients and their deceased, brain-dead organ donors transplanted at the Graz Transplant Center between 2003 and 2017 were analyzed. The variables of the donors and recipients of the cohorts from Hannover (n=1289) and from Graz (n=586) were compared using the two-sided Chi² test for nominal data and the two-sided Mann-Whitney U test for continuous data. The following prognostic model from Hannover for individual prediction of 3-year mortality after transplantation was retrospectively applied for model validation with data from patients in the cohort from Graz:

Risk of 3-year mortality in % = $1 / (1 + \text{Exp} -(\text{Lin} [1]))$ with

Lin [1] = -1.957

+ (if waiting list status before transplantation = "highly immunized" then 0.698, otherwise -0.698)

+ (if waiting list status before transplantation = "high urgency" then 1.056, otherwise -1.056)

+ (if indication for transplantation = diabetic nephropathy then -0.998, otherwise 0.996)

+ (if the patient age ≤ 42.1 years then -0.996, otherwise 0.996)

+ (if patient age 42.2-52.8 years then -0.661, otherwise 0.661)

+ (if patient age 52.9-62.8 years then -0.346, otherwise 0.346)

+ (if cold ischemia time ≤ 11.8 h then -0.221, otherwise 0.221)

+ (if cold ischemia time 11.9-15.3 h then -0.226, otherwise 0.221)

+ (0.397 x number of HLD-DR mismatches).

Following the TRIPOD guidelines, an area under the ROC curve (AUROC) >0.700 was defined as the minimum criterion for successful model validation.

Results

The frequencies or the distributions of the variables waiting list status "highly immunized" ($p=0.041$), cold ischemia time ($p<0.001$) and the presence of no ($p<0.001$) or one ($p<0.001$) HLA-DR mismatch showed significant differences comparing both cohorts. No statistically significant differences in the frequencies or distributions of the variables could be found between the cohorts for the waiting list status "high urgency" ($p=0.050$), the indication diabetic nephropathy ($p=0.706$), the recipient's age ($p=0.415$) and the presence of two HLA-DR mismatches ($p=0.280$).

The prognostic model for individual prediction of 3-year mortality after transplantation showed an AUROC <0.700 (AUROC = 0.648) in the cohort from Graz.

Conclusions

The prognostic model from Germany could not be externally validated in the Graz cohort probably due to cohort differences. Due to insufficient sensitivity and specificity of the prediction of 3-year mortality, the prognostic model from Hannover should not be used clinically for patients undergoing kidney transplantation in Graz. For this purpose, the model for patients from Graz would have to be recalibrated or newly created and additionally externally validated.

1. Einleitung

1.1. Beurteilung der Niereninsuffizienz

Die Nierenfunktion wird klinisch anhand des Serumkreatinins (in mg/dl oder $\mu\text{mol/l}$) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (ml/min/1,73 m^2) eingeschätzt und mit den Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes- (KDIGO)-Stadien (siehe Tabelle 1) eingeteilt.

KDIGO-Stadium	GFR in ml/min/1,73 m^2	Stadienbeschreibung
G1	>90	Normale oder erhöhte Nierenfunktion
G2	60–89	Leicht verminderte Nierenfunktion
G3a	45–59	Leicht bis mittelgradig verminderte Nierenfunktion
G3b	30–44	Mittelgradig bis stark verminderte Nierenfunktion
G4	15–29	Stark verminderte Nierenfunktion
G5	<15	Nierenversagen (terminale Niereninsuffizienz)

Tabelle 1: Gezeigt wird die in dieser Arbeit verwendete Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz in KDIGO-Stadien 1-5 (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013).

Eine Möglichkeit für die Einschätzung der GFR ist die Messung des GFR-Wertes (measured GFR = mGFR), bei der ein exogener Filtrationsmarker, z.B. Inulin, intravenös appliziert und dann in seiner Konzentration in Blut und Harn über die Zeit gemessen wird (Horio et al., 2009; Webster et al., 2017). Diese Methode findet aber aufgrund des erforderlichen Aufwands im klinischen Alltag nur selten Verwendung. Daher wird meist auf die geschätzte GFR (estimated GFR = eGFR) zurückgegriffen, bei der endogene Filtrationsmarker in die Berechnung einfließen. Die meisten Formeln basieren hierbei auf dem Serumkreatininwert. Die GFR-Berechnung mit der Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-Formel (CKD-EPI) ist sehr weit verbreitet (Levey et al., 2009; KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013).

Zur Einteilung der Nierenfunktion in ein KDIGO-Stadium muss zuerst eine chronische Niereninsuffizienz klinisch festgestellt worden sein. Hierfür muss mindestens ein Marker einer Nierenschädigung oder eine erniedrigte eGFR von $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ über mehr als 3 Monate hinweg vorliegen (siehe Tabelle 2) (KDIGO

2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013). Anschließend kann, wie in Tabelle 1 dargestellt, der Grad der chronischen Niereninsuffizienz in die KDIGO-Stadien eingeteilt werden.

Marker einer Nierenschädigung	Erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate
Albuminurie	GFR < 60ml/min/1,73m ²
Pathologisches Harnsediment	
Pathologische Elektrolytveränderungen und andere pathologische Veränderungen durch tubuläre Störungen	
Histologisch nachgewiesene Schäden	
Mittels bildgebender Verfahren detektierte Strukturanomalien	
Nierentransplantation in der Vorgeschichte	

Tabelle 2: Gezeigt werden die möglichen Kriterien zur Feststellung einer chronischen Niereninsuffizienz (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013).

Viele Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz sind zu Beginn asymptomatisch und erfahren entweder zufällig durch Screening-Tests oder bei Beginn einer Symptomatik in entsprechend fortgeschrittenen Stadien von ihrer Erkrankung (Webster et al., 2017; Ammirati, 2020). Durch die verminderte Nierenfunktion kommt es einerseits zur Akkumulation harnpflichtiger Substanzen. Besonders bedeutend sind hierbei die Urämietoxine (Lisowska-Myjak, 2014). Andererseits werden Proteine mit dem Harn ausgeschieden, die eine wichtige physiologische Bedeutung haben. Dadurch kommt es zu Elektrolytveränderungen und Wassereinlagerungen. Auch die hormonbildende Funktion der Niere ist bei Insuffizienz abgeschwächt (Webster et al., 2017). Die klinischen Hinweise auf eine chronische Niereninsuffizienz sind vielfältig und können Harnveränderungen mit Proteinurie, Hämaturie und Änderungen der Harnmenge sowie Anämie, periphere Ödeme, Hypertension, Kurzatmigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und neurologische Symptome mit kognitiven Veränderungen umfassen (Webster et al., 2017).

1.2. Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

Zu den häufigsten zugrundeliegenden Erkrankungen einer terminalen Niereninsuffizienz gehören Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck und vaskuläre Nephropathien. Auch Glomerulonephritiden, Pyelonephritiden, chronischer Gebrauch nephrotoxischer anti-inflammatorischer Medikamente, Schrumpfnieren, polyzystische Nierenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, kongenitale Malformationen und Diabetes mellitus Typ 1 sowie Folgeerscheinungen anderer Infektionen stellen häufige Ursachen dar (Webster et al., 2017; Kramar, 2018; Ammirati, 2020).

Ein Fortschreiten der Grunderkrankung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz liegt vor, wenn ein Organersatzverfahren bzw. eine Nierentransplantation indiziert ist. Die häufigsten Nierenerkrankungen, die im Jahr 2019 in Deutschland zu einer Nierentransplantation geführt haben, sind in der untenstehenden Tabelle 3 zusammengefasst dargestellt. Diese Daten sind für diese Arbeit interessant, da hier ein aus Hannover in Deutschland kommendes prognostisches Modell für die Voraussage der 3-Jahresmortalität nach Nierentransplantation anhand einer österreichischen Kohorte aus Graz validiert werden soll. Im Ergebnisteil findet sich in Tabelle 12 ein statistischer Vergleich der beobachteten Häufigkeiten der Indikationen zur Nierentransplantation in den Kohorten aus Graz und aus Hannover.

Hauptdiagnose (n=56)	Anzahl (n=2449)
Zystische Nierenkrankheit	18% (448)
Chronische Nierenkrankheit	16% (384)
Chronisches nephritisches Syndrom	13% (324)
Diabetes mellitus Typ-1	9% (222)
Hypertensive Nierenkrankheit	7% (176)
Nephrotisches Syndrom	6% (151)
Rezidivierende und persistierende Hämaturie	3% (77)
Diabetes mellitus Typ-2	2% (42)
Chronische tubulointerstitielle Nephritis	2% (40)
Sonstige nicht näher bezeichnete Fehlbildungssyndrome	2% (40)

Tabelle 3: Gezeigt werden die häufigsten Nierenerkrankungen, die in Deutschland 2019 zu einer Neuanmeldung zur Nierentransplantation geführt haben (DSO-Jahresbericht 2019, 2020).

1.3. Therapie und Prognose der terminalen Niereninsuffizienz

Die Therapieoptionen bei terminaler Niereninsuffizienz sind die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation (Al-Natour und Thompson, 2016; Rosansky et al., 2017; Haller et al., 2019; Ammirati, 2020).

In der Survivalanalyse der European Renal Association (ERA) ist eine deutlich niedrigere Mortalität nach erfolgreicher Nierentransplantation im Vergleich zur fortgesetzten Hämo- bzw. Peritonealdialyse auch für Österreich zu erkennen (ERA-EDTA Registry Survival Report 2016 Austria, 2018; ERA-EDTA Registry Annual Report 2017, 2019). Die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten nach Adjustierung für das Alter, das Geschlecht und die primäre Nierenerkrankung liegen in Österreich bei Beginn der Hämo- oder Peritonealdialyse bei 84,7%, 74,0% und 45,4%. Bei Verstorbenernspeude einer Niere liegen die 1-, 2- und 5-Jahres-Überlebensraten nach Nierentransplantation bei 97,7%, 96,4% und 91,9% und bei Lebendnierenspeude nach Nierentransplantation sogar bei 98,8%, 98,0% und 94,6% (ERA-EDTA Registry Survival Report 2016 Austria, 2018).

Darüber hinaus ist neben der Lebenserwartung auch die Lebensqualität bei transplantierten Patient*innen erheblich besser im Vergleich zu Dialysepatient*innen (Czyżewski et al., 2014; Tamura et al., 2018).

1.4. Indikation zur Nierentransplantation

Die Indikation zur Nierentransplantation ist grundsätzlich gegeben bei terminaler Niereninsuffizienz in Abwesenheit von Kontraindikationen. Auch bei progredienten Nierenerkrankungen, bei denen eine Dialysepflichtigkeit bereits absehbar ist, kann die Transplantation die sinnvollste präemptive Therapieoption sein, um eine die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Lebensqualität stark einschränkende Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse möglichst von vornherein vermeiden zu können (Friedewald und Reese, 2012). Eine präemptive Nierentransplantation beim Erwachsenen wird ab einer eGFR < 10 ml/min/1,73 m² empfohlen (KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney

Transplantation, 2020). Hierbei müssen Kontraindikationen gegen eine Nierentransplantation zuvor ausgeschlossen werden.

Die KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation empfiehlt, bei Vorliegen der in Tabelle 4 aufgeführten absoluten Kontraindikationen keine Nierentransplantation zu evaluieren oder eine Nierentransplantation erst zu evaluieren, sobald entsprechende relative Kontraindikationen abgeklärt wurden (KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation, 2020).

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Multiples Myelom, Leicht- oder Schwerketten-Speicherkrankheit, bis der/die Patient*in eine potenziell kurative Behandlung erhalten hat und sich in stabiler Remission befindet	Eine instabile psychiatrische Störung, die die Entscheidungsfindung beeinflusst oder den/die Kandidat*in einem inakzeptablen Risiko nach der Transplantation aussetzt
Amyloidose mit starker extrarenaler Beteiligung	Bestehender Substanzmissbrauch, der die Entscheidungsfindung beeinflusst oder den/die Kandidat*in einem inakzeptablen Risiko nach der Transplantation aussetzt
Dekompensierte Leberzirrhose bei Kontraindikation zu einer vorausgehenden oder kombinierten Lebertransplantation	Anhaltendes, gesundheitsschädigendes, nicht adhärentes Verhalten trotz Aufklärung und Beratung
Starke und irreversible obstruktive oder restriktive Lungenerkrankungen	Aktive, nicht behandelte Infektionen (abgesehen von Hepatitis-C-Virus-Infektion)
Unkorrigierbare und stark symptomatische Herzerkrankungen, die von einem/r Kardiolog*in als Ausschluss einer Transplantation angesehen werden	Aktiver, maligner Tumor mit Ausnahme von wenig aggressiven und bestimmten low grade Tumoren
Progressive zentrale neurodegenerative Erkrankungen	Aktive, symptomatische Herzerkrankungen, die nicht von einem/r Kardiolog*in evaluiert wurden
	Aktive, symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit
	Stattgehabter Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke
	Aktives, symptomatisches peptisches Ulkus, Divertikulitis, akute Pankreatitis, Gallenstein, Gallenblasenstein, entzündliche Darm-erkrankung
	Akute Hepatitis
	Schwerer Hyperparathyreoidismus

Tabelle 4: Gezeigt wird eine Zusammenfassung der absoluten und relativen Kontraindikationen gegen eine Nierentransplantation (KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation, 2020).

1.5. Indikation zur Pankreas-Nierentransplantation

Die kombinierte Pankreas- und Nierentransplantation kommt bei Patient*innen mit diabetischer Nephropathie aufgrund eines mit Insulinsubstitution schwer einstellbaren Diabetes mellitus als Therapie in Frage. Hierbei handelt es sich typischerweise um einen Typ 1-Diabetes (Venkatanarasimhamoorthy und Barlow, 2018). Durch die kombinierte Transplantation wird eine kausale Behandlung des auf einem Insulinmangel basierenden Diabetes mellitus und des daraus folgenden chronischen Nierenversagens ermöglicht. In diesem Patientengut werden durch eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation bessere Ergebnisse als durch eine alleinige Nierentransplantation oder eine Dialyse in Bezug auf die Lebenserwartung und die Lebensqualität erreicht (Wiseman, 2012; Venkatanarasimhamoorthy und Barlow, 2018).

1.6. Koordinierung und Ablauf einer Nierentransplantation

Die Koordinierung und Verteilung der Nierentransplantate aus Verstorbenenenspende erfolgt über die Organisation Eurotransplant, die mit dem Ziel agiert, Organe zwischen den acht Mitgliedsstaaten anhand objektiver Kriterien mit optimalem Nutzen zu verteilen. Die Mitgliedsstaaten sind Österreich, Belgien, Deutschland, Luxemburg, die Niederlande, Slowenien, Kroatien und Ungarn (Eurotransplant Annual Report 2019, 2020). Es findet für jede/n Patient*in anhand mehrerer als relevant gewerteter Faktoren eine Punktevergabe statt, die sich unmittelbar auf den Wartelistenplatz und somit auf die individuelle Chance, ein Organ zu erhalten, auswirkt (Mayer und Persijn, 2005).

In das Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) werden all jene Spender*innennierentransplantate aufgenommen, die nicht in eines der Sub-Programme aufgenommen werden und von hirntoten (donor after brain death, DBD) oder „non-heart-beating“ (donor after cardiac death; DCD) Spender*innen stammen. In Deutschland ist als einzigem Eurotransplant-Mitgliedsstaat keine DCD-Spende erlaubt. Sub-Programme sind das Acceptable Mismatch-Programm, bei dem vom ETKAS abweichende immunologische Kriterien herangezogen werden, um immunisierten Empfänger*innen höhere Chancen auf ein Spender*innenorgan

zu verschaffen, und das Eurotransplant Senior Program (ESP), bei dem Organempfänger*innen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren das Organ von Spender*innen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren erhalten. Im ESP wird für das Erreichen einer möglichst kurzen kalten Ischämiezeit oftmals auf das HLA-Matching verzichtet (Mayer und Persijn, 2005).

Die Punktevergabe im ETKAS beinhaltet eine Vielzahl an Faktoren, die einzeln mit einer definierten Anzahl an Punkten bewertet werden und aufsummiert eine Gesamtpunktzahl und damit eine Reihung der Patient*innen auf der Warteliste ergeben. Berücksichtigt werden für die Punktevergabe die Dringlichkeit der Transplantation (high urgency), der Immunisierungsstatus (highly immunized) (Definitionen siehe Kapitel 2.4.), die HLA-Mismatch-Wahrscheinlichkeit, die Wartezeit, ein Distanz-Faktor und ein Faktor für die Balance zwischen den Mitgliedsstaaten. Pädiatrische Patient*innen erhalten altersabhängig zusätzliche Punkte. Auch präemptiv zu transplantierende Patient*innen können gelistet werden, erhalten aber keine Punkte für die Wartezeit. Transplantable Organe werden entsprechend des Wartelistenstatus der auf eine Transplantation wartenden Patient*innen unter Einhaltung der AB0-Kompatibilität dem jeweiligen Transplantationszentrum angeboten (Mayer und Persijn, 2005).

Neben der Nierentransplantation nach Verstorbtenenspende existiert die Möglichkeit der Nierentransplantation nach Lebendspende, die grundlegend andere Voraussetzungen und Abläufe impliziert. Als Grundbedingung der Lebendspende muss eine emotionale Nähe zwischen Spender*in und Empfänger*in bestehen. Eine Ausnahme bildet die Cross-Over-Spende, bei der zwei passende Spender*in/Empfänger*in-Pärchen dem/der Empfänger*in des jeweils anderen Pärchens eine Niere spenden können. Bei der Lebendspende bedarf es immer einer genauen psychosozialen und medizinischen Evaluation der/des Spender*in unter Beachtung von beispielsweise der Nierenfunktion, dem Blutdruck, dem Vorhandensein metabolischer oder psychischer Erkrankungen und der Fähigkeit, die Tragweite der Spende in vollem Umfang überblicken zu können. Eine AB0-Kompatibilität ist gewünscht aber kein Ausschlusskriterium. Eine Lebendspende kann, genau wie eine Verstorbtenenspende, präemptiv erfolgen (vgl. §§ 4, 8, 9 österreichisches OTPG; Weigand et al., 2015).

1.7. Entwicklungen in Europa und Österreich

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt ausgewählte Daten aus Österreich, Deutschland, Spanien und dem Vereinigten Königreich (UK) sowie Durchschnittswerte aus der Europäischen Union. Diese Länder können aufgrund ähnlicher Scores im European Health Consumer Index (EHCI) in Bezug auf ihr Gesundheitswesen als miteinander vergleichbar angesehen werden (Becker et al., 2020). Auffallend sind die beobachteten großen Unterschiede der in diesen Ländern realisierten Organspenden von Verstorbenen pro Million Einwohner*innen und der relativen Anzahl der Intensive Care Unit (ICU)- und Intermediate Care Unit (IMCU)-Betten (Becker et al., 2020).

	Austria	Germany	Spain	UK	EU
Durchschnittsalter (Jahre)	44	47,1	42,7	40,5	41,7
Verstorbenenspenden pro Million Einwohner*innen	24,5	9,7	47,0	22,5	22,3
Rang im weltweiten Vergleich der realisierten Organspenden pro Million Einwohner*innen im Jahr 2017	9	39	1	9	/
ICU/IMCU Betten pro 100.000 Einwohner*innen	21,8	29,2	9,7	6,6	10,1

Tabelle 5: Gezeigt wird der Vergleich einiger europäischer Länder in Bezug auf Durchschnittsalter, Organspende und Intensivbetten in 2017 (Becker et al., 2020)

Becker et al. (2020) haben unterschiedliche organisatorische Ansätze der Länder als Ursache für diese deutlich divergierenden Zahlen ausgemacht. Wichtige Einflussfaktoren auf die Organspendebereitschaft der Bevölkerung sind bezüglich der Organspende gut geschultes ärztliches und pflegerisches Personal und deren Engagement, das aktive Einbeziehen der Familie einer/s potenziellen Spender*in in wesentliche Entscheidungen, die öffentliche Wahrnehmung des Transplantationswesens und die Qualität der Kooperation der Transplantationszentren untereinander (Becker et al., 2020). Skandale im Transplantationswesen, wie z.B. in Deutschland im Jahre 2012, haben einen negativen Einfluss auf die Organspendebereitschaft der Bevölkerung (Schrem und Kaltenborn, 2013).

In Österreich gilt im Transplantationswesen die sogenannte Widerspruchsregelung. Es gilt damit jede Person, die in Österreich stirbt, als potenzielle/r Organspender*in.

Sollte ein/e potenzielle/r Spender*in eine Organentnahme ablehnen, muss er/sie zu Lebzeiten explizit widersprochen haben (vgl. §5 Absatz 1 österreichisches OTPG). Auch in Spanien gilt die Widerspruchsregelung (vgl. Artikel 5 Absatz 2 spanisches TPG).

Im Gegensatz dazu gilt in Deutschland die erweiterte Zustimmungslösung, weshalb nur Organe entnommen werden dürfen, wenn dies von der/dem möglichen Spender*in zu Lebzeiten oder von Angehörigen explizit erlaubt wird (vgl. §3 Absatz 1 Satz 1 deutsches TPG).

Die vergleichsweise niedrige Zahl realisierter Organspenden von Verstorbenen pro Million Einwohner*innen pro Jahr haben in Deutschland in den letzten beiden Jahren zu einer breiten politischen Diskussion dazu geführt, die Widerspruchslösung auch in Deutschland einzuführen, um die Zahl an realisierten Organspenden zu steigern. Dies war schlussendlich in Deutschland politisch jedoch nicht durchsetzbar (Süddeutsche Zeitung, 2020).

Weiterhin ist nur in Deutschland im Gegensatz zu Spanien, Österreich und dem Vereinigten Königreich die Organspende von Verstorbenen nur nach eindeutig festgestelltem Hirntod erlaubt und nach Kreislaufversagen ohne Hirntoddiagnostik nicht erlaubt (Becker et al., 2020). Diese regulatorischen Unterschiede innerhalb der Europäischen Union und die beobachteten großen Unterschiede hinsichtlich der realisierten Organspenden von Verstorbenen pro Million Einwohner*innen und Jahr lassen die Annahme zu, dass die Bedingungen für die Durchführung von Nierentransplantation zwischen diesen Ländern so unterschiedlich sind, dass sich dies in relevantem Ausmaß auf die Zeit auf der Warteliste zur Nierentransplantation und damit die Morbidität und Mortalität der zu transplantierenden Patient*innen direkt auswirkt.

Die mediane Wartezeit auf eine Nierentransplantation nach Verstorbenenspende beträgt in Österreich ab der ersten Dialyse etwa 37 Monate und ab Listung auf der Warteliste 16 Monate (Priebe et al., 2020). Dies ist eine deutlich kürzere Wartezeit als im Durchschnitt aller Eurotransplant Mitgliedsstaaten (~48 Monate ab der ersten Dialyse) (Eurotransplant Annual Report 2019, 2020). Besonders groß ist der Unterschied zu Deutschland, wo die Wartezeit auf eine Nierenspende einer/eines

Verstorbenen ab der ersten Dialyse etwa 74 Monate und ab der Listung auf die Transplantationswarteliste etwa 52 Monate beträgt (Schwager et al., 2019).

Seit Jahren steigt die Anzahl an Nierentransplantationen und durchgeführten Dialysetherapien in Österreich. Hierbei nimmt die Anzahl an durchgeführten Nierentransplantationen pro Jahr schneller zu als die Anzahl der durchgeführten Hämodialysen (Abbildung 1).

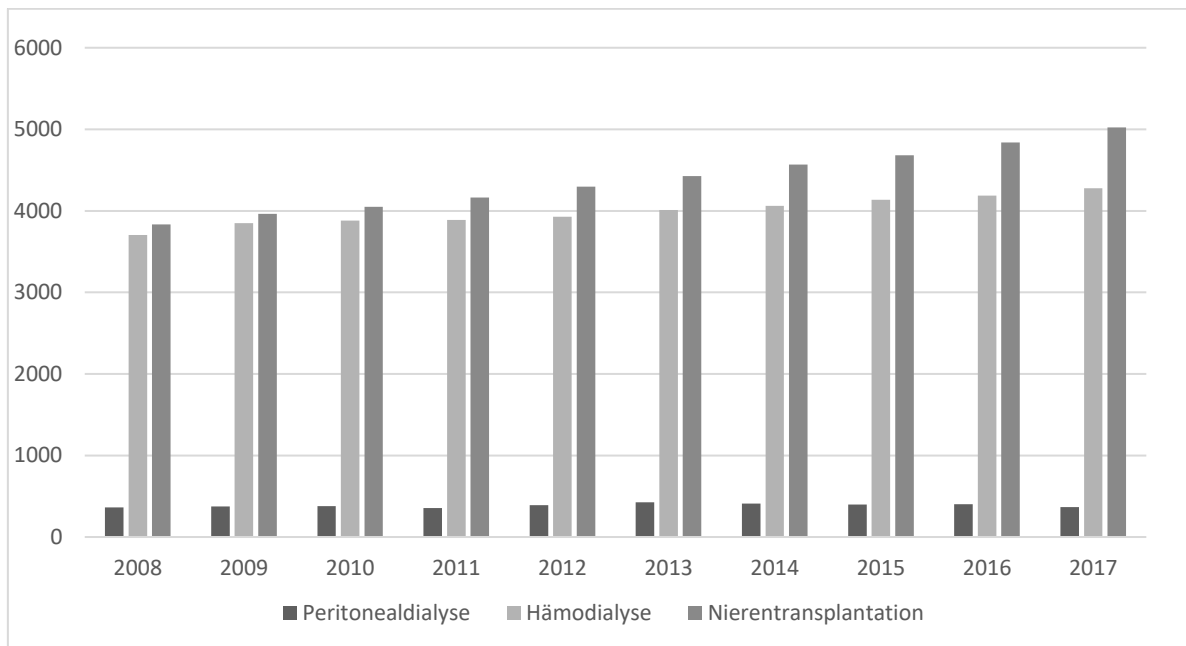


Abbildung 1: Gezeigt sind die prävalenten Patient*innen mit Nierenersatztherapie in Österreich im Zeitraum von 2008 bis 2017 (Daten aus dem ÖDTR Jahresbericht 2017, 2018).

1.8. Prognosefaktoren nach Nierentransplantation

Die Funktion bzw. das Versagen eines Nierentransplantates hat einen wesentlichen Einfluss auf das Patient*innenüberleben. Das gilt sowohl für die Prognose nach Lebendnierenspende, nach Organspende von Verstorbenen sowie nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation. (Szmidt et al., 2006; Moranne et al., 2013; Smith-Palmer et al., 2014).

Der Erfolg der Nierentransplantation hängt maßgeblich von verschiedenen Spender*innen- und Empfänger*innenfaktoren und deren Kombination ab (Legendre et al., 2013).

Eine rezente Arbeit aus Deutschland hat ein prognostisches Modell für die Voraussage der 3-Jahresmortalität nach Nierentransplantation mit Spender*innen- und Empfänger*innenvariablen vorgeschlagen, das in Deutschland bzw. in Hannover in der Lage war, die 3-Jahresmortalität mit hoher Sensitivität und Spezifität vorherzusagen (AUROC = 0,748, 95%-Konfidenzintervall: 0,689–0,788) (Schwager et al., 2019).

Hierbei waren folgende Faktoren für das langfristige Überleben unabhängig signifikante Risiken (Schwager et al., 2019):

1. Hoch immunisierte/r Empfänger*in (Hazard-Ratio: 2,579, 95%-Konfidenzintervall: 1,272–4,631)
2. High-Urgency-Transplantation (Hazard-Ratio: 3,062, 95%-Konfidenzintervall: 1,294–6,082)
3. Empfänger*innen mit diabetischer Nephropathie (Hazard-Ratio: 3,471, 95%-Konfidenzintervall: 2,476–4,751)
4. 0, 1 oder 2 HLA-DR-Mismatches (Hazard-Ratio: 1,349, 95%-Konfidenzintervall: 1,160–1,569)

Für das langfristige Überleben konnten folgende voneinander unabhängige, signifikante protektive Faktoren festgestellt werden (Schwager et al., 2019):

1. Ein jüngeres Empfänger*innenalter $\leq 42,1$ Jahre (Hazard-Ratio: 0,137, 95%-Konfidenzintervall: 0,090–0,203), 42,2–52,8 Jahre (Hazard-Ratio: 0,374, 95%-Konfidenzintervall: 0,278–0,498), 52,9–62,8 Jahre (Hazard-Ratio: 0,553, 95%-Konfidenzintervall: 0,421–0,723)
2. Eine kürzere kalte Ischämiezeit (CIT) $\leq 11,8$ h (Hazard-Ratio: 0,602, 95%-Konfidenzintervall: 0,438–0,814), 11,9–15,3 h (Hazard-Ratio: 0,736, 95%-Konfidenzintervall: 0,557–0,962)

Hieraus schlossen die Autoren, dass ältere Organempfänger*innen, die hoch immunisiert sind und/oder eine High-Urgency-Transplantation benötigen und/oder als zugrunde liegende Erkrankung eine diabetische Nephropathie haben und bei antizipierter längerer kalter Ischämiezeit transplantiert werden würden, möglichst ein Spenderorgan ohne HLA-DR-Mismatches erhalten sollten, um die Ergebnisse

hinsichtlich des Patient*innenüberlebens über mehr als drei Jahre signifikant verbessern zu können (Schwager et al., 2019).

1.9. Fragestellung der Arbeit

Auf der Basis der beschriebenen Risiko- bzw. Prognosefaktoren gibt es das Bestreben, daraus prognostische Modelle abzuleiten, die die individuelle Prognose der Patient*innen, die eine Nierentransplantation benötigen, möglichst schon vor der Durchführung der Transplantation einer Niere von einer/einem Spender*in mit bekannten Eigenschaften möglichst zuverlässig voraussagen können. Mit derartigen validierbaren prognostischen Modellen könnten für die Prognose des Patient*innenüberlebens bzw. des Transplantatüberlebens ungünstige Kombinationen von Spender*innen- und Empfänger*inneneigenschaften im Rahmen der Organallokation bereits im Vorfeld vermieden werden und somit die Ergebnisse der durchgeführten Transplantationen durch eine Optimierung der Organallokation insgesamt erheblich verbessert werden.

Bei allen relevanten medizinischen Entscheidungen ist aus grundsätzlichen ethischen Erwägungen stets eine Abwägung des zu erwartenden Risikos eines Eingriffes mit der zu erwartenden Prognose nach einem Eingriff vorzunehmen. Das österreichische Transplantationsgesetz schreibt somit nachvollziehbarerweise vor, eine/einen Lebendspender*in vor der Organentnahme über die zu erwartenden Erfolgsaussichten bei Lebendnierentransplantation aufzuklären (vgl. §8 Absatz 3 OTPG). Aus diesem Grunde werden validierte prognostische Modelle für ethisch verantwortbare Spenderorganallokationsentscheidungen dringend benötigt.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über einige Beispiele der publizierten prognostischen Modelle für die Nierentransplantation. Allein in dem systematischen Review von Kaboré et al. (2017), das sich ausschließlich auf die Transplantatfunktion bezieht, werden 34 solcher Modelle analysiert.

Referenz	Spendeart	Prognostizierter Endpunkt
Bae et al., 2019	DBD	5-Jahres-Überlebensrate
Loupy et al., 2019	DBD, DCD	Transplantatverlust (Rückkehr zur Dialyse oder präemptive Retransplantation)
Matsukuma et al., 2019	LD	Schlechte Transplantatfunktion nach 1 Jahr (eGFR < 45 ml/min/1,73 m ²)
Schwager et al., 2019	DBD	Langfristiges Patient*innenüberleben (3 Jahre)
Stamenic et al., 2019	DBD, DCD, LD	Transplantatversagen (Rückkehr zur Dialyse oder präemptive Retransplantation)
Zorn et al., 2018	SPK	Schlechte Transplantatfunktion nach 1 Jahr (KDIGO-Stadium ≥ III = eGFR < 59 (ml/min/1,73 m ²))
Benoit et al., 2017	LD	eGFR der/des Spender*in 1 Jahr post-transplant
Prémaud et al., 2017	DBD	Langfristiges Transplantatversagen
Elbadri et al., 2015	DBD, DCD	Transplantatfunktion (eGFR) des/der Empfänger*in 5 Jahre post-transplant
Shabir et al., 2014	DBD, DCD, LD	Transplantatversagen 5 Jahre post-transplant (Rückkehr zur Dialyse oder Retransplantation)
Schnitzler et al., 2012	DBD, DCD, LD	Transplantatüberleben bis zu 9 Jahre post-transplant
Watson et al., 2012	DBD, DCD	Transplantatüberleben bis zu 5 Jahre post-transplant
Foucher et al., 2010	DBD	Langfristiges Transplantatüberleben (bis zu 8 Jahre post-transplant)
Irish et al., 2010	DBD, DCD	Delayed Graft Function
Kasiske et al., 2010	DBD, DCD	Transplantatverlust innerhalb von 5 Jahren
Rao et al., 2009	DBD, DCD	Transplantatversagen (Rückkehr zur Dialyse, präemptive Retransplantation oder Tod)
Tiong et al., 2009	LD	eGFR 1 Jahr post-transplant und Transplantatüberleben 5 Jahre post-transplant

Tabelle 6: Gezeigt wird eine Übersicht über publizierte Modelle für die Prognose nach Nierentransplantation. (Abkürzungen: DBD= donation After Brain Death, DCD= donation after cardiac death, LD= living donor, SPK= simultaneous pancreas kidney transplantation)

Die Zeit auf der Warteliste bzw. die Dialysezeit wirken sich bekanntermaßen auf den erwartbaren Erfolg einer Nierentransplantation aus (Meier-Kriesche et al., 2000; Meier-Kriesche et al., 2002; Balzer et al., 2019).

Da die Wartezeit auf eine Nierentransplantation in Österreich aufgrund des höheren Spender*innenorganaufkommens deutlich kürzer ist als in Deutschland (~3 Jahre versus ~6 Jahre), können aus den oben genannten Gründen die prognostischen Modelle, die mit Daten aus Deutschland erstellt wurden, in Österreich möglicherweise nicht dieselbe prognostische Relevanz haben und deshalb in Österreich möglicherweise nicht extern validiert werden. Folglich sind andernorts detektierte Risikofaktoren und vorbestehende Prognosemodelle möglicherweise in Österreich nicht valide und damit nicht von genereller Relevanz.

Die vorliegende Arbeit untersucht deshalb die Frage inwieweit das von Schwager et al. 2019 publizierte prognostische Modell für die Voraussage der 3-Jahres-Mortalität nach Nierentransplantation, das auf der Basis von Daten aus dem Transplantationszentrum an der Medizinischen Hochschule Hannover in Deutschland erstellt wurde, in Graz bzw. in Österreich extern validierbar ist.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass die Voraussage der 3-Jahres-Mortalität nach Nierentransplantation mit der Formel des Prognosemodells, die in Hannover mit präoperativen Spender*innen- und Empfänger*innenvariablen erstellt wurde (Schwager et al., 2019), bei den Patient*innen, die in Graz nach Verstorbenenspende nierentransplantiert wurden, nicht mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität vorausgesagt werden kann. Diese Hypothese muss verworfen werden, wenn die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Curve (AUROC) für die Voraussage bei den Patient*innen aus Graz größer als 0,700 ist.

2. Patient*innen und Methoden

2.1. Setting

Für die folgenden statistischen Auswertungen wurden Datensätze aus dem Transplantationszentrum Graz, aus der Abteilung für Transplantationschirurgie und dem Transplantationsregister der Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz verwendet.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Wie in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt wurden Patient*innen, die im Transplantationszentrum Graz eine Nierentransplantation nach Organspende einer/s Verstorbenen im Zeitraum von 01.01.2003 – 31.12.2017 erhalten haben, in die Studie inkludiert. Pädiatrische Fälle (<18 Jahre), Fälle mit einem Follow-up von weniger als 3 Jahren und Fälle mit fehlenden zur Validierung notwendigen Daten wurden exkludiert (Abbildung 2).

Nach Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 586 Patient*innen analysiert werden. Hierbei wurden präoperative Spender*innen- und Empfänger*innenvariablen in die Analyse einbezogen.

Um einen validen Vergleich der Kohorten aus Hannover und Graz statistisch durchführen zu können, wurden die anonymisierten Rohdaten, die für die Arbeit von Schwager et al. (2019) verwendet wurden, freundlicherweise von der Arbeitsgruppe aus Hannover zur Verfügung gestellt.

2.3. Ethische Aspekte

Zur Durchführung dieser Studie liegt ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter der EK-Nummer 33-173 ex 20/21 vor. Die

Ethikkommission konnte keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit feststellen. Alle Patient*innendaten wurden grundsätzlich zur Wahrung des Datenschutzes stets anonymisiert ausgewertet.

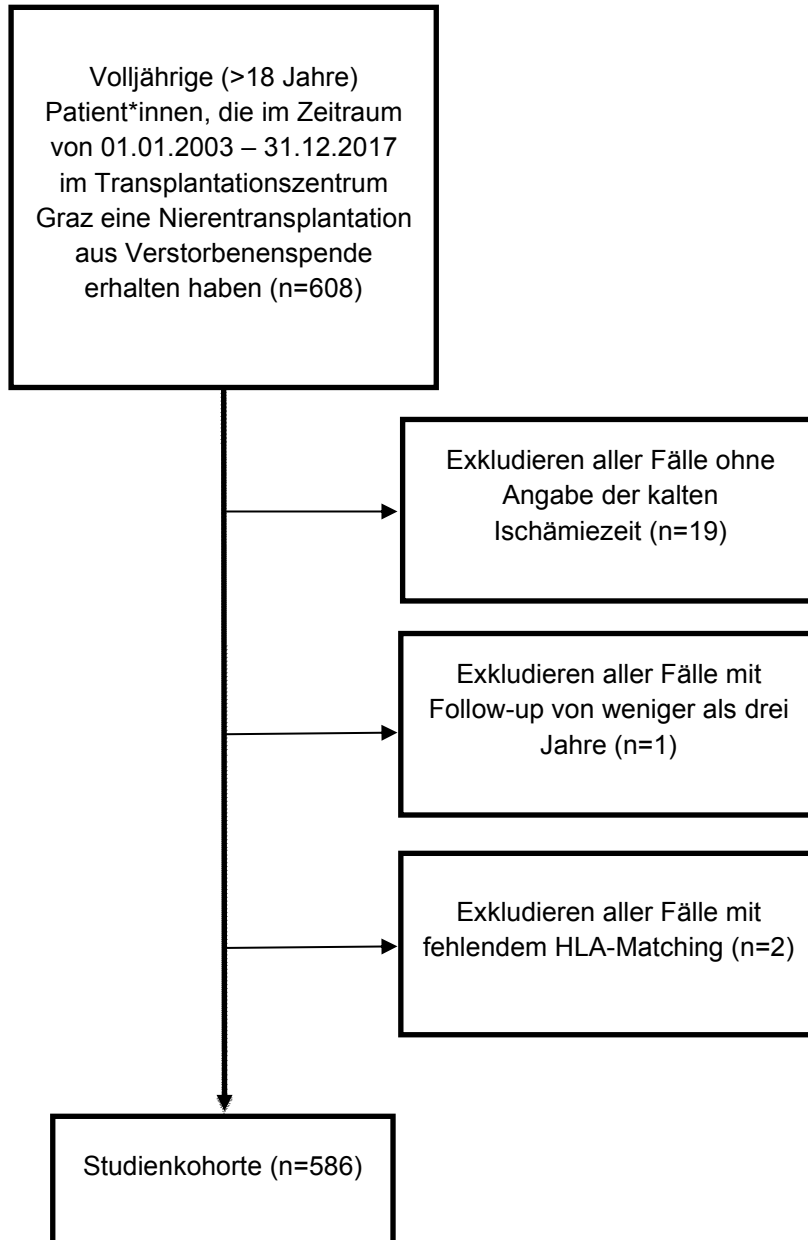


Abbildung 2: Gezeigt wird der Fluss der Patient*innen aus Graz durch die Studie unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien.

2.4. Definition relevanter Variablen

Um eine Vergleichbarkeit und damit eine Validierung des Prognosemodells zu ermöglichen, wurden die Definitionen der Variablen möglichst exakt so wie in der publizierten Arbeit von Schwager et al. (2019) angewendet.

Darüber hinaus gehende Variablen mussten vereinzelt aus pragmatischen Gründen neu definiert werden.

Folgende Variablendefinitionen wurden aus der Arbeit von Schwager et al. (2019) übernommen:

- Patient*innen mit $\geq 85\%$ Panel-reaktive Antikörpern (PRA) wurden als „hoch immunisiert“ eingestuft (Schwager et al., 2019).
- Patient*innen mit „high urgency“-Einstufung (=hohe Dringlichkeit) ist der Zugang zur Hämo- oder Peritonealdialyse nicht möglich. Außerdem können eine Unfähigkeit der/s Patient*in mit der Dialyse umzugehen und ein damit einhergehendes hohes Suizidrisiko, schwerwiegende Blasenprobleme nach Nierentransplantatversagen nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation oder eine schwere urämische Polyneuropathie Gründe für eine „high urgency“-Einstufung sein.

Die Todesursache der/s Spender*in und die Indikation zur Nierentransplantation mussten aufgrund nicht einheitlicher Eingaben bei Eurotransplant teilweise neu klassifiziert werden. Bei fehlenden Angaben der kalten Ischämiezeit wurde der Zeitpunkt des mutmaßlichen Implantierens der Niere aus der Operationsdokumentation unter Zuhilfenahme umfassender chirurgischer Erfahrung der Operateur*innen rekonstruiert. Die Variable „Wartezeit auf die Transplantation“ wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Listung bei Eurotransplant und dem Zeitpunkt der Nierentransplantation. Die Variable „Zeit seit der ersten Dialyse“ wurde definiert als Zeitraum zwischen dem ersten bei Eurotransplant eingetragenen Dialysedatum und dem Zeitpunkt der Nierentransplantation. Die Variable „derzeitiger PRA-Wert“ ist definiert als aktuellster vor der Transplantation vorliegender PRA-Wert.

Die Variable „warme Ischämiezeit“ ist definiert als der Zeitraum von der Entnahme der Niere aus der gekühlten Lagerung bis hin zum Durchströmen der Niere mit warmem Blut nach Fertigstellung der Anastomosennähte.

2.5. Deskriptive Statistik

2.5.1. Vergleich der Kohorten aus Graz und aus Hannover

Für den Vergleich der Verteilung von kontinuierlichen Daten zwischen den beiden Kohorten aus Graz (G) und Hannover (H) wurde der von der Normalverteilung der Daten unabhängige zweiseitige Mann-Whitney-U-Test und beim entsprechenden Vergleich ordinaler oder binärer Daten der zweiseitige Chi²-Test nach Pearson eingesetzt. Von derartigen Kohortenvergleichen versprechen sich die Untersucher Hinweise auf Ursachen für eine möglicherweise festzustellende Nicht-Validierbarkeit des prognostischen Modells. Das Signifikanzniveau wird bei 5% festgelegt ($p < 0,050$).

2.6. Inferentielle Statistik

2.6.1. Externe Validierung des Prognosemodells für die 3-Jahres-Mortalität

In der dieser Validierung zugrunde liegenden Studie aus Hannover (Schwager et al., 2019) wurden retrospektiv die Daten von 1.289 Patient*innen, die im Zeitraum von 01.01.2000-31.12.2012 in der Medizinischen Hochschule Hannover eine Nierentransplantation unter den auch in dieser Arbeit verwandten Inklusions- und Exklusionskriterien erhalten haben, ausgewertet. Die Sensitivität des Modells beträgt in der Studienkohorte 50,8% und die Spezifität 86,1% mit einer Gesamtrichtigkeit von 68,5%. Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Curve (AUROC) ist 0,748 (95% KI: 0,689-0,788). Dieses prognostische Modell wurde bisher nicht extern validiert:

Risiko der 3-Jahresmortalität in % = $1 / (1 + \text{Exp} -(\text{Lin} [1]))$ mit

Lin [1] = -1,957

+ (falls Wartelistenstatus vor Transplantation = „highly immunized“ dann 0,698, ansonsten -0,698)

+ (falls Wartelistenstatus vor Transplantation = „high urgency“ dann 1,056, ansonsten -1,056)

- + (falls die Indikation zur Transplantation = diabetische Nephropathie dann -0,998, ansonsten 0,996)
- + (falls das Patient*innenalter $\leq 42,1$ Jahre dann -0,996, ansonsten 0,996)
- + (falls das Patient*innenalter 42,2-52,8 Jahre dann -0,661, ansonsten 0,661)
- + (falls das Patient*innenalter 52,9-62,8 Jahre dann -0,346, ansonsten 0,346)
- + (falls die kalte Ischämiezeit $\leq 11,8$ h dann -0,221, ansonsten 0,221)
- + (falls die kalte Ischämiezeit 11,9-15,3 h dann -0,226, ansonsten 0,221)
- + (0,397 x Anzahl der HLD-DR Mismatches)

In der internationalen Literatur gilt eine Fläche unter der ROC-Kurve $>0,700$ als Minimalkriterium für die Validierung eines extern erstellten prognostischen Modells mit hinreichender Spezifität und Sensitivität für die Voraussage eines binären Ereignisses (z.B. Tod innerhalb der ersten drei Jahre nach Transplantation ja/nein) (Hanley und McNeil, 1982). Sollte die angegebene AUROC nicht erreicht werden können, ist das Modell in der Grazer Kohorte nicht validierbar.

Zur externen Validierung des prognostischen Modells wurden methodisch die von der „Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis“ (TRIPOD) Initiative erstellte Guideline (Collins et al., 2015), die Checkliste zur Validierung von prognostischen Modellen und die entsprechenden Erklärungen (Moons et al., 2015) herangezogen. Hierdurch wird ein international akzeptiertes, standardisiertes und systematisches Herangehen für die Validierung von prognostischen Modellen methodisch gewährleistet.

2.7. Studienendpunkt

Die Fläche unter der ROC-Kurve für die Voraussage der 3-Jahres-Mortalität wurde als primärer Studienendpunkt ausgewählt.

3. Ergebnisse

3.1. Kohortenvergleich Graz versus Hannover

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse beschrieben. Dies umfasst signifikante Kohortenunterschiede und Variablen, die zur Validierung des Prognosemodells unabdingbar sind. Vollständig abgebildet sind diese in den Tabellen 8 bis 12.

3.1.1. Vergleich der für die Validierung relevanten Variablen

Variable	Schwager et al. Studienkohorte 2 (n=1289)				Cladders et al. Validierungskohorte (n=586)				
	M (Md)	Min – Max	SD	MV	M (Md)	Min – Max	SD	MV	p
Alter der/des Empfänger*in in Jahren	51,8 (52,8)	17,4-76,4	12,8	0	52,4 (53,4)	18,0-78,8	12,5	0	0,415
Kalte Ischämiezeit in Minuten	969,7 (915)	197-2430	366,9	4,7	762,7 (731)	110-2231	344,3	0	<0,001
Variable	n	%		n	%				
Wartelistenstat us: HI_KI	25	1,9		4	0,7			0	0,041
Wartelistenstat us: HU_KI	17	1,3		2	0,3			0	0,050
0 HLA-DR-Mismatches	474	36,8		130	22,2			0	<0,001
1 HLA-DR-Mismatches	592	45,9		343	58,5			0	<0,001
2 HLA-DR-Mismatches	222	17,2		113	19,3			0	0,280
Diabetische Nephropathie	82	6,4		40	6,7			0	0,706

Tabelle 7: Gezeigt wird der Kohortenvergleich der für die Validierung des Prognosemodells notwendigen Variablen. (Abkürzungen: M= Mittelwert, Md= Median, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung, MV= fehlende Werte, p= p-Wert)

Das Empfänger*innen-Alter unterscheidet sich zwischen den Kohorten nicht signifikant. Die kalte Ischämiezeit beträgt in der Grazer Kohorte im Mittelwert 762,7 Minuten (vs 969,7 min in Hannover; Differenz: 207min=3,45h) und im Median 731 Minuten (vs 915 min in Hannover; Differenz: 184min=3,07h) bei vergleichbarer

Standardabweichung (G: 344,3 min vs H: 366,9 min) und Spannweite bei signifikantem Unterschied ($p < 0,001$) (Tabelle 7).

Beim Wartelistenstatus zeigt sich ein signifikanter Unterschied beim Status „highly immunized“. Dieser ist in der Grazer Kohorte mit 0,7% seltener als in der Hannoveraner Kohorte mit 1,9% ($p = 0,041$). Der Wartelistenstatus „high urgency“ ist bei nicht-signifikantem Unterschied ($p = 0,050$) ebenfalls seltener in der Grazer Kohorte (G:0,3% vs H:1,3%). Bei den HLA-DR-Mismatches liegen in 22,2% 0 Mismatches (H:36,8%, $p < 0,001$), in 58,5% 1 Mismatch (H:45,9, $p < 0,001$) und in 19,3% 2 Mismatches (H:17,2%, $p = 0,280$) vor. 2 HLA-DR-Mismatches ist somit die einzige HLA-Mismatch-Kategorie, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten zeigt. Es ist bei der diabetischen Nephropathie als Indikation zur Nierentransplantation kein signifikanter Unterschied auszumachen ($p = 0,706$) (Tabelle 7).

3.1.2. Vergleich weiterer klinischer Daten

Neben den für die Validierung notwendigen Variablen wurden weitere Variablen erhoben. Die Ergebnisse des Kohortenvergleichs werden im Folgenden dargestellt.

Die Geschlechterverteilung zeigt sowohl bei Spender*innen als auch bei Empfänger*innen in der Grazer Kohorte einen signifikanten Unterschied zugunsten des Männeranteils. Die Spender*innen sind in der Grazer Kohorte zu 40,1% Frauen und zu 59,9% Männer und damit 5,7% häufiger männlich als in der Hannoveraner Studienkohorte ($p = 0,020$). Bei den Empfänger*innen sind in Graz 33,1% Frauen und 66,9% Männer. Es zeigt sich im Vergleich zur Hannoveraner Kohorte (w:40,9%, m:59,1%) bei einem p-Wert von 0,001 eine Differenz von 7,8% (Tabellen 10 und 12).

Das Gewicht der Spender*innen unterscheidet sich nicht signifikant, die Standardabweichung ist in Graz größer als in Hannover (21,0kg vs 15,5kg). Die Körpergröße der Spender*innen ist im Mittelwert in Graz 3,1 cm kleiner als in Hannover ($p = 0,031$). Die Standardabweichung ist dabei in Graz größer (18,1cm vs 10,2cm). Der Spender*innen-BMI ist in Graz im Mittelwert um 0,4 kg/m² höher, es liegt keine Signifikanz vor (Tabelle 9).

Das Empfänger*innen-Gewicht unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$) und ist mit einem Mittelwert von 75,7 kg in Graz 3,2 kg höher als in Hannover. Die Körpergröße der Empfänger*innen ist in Graz mit einem Mittelwert von 172,2 cm 1,1 cm größer ($p = 0,049$). Entsprechend verhält sich auch der Body-Mass-Index, der in Graz mit 25,5 kg/m² um 0,8 kg/m² größer ist als in der Hannoveraner Kohorte ($p = 0,001$) (Tabelle 11).

In der Hannoveraner Kohorte existieren keine Fälle, bei denen ein*e Empfänger*in ein Organ aus einer Donation-after-cardiac-death (DCD-) Spende erhielt, da diese Art des Organspendens in Deutschland gesetzlich nicht erlaubt ist (Becker et al., 2020). In der Grazer Kohorte betrug der Anteil an DCD-Spenden 3,8% ($n = 22$) (Tabelle 10).

Die Blutgruppe 0 ist in der Grazer Spender*innen-Kohorte signifikant ($p < 0,001$) seltener anzutreffen. Mit 32,4% ist die Blutgruppe 0 damit 9,4% seltener als in Hannover mit 41,8%. Auch in der Empfänger*innen-Kohorte ist die Blutgruppe 0 bei einem p-Wert von 0,002 in Graz mit 31,6% um 7,3% seltener als in Hannover mit 38,9%. Dagegen ist die Blutgruppe AB bei den Spender*innen in Graz mit 8,0% signifikant häufiger vertreten als in Hannover mit 5,4% ($p = 0,026$) (Tabelle 10). Auch bei den Empfänger*innen ist die Blutgruppe AB in Graz häufiger, jedoch ohne Signifikanz. Die Blutgruppen A und B sind in Graz bei Empfänger*innen und Spender*innen nicht-signifikant häufiger zu finden (Tabelle 12).

Die Zeit auf der Warteliste ist in der Grazer Kohorte signifikant kürzer als in der Hannoveraner Kohorte ($p < 0,001$). Während die Wartezeit im Mittelwert in Graz 2,2 Jahre beträgt, verbringen Patient*innen in Hannover 4,4 Jahre auf der Warteliste. Bei Betrachtung des Medians divergieren die Werte noch stärker (H: 4,7 Jahre vs G: 1,65 Jahre) (Tabelle 11). In der Grazer Kohorte erhielten 96,8% der Patient*innen vor der Transplantation eine Dialyse bzw. entsprechend 3,2% keine Dialyse; wurden also präemptiv transplantiert. Die Rate an präemptiven Transplantationen ist in der Hannoveraner Kohorte mit 0,5% signifikant geringer ($p < 0,001$) (Tabelle 12).

Die Zeit seit der ersten Dialyse unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$). Sie ist im Mittelwert in Graz mit 5,52 Jahren um 0,68 Jahre kürzer und im Median in Graz mit 3,6 Jahren um 2,8 Jahre kürzer, wobei die Standardabweichung in Graz höher ist (H: 2,7 Jahre vs G: 5,8 Jahre) (Tabelle 11).

Die Zahl der „transplantable“- und „immunized“-gelisteten Patient*innen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Kohorten (Tabelle 12).

Die warme Ischämiezeit beträgt in Graz im Mittelwert 30,5 Minuten bei einem Median von 28,5 Minuten. In Hannover beträgt sie 37,1 Minuten bzw. 35 Minuten. Sie ist also in Graz im Mittelwert um 6,6 Minuten kürzer ($p < 0,001$) (Tabelle 11).

Der derzeitige PRA-Wert beträgt in Graz im Mittelwert 3,7% und in Hannover 5,6%. Beide Kohorten weisen einen Median-Wert von 0% auf und zeigen keinen signifikanten Unterschied. Auch der höchste gemessene PRA-Wert ist im Mittelwert in Hannover mit 13,1% höher als in Graz mit 10,6% und auch hier ist der Median in beiden Kohorten 0% ohne signifikanten Unterschied (Tabelle 11).

Bei den HLA-A-Mismatches weist die Grazer Kohorte in 30,4% der Fälle 0 Mismatches auf (H:47,6%, $p < 0,001$). In 54,0% liegt 1 HLA-A-Mismatch vor (H:41,3%, $p < 0,001$) und in 15,7% liegen 2 HLA-A-Mismatches (H:11%, $p = 0,005$) vor (Tabelle 12).

Bei den HLA-B-Mismatches liegen in 16,0% 0 Mismatches (H:35,8%, $p < 0,001$), in 53,6% 1 Mismatch (H:43,5%, $p < 0,001$) und in 30,4% 2 Mismatches (H:20,7%, $p = < 0,001$) vor (Tabelle 12).

Mehrere klassifizierte Todesursachen der/des Spender*in unterscheiden sich signifikant. Trauma (G:18,4% vs H:4,4%, $p < 0,001$), Schlaganfall-Blutung (G:29,7% vs H:19,6%, $p < 0,001$), Subduralhämatom (G:4,4% vs H:1,0%, $p < 0,001$) und Nicht anderweitig spezifiziert (G:2,7% vs H:1,3%, $p = 0,031$) treten in Graz signifikant häufiger auf, während Andere Störungen des Hirns: Anoxischer Hirnschaden, nicht anderweitig klassifiziert (G:2,1% vs H:5,0%, $p = 0,003$), ZNS-Trauma (G:1,9% vs H:16,7%, $p < 0,001$), Schlaganfall nicht anderweitig spezifiziert (G:2,7% vs H:14,7%, $p < 0,001$) und Andere Störungen des Hirns: Zerebrales Ödem (G:0,5% vs H:2,2%, $p = 0,007$) in Hannover signifikant häufiger auftreten (Tabelle 10).

Bei den Häufigkeitsverteilungen der Indikationen zur Transplantation zeigen sich Unterschiede. Kongenitale Anomalien der Niere und des Harntraktes (H:7,0% vs G:1,0%, $p < 0,001$), IgA-Nephropathie (H:10,9% vs G:4,1%, $p < 0,001$), interstitielle Nephritis (H:4,9% vs G:0,5%, $p < 0,001$) und Nephrokalzinose (H:1,3% vs G:0,2%, $p = 0,018$) sind in der Grazer Kohorte signifikant seltener. Andere (H:0,2% vs

G:6,1%, $p<0,001$) und Pyelonephritis (H:2,8% vs G:12,5%, $p<0,001$) sind in der Grazer Kohorte signifikant häufiger zu beobachten. Die anderen Indikationen zeigen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 12).

Während in Hannover 83,9% der Patient*innen erstmalig transplantiert sind, beträgt der Anteil in Graz 77,1% und damit 6,8% weniger ($p<0,001$). Beim Anteil der Zweittransplantationen liegt Graz mit 18,8% über dem Anteil von Hannover mit 12,4% ($p<0,001$). Die Variablen Dritt- bis Sechsttransplantation zeigen keine signifikanten Unterschiede. In Graz fand keine einzige Fünft- oder Sechsttransplantation statt, während dies in Hannover je einmal der Fall war (Tabelle 12).

Der zuletzt gemessene Spender*innen-Kalium-Wert unterscheidet sich signifikant ($p=0,001$) aber in Mittelwert und Median gering (H:4,2 bzw. 4,1 mmol/l, G:4,1 bzw. 4,0 mmol/l) zwischen den Kohorten (Tabelle 9).

Der Wert des zuletzt gemessenen Spender*innen-Kreatinins unterscheidet sich stark. Bei einem p-Wert von $<0,001$ liegen die Werte in der Hannoveraner Kohorte höher als in der Grazer Kohorte (Mittelwert: H:104,3 $\mu\text{mol/l}$ vs G:75,7 $\mu\text{mol/l}$; Median H:79,6 $\mu\text{mol/l}$ vs G:70,4 $\mu\text{mol/l}$). Die Standardabweichung liegt in Hannover bei 89,2 $\mu\text{mol/l}$ und in Graz bei 30,5 $\mu\text{mol/l}$. Auffällig sind die Maximalwerte in Hannover, die bis 725 $\mu\text{mol/l}$ gehen und damit mehr als das Dreifache des Grazer Maximalwertes sind. Der zuletzt gemessene Urea-Wert ist in Hannover signifikant höher ($p=0,001$). Während der Mittelwert in Graz 5,46 mmol/l beträgt, ist er in Hannover im Mittelwert um 2,04 mmol/l höher. Im Median ist die Differenz mit 0,5 mmol/l geringer. Der Maximalwert beträgt in Hannover 110 mmol/l und damit das 5-fache des Grazer Maximalwertes (Tabelle 9).

3.1.3. Mortalität als Outcome-Parameter

Die 3-Jahres-Mortalität als Outcome-Parameter unterscheidet sich zwischen den Kohorten nicht signifikant ($p=0,260$), ist in Hannover mit 10,0% aber höher als in Graz mit 8,4%.

Outcome-Parameter							
	Schwager et al. Studienkohorte 2 (n=1289)			Cladders et al. Validierungskohorte (n=586)			p-Wert (Chi ² -Test bzw. Mann-Whitney-U-Test)
	n	%	Fehlende Werte in %	n	%	Fehlende Werte in %	
3-Jahres-Mortalität	129	10,0	0	49	8,4	0	0,260

Tabelle 8: Gezeigt wird die relative Häufigkeit und der Kohortenvergleich des Outcome-Parameters. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben.

Kontinuierliche Prä-Transplantations-Spender*innen-Variablen										
	Variable	Schwager et al. Studienkohorte 2 (n=1289)				Cladders et al. Validierungskohorte (n=586)				p-Wert (Chi ² -Test bzw. Mann-Whitney-U-Test)
		Mittelwert (Median)	Minimum-Maximum	Standardabweichung	Fehlende Werte in %	Mittelwert (Median)	Minimum-Maximum	Standardabweichung	Fehlende Werte in %	
Klinische Charakteristika	Alter in Jahren	50,1 (52)	5-86	16,3	0	51,3 (53)	0-84	16,7	0	0,053
	Gewicht in kg	78,0 (77,5)	15-180	15,5	0	77,6 (77,5)	5-166	21,0	0	0,695
	Größe in cm	173,4 (175)	85-200	10,2	0	170,3 (173)	55-200	18,1	0	0,031
	BMI in kg/m ²	25,8 (25,1)	11,3-54,5	4,04	0	26,2 (25,7)	12,3-48,5	5,1	0	0,173
	Letzter Kalium-Wert in mmol/l	4,2 (4,1)	2,0-6,6	0,6	1,1	4,1 (4,0)	2,4-6,1	0,54	3,4	0,001
	Letzter Kreatinin-Wert in µmol/l	104,3 (79,6)	17,7-725	89,2	0,6	75,7 (70,4)	0,9-224,4	30,5	0,5	<0,001
	Letzter Urea-Wert in mmol/l	7,5 (5,3)	0,04-110	8,8	2,4	5,46 (4,8)	0,1-22	3,2	2,6	0,001

Tabelle 9: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der kontinuierlichen Prä-Tx-Variablen der Organspender*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben. (Abkürzungen: BMI= body mass index)

Binäre Prä-Transplantations-Spender*innen-Variablen								
	Variable	Schwager et al. Studienkohorte 2 (n=1289)			Cladders et al. Validierungskohorte (n=586)			p-Wert (Chi ² -Test bzw. Mann-Whitney-U-Test)
		n	%	Fehlende Werte in %	n	%	Fehlende Werte in %	
Klinische Charakteristika	Geschlecht w/m	591/698	45,8/54,2	0	235/351	40,1/59,9	0	0,020
	DCD-Spende	in Deutschland ist dies gesetzlich nicht erlaubt			22	3,8	0	<0,001
	Blutgruppe A	553	42,9	0	279	47,6	0	0,057
	Blutgruppe B	128	9,9	0	70	12,0	0	0,188
	Blutgruppe 0	539	41,8	0	190	32,4	0	<0,001
	Blutgruppe AB	69	5,4	0	47	8,0	0	0,026
Wahrscheinlichste Todesursache	Schlaganfall nicht anderweitig spezifiziert	189	14,7	0	16	2,7	0	<0,001
	Zirkulatorisch	47	3,6	0	13	2,2	0	0,104
	ZNS-Infarkt	88	6,8	0	49	8,4	0	0,237
	ZNS-Trauma	215	16,7	0	11	1,9	0	<0,001
	ZNS-Tumor	5	0,4	0	5	0,9	0	0,200
	Schlaganfall-Blutung	252	19,6	0	174	29,7	0	<0,001
	Meningitis/ Enzephalitis	11	0,9	0	3	0,5	0	0,426
	Nicht anderweitig spezifiziert	17	1,3	0	16	2,7	0	0,031
	Andere Störungen des Hirns: Anoxischer Hirnschaden, nicht andernorts klassifiziert	67	5,0	0	12	2,1	0	0,003
	Andere Störungen des Hirns: Zerebrales Ödem	29	2,2	0	3	0,5	0	0,007
	Respiratorisch	23	1,8	0	6	1,0	0	0,216
	Subduralhämatom	13	1,0	0	26	4,4	0	<0,001
	Subarachnoidalblutung	278	21,6	0	144	24,6	0	0,149
	Trauma	57	4,4	0	108	18,4	0	<0,001

Tabelle 10: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der binären Prä-Tx-Variablen der Organspender*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben. (Abkürzungen: DCD= donation after cardiac death, ZNS= zentrales Nervensystem)

Kontinuierliche Prä-Transplantations-Empfänger*innen-Variablen										
	Variable	Schwager et al. Studienkohorte 2 (n=1289)				Cladders et al. Validierungskohorte (n=586)				p-Wert (Chi ² -Test bzw. Mann-Whitney-U-Test)
		Mittelwert (Median)	Minimum-Maximum	Standardabweichung	Fehlende Werte in %	Mittelwert (Median)	Minimum-Maximum	Standardabweichung	Fehlende Werte in %	
Klinische Charakteristika	Alter in Jahren	51,8 (52,8)	17,4-76,4	12,8	0	52,4 (53,4)	18,0-78,8	12,5	0	0,415
	Gewicht in kg	72,5 (72,0)	20-124	14,3	0	75,7 (75,0)	42-136	14,8	0	<0,001
	Größe in cm	171,1 (172)	114-206	10,1	0	172,2 (172)	148-196	8,6	0	0,049
	BMI in kg/m ²	24,7 (24,4)	15,0-43,7	3,9	0	25,5 (24,8)	17,1-40,6	4,2	0	0,001
	Wartezeit auf die Transplantation in Jahren	4,4 (4,7)	0-18,5	2,6	0,1	2,2 (1,65)	0-13,77	1,9	0	<0,001
	Zeit seit der ersten Dialyse in Jahren	6,2 (6,4)	0-27,4	2,7	0,5	5,52 (3,6)	0,3-34,1	5,8	0,4	<0,001
	Derzeitiger PRA-Wert in %	5,6 (0)	0-100	18,7	0,1	3,7 (0)	0-98	13,7	0	0,322
	Höchster gemessener PRA-Wert in %	13,1 (0)	0-100	27,3	0,1	10,6 (0)	0-100	23,7	0	0,350
	Kalte Ischämiezeit in Minuten	969,7 (915)	197-2430	366,9	4,7	762,7 (731)	110-2231	344,3	0	<0,001
	Warme Ischämiezeit in Minuten	37,1 (35)	7-160	14,1	14,4	30,5 (28,5)	15-150	12,5	52,6	<0,001

Tabelle 11: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der kontinuierlichen Prä-Tx-Variablen der Organempfänger*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben. (Abkürzungen: BMI= body mass index, PRA= panel-reaktive Antikörper)

Binäre Prä-Transplantations-Empfänger*innen-Variablen								
	Variable	Schwager et al. Studienkohorte 2 (n=1289)			Cladders et al. Validierungskohorte (n=586)			p-Wert (Chi ² -Test bzw. Mann-Whitney-U-Test)
		n	%	Fehlende Werte in %	n	%	Fehlende Werte in %	
Klinische Charakteristika	Geschlecht w/m	527/726	40,9/59,1	0	194/392	33,1/66,9	0	0,001
	Prä-Tx-Dialyse (ja/nein)	1282/7	99,5/0,5	0	567/19	96,8/3,2	0	<0,001
	Erste Transplantation	1082	83,9	0	452	77,1	0	<0,001
	Zweite Transplantation	160	12,4	0	110	18,8	0	<0,001
	Dritte Transplantation	40	3,1	0	20	3,4	0	0,724
	Vierte Transplantation	5	0,4	0	4	0,7	0	0,392
	Fünfte Transplantation	1	0,1	0	0	0	0	0,500
	Sechste Transplantation	1	0,1	0	0	0	0	0,500
	Wartelistenstatus: T_KI	1126	87,4	0	527	89,9	0	0,109
	Wartelistenstatus: I_KI	121	9,4	0	53	9,0	0	0,813
	Wartelistenstatus: HI_KI	25	1,9	0	4	0,7	0	0,041
	Wartelistenstatus: HU_KI	17	1,3	0	2	0,3	0	0,050
	Blutgruppe A	563	43,7	0	281	48,0	0	0,085
	Blutgruppe B	145	11,2	0	71	12,1	0	0,586
Blutgruppe 0	501	38,9	0	185	31,6	0	0,002	
Blutgruppe AB	80	6,2	0	49	8,4	0	0,087	
HLA-Mismatches	0 HLA-A-Mismatches	614	47,6	0	178	30,4	0	<0,001
	1 HLA-A-Mismatches	533	41,3	0	316	54,0	0	<0,001
	2 HLA-A-Mismatches	142	11,0	0	92	15,7	0	0,005
	0 HLA-B-Mismatches	461	35,8	0	94	16,0	0	<0,001
	1 HLA-B-Mismatches	561	43,5	0	314	53,6	0	<0,001
	2 HLA-B-Mismatches	267	20,7	0	178	30,4	0	<0,001
	0 HLA-DR-Mismatches	474	36,8	0	130	22,2	0	<0,001
	1 HLA-DR-Mismatches	592	45,9	0	343	58,5	0	<0,001
2 HLA-DR-Mismatches	222	17,2	0	113	19,3	0	0,280	
Indikation zur Transplantation	Chronische Glomerulonephritis	273	21,2	0	129	22,0	0	0,683
	Kongenitale Anomalien der Niere und des Harntraktes	90	7,0	0	6	1,0	0	<0,001
	Diabetische Nephropathie	82	6,4	0	40	6,7	0	0,706
	IgA-Nephropathie	141	10,9	0	24	4,1	0	<0,001
	Interstitielle Nephritis	63	4,9	0	3	0,5	0	<0,001
	Nephrokalzinose	17	1,3	0	1	0,2	0	0,018
	Andere	2	0,2	0	36	6,1	0	<0,001
	Polyzystische Erkrankungen	181	14,0	0	70	12,0	0	0,217
	Pyelonephritis	36	2,8	0	73	12,5	0	<0,001
	Renale Manifestation einer systemischen Erkrankung	71	5,5	0	40	6,8	0	0,262
Unbekannte Ätiologie des Nierenversagens	146	11,3	0	72	12,3	0	0,548	
Vaskuläre Nephropathie	187	14,5	0	92	15,7	0	0,501	

Tabelle 12: Gezeigt werden die Verteilungsparameter und der Kohortenvergleich der binären Prä-Tx-Variablen der Organempfänger*innen. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben. (Abkürzungen: Tx= Transplantation, T_KI=transplantable, I_KI= immunized, HI_KI= highly immunized, HU_KI= high urgency, HLA= human leukocyte antigen)

3.2. Externe Validierung des Prognosemodells

Die ROC-Kurven-Analyse zeigte eine AUROC von 0,648. Somit ist das von Schwager et al. (2019) vorgeschlagene Prognosemodell für die Voraussage der postoperativen 3-Jahres-Mortalität in der Grazer Kohorte nach internationalem Konsens nicht extern validierbar (AUROC<0,700) (Abbildung 3).

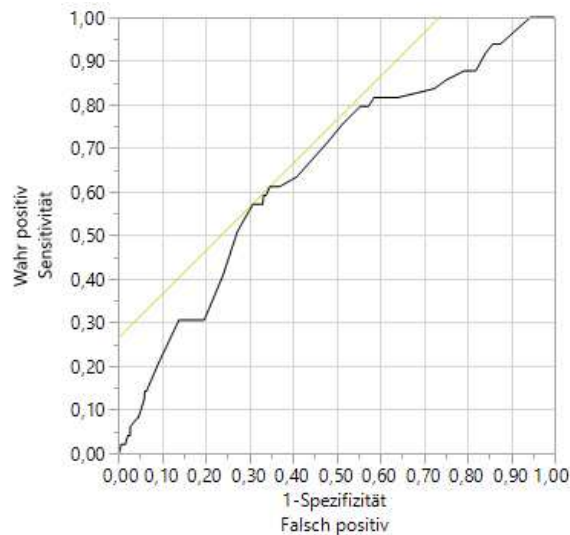


Abbildung 3: Gezeigt wird die ROC-Kurve des aus Hannover vorgeschlagenen Prognosemodells für die Prognose der 3-Jahresmortalität nach Nierentransplantation (Schwager et al., 2019) mit Daten der Grazer Kohorte mit dem Ziel der externen Validierung, die in dieser Analyse allerdings nicht erreicht werden konnte, da die Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) für eine hinreichend sensitive und spezifische Voraussage zu klein ist (AUROC= 0,648).

4. Diskussion

4.1. Mögliche Gründe für die Nicht-Validierbarkeit

Diese Arbeit stellt die erste internationale Validierung des Modells von Schwager et al. (2019) dar. Das vorgeschlagene Prognosemodell ist in der von uns untersuchten Kohorte nicht validierbar. Die Hypothese dieser Arbeit kann somit nicht verworfen werden.

Anhand des oben beschriebenen Kohortenvergleichs zeigen sich viele Unterschiede zwischen der Grazer und der Hannoveraner Kohorte, weshalb diese im folgenden Abschnitt auf mögliche Relevanz für die Nicht-Validierbarkeit des Prognosemodells geprüft und vor dem Hintergrund aktueller Literatur diskutiert werden.

In der deskriptiven Statistik sind ein höheres Empfänger*innen-Gewicht, eine höhere Empfänger*innen-Körpergröße und entsprechend auch ein höherer Empfänger*innen-BMI in der Grazer Kohorte auffallend. Obwohl mehrere Studien einen maßgeblichen Unterschied in den Komplikationsraten bei Übergewicht nachweisen, wirkt sich dies dennoch nicht auf die Transplantatverlust- oder Mortalitätsraten aus (Pieloch et al., 2014; Aziz et al., 2020; Scheuermann et al., 2022). Im Vergleich der beiden Kohorten ist also nicht unbedingt von einem relevanten Einfluss auf die 3-Jahres-Mortalität nach Nierentransplantation zu rechnen, da der Unterschied mit $0,8 \text{ kg/m}^2$ eher klein ist und die Literatur nicht von einem relevanten Einfluss des Übergewichts auf das Langzeitüberleben nach Nierentransplantation ausgeht.

Li et al. (2016) beschreiben ein weibliches Empfänger-Geschlecht als protektiven Faktor. In der Grazer Kohorte finden sich ca. 8 % mehr nierentransplantierte Männer im Vergleich zur Hannoveraner Kohorte (Tabelle 12). Trotzdem zeigt sich in Graz interessanterweise eine niedrigere 3-Jahres-Mortalitätsrate (Tabelle 8).

Die Spender*innenkörpergröße ist in der Grazer Kohorte signifikant kleiner (um 3,1 cm) als in Hannover. Gleichzeitig zeigt sich in Graz aber ein um $0,4 \text{ kg/m}^2$ größerer BMI. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass in Graz Neugeborenen-

Spendernieren transplantiert wurden, während der/die jüngste Patient*in in Hannover bereits 5 Jahre alt war (Tabelle 9).

Ein höheres Alter der/des Empfänger*in und ein höheres Alter der/des Spender*in werden in der Literatur als Risikofaktoren gesehen, die das Patient*innenüberleben beeinflussen (Johnson et al., 2010; Li et al., 2016; Gerbase-DeLima et al., 2020). Die Empfänger*innen in Graz und Hannover sind vergleichbar alt (Tabelle 11), weshalb dieser Einflussfaktor kein plausibler Grund für die Nicht-Validierung ist.

Studien zeigen, dass eher die Kombination der oben diskutierten Parameter entscheidend für das Outcome ist. Isoliert betrachtet sind die o.g. Faktoren nicht aussagekräftig. Relevant könnte eher das Matching von Empfänger*innen- und Spender*innen-Organgröße sein. So ist besonders bei deutlichem Unterschied in Spender*innen- und Empfänger*innen-BMI, -Gewicht und -Körperoberfläche, wodurch sich indirekt die Organgröße abschätzen lässt, das Risiko für einen Transplantatverlust erhöht (Goldberg et al., 2010; Miller et al., 2017; Tillmann et al., 2019; Lepeytre et al., 2020). Ein Einfluss auf die Überlebensraten lässt sich nicht finden (Wong et al., 2017). Die Organgröße interagiert auch mit dem Alter. So ist bei einer/m jüngeren, schlecht Organgrößen-gematchten Empfänger*in das Risiko für ein Graftversagen deutlich niedriger als bei älteren Empfänger*innen (Tillmann et al., 2017). Einigkeit über die Relevanz des indirekten Organgrößen-Matchings herrscht in der Literatur aber nicht (Wong et al., 2017). Das Organgrößen-Matching wird in dieser Arbeit aufgrund der Fragestellung nicht weiter untersucht. Bei der Erstellung zukünftiger Prognosemodelle sollte das Organgrößen-Matching als Variable mituntersucht und gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Die DCD-Spende hat kaum Einfluss auf die Überlebensraten. Eine chinesische Studie, bei der DCD und DBD hinsichtlich verschiedener Outcome-Parameter verglichen wurden, zeigt eine 1-Jahres-Mortalität von 1,5% bei DCD und 1,2% bei DBD ($p=0,79$) und eine 4-Jahres-Mortalität von 8,9% bei DCD und 6,4% bei DBD ($p=0,72$) (Zhu et al., 2018). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine britische Studie, bei der eine 3-Jahres-Überlebensrate von 91,4% bei kontrolliertem DCD bzw. 92,2% bei DBD ($p=0,93$) beobachtet wird (Summers et al., 2013). Ob die in unserer Studie verwendeten Daten aus kontrollierten oder unkontrollierten DCD-Spenden stammen, ist uns aufgrund fehlender Datendokumentation von

Eurotransplant leider unbekannt. In Österreich sind im Gegensatz zu UK beide Verfahren erlaubt (Lomero et al., 2019). Ob eine DCD-Spende kontrolliert oder unkontrolliert abläuft, spiegelt sich bekanntermaßen nicht in der Mortalitätsrate wider (Hoogland et al., 2011). Festzuhalten ist, dass die DCD-Spendeart, egal ob kontrolliert oder unkontrolliert, wohl keinen Einfluss auf die Nicht-Validierbarkeit des vorgeschlagenen Prognosemodells haben dürfte. Gleichzeitig haben DCD-Organer eine kürzere kalte Ischämiezeit, da sie zumeist lokal und damit ohne Transportzeiten transplantiert werden, was sich positiv auf die Organqualität auswirkt (Summers et al., 2015). Allerdings ist die DCD-Spende in Deutschland gesetzlich nicht erlaubt. Dieser regulatorische Unterschied könnte dazu beitragen, dass das prognostische Modell von Schwager et al. (2019) in Österreich nicht validierbar ist.

Nachdem das Blutgruppen-Matching früher als unerlässlich angesehen wurde, geht man heute davon aus, dass dank moderner Therapieformen wie Apherese und weiterentwickelter Immunsuppression auch AB0-inkompatible Transplantationen gute und mit der AB0-kompatiblen Transplantation vergleichbare Ergebnisse zeigen (Montgomery et al., 2009; Morath et al., 2017; de Weerd et al., 2018). Besonders die Blutgruppe 0 unterscheidet sich in ihrer relativen Häufigkeit zwischen den Kohorten (Tabelle 12). Die signifikant verschiedene Blutgruppen-Verteilung zwischen den Kohorten aus Graz und Hannover dürfte isoliert gesehen kein relevanter Grund für die Nicht-Validierbarkeit des Prognosemodells sein. Ng et al. (2020) können in ihrer Studie mit einer Fallzahl von >15.000 Patient*innen keine Assoziation von Empfänger*innen-Blutgruppe-0 zum Patient*innenüberleben feststellen. Ebenfalls keinen Einfluss hat in der Arbeit von Ng et al. (2020) die AB0-Blutgruppe auf die Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Infektionen.

Es ist bei allen drei HLA-Subtypen zu beobachten, dass in Hannover häufiger kein Mismatch zu finden ist als in Graz bzw. in Graz entsprechend häufiger ein oder zwei Mismatches zu finden sind (Tabelle 12). Für das Prognosemodell von Schwager et al. (2019) ist nur die Anzahl der HLA-DR-Mismatches von Bedeutung.

Opelz und Döhler (2012) stellen in der groß angelegten Collaborative Transplant Study (CTS, n>170.000) eine Assoziation von HLA-Mismatches und Mortalität dar. Es zeigt sich eine Erhöhung des Sterberisikos durch Infektion von 15% (HR: 1,15,

95%-KI: 1,09-1,23, $p < 0,001$) und eine Erhöhung des Sterberisikos durch kardiovaskuläre Erkrankung von 10% (HR: 1,10, 95%-KI: 1,03-1,17, $p < 0,001$) pro HLA-DR-Mismatch. Bei HLA-A- und HLA-B-Mismatch beträgt die Risikoerhöhung lediglich 5% bei Infektion und 2% bei kardiovaskulärer Erkrankung pro Mismatch (Opelz und Döhler, 2012).

In ihrer Meta-Analyse zeigen Shi et al. (2018) auf, dass die Anzahl der HLA-Mismatches neben einer höheren Gesamt-Mortalität (HR: 1,04; 95%-KI: 1,02-1,07) auch mit einer erhöhten Rate an Gesamt-Transplantatversagen (HR: 1,06; 95%-KI: 1,05-1,07) assoziiert ist. Außerdem hat besonders die Anzahl der HLA-DR-Mismatches einen starken Effekt auf das Transplantatversagen (HR: 1,12; 95%-KI: 1,05-1,21), während HLA-A- und HLA-B-Mismatches keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantatversagen zeigen (Shi et al., 2018).

Auch Lim et al. (2012) zeigen die Assoziation von HLA-Mismatches und Mortalität auf. Vor allem eine Gesamtanzahl von 4-6 HLA-Mismatches erhöht das Mortalitätsrisiko um 43%, 52% bzw. 58% und das Vorliegen von 2 HLA-DR-Mismatches um 18% (Lim et al., 2012).

Besonders interessant ist die Studie von Gramlick et al. (2022), in der die Gruppen „matched“ und „non-matched“ (die Kriterien sind in der Publikation nachzulesen) unter anderem in Bezug auf das Empfänger*innen-Überleben verglichen werden. Während die HLA-gematchte Gruppe einen Überlebensvorteil zu haben scheint (HR: 0,83, 95%-KI: 0,73-0,94, $p = 0,003$), nimmt dieser Effekt unter Berücksichtigung der Dialysedauer ab und verliert seine Signifikanz (HR: 0,89, 95%-KI: 0,78-1,01, $p = 0,07$) (Gramlick et al., 2022). In dieser Studie wird die Interaktion von Dialysedauer und HLA-Matching in seiner prognostischen Bedeutung für die 3-Jahres-Mortalität nicht analysiert. Bezugnehmend zu Schwager et al. (2019) fällt auf, dass dort das HLA-Matching insgesamt besser ist und somit weniger Mismatches aufzeigt während in Graz die Dialysedauer kürzer ist und in Graz eine niedrigere 3-Jahres-Mortalität nach Transplantation beobachtet wird.

Die Wartezeit beträgt in der Hannoveraner Kohorte das 2- bis 3-fache der Wartezeit in Graz. Auch die Dialysezeit ist in Hannover entsprechend deutlich länger (Tabelle 11).

Meier-Kriesche et al. (2000) können schon im Jahr 2000 einen Zusammenhang von Dialyse und gesteigerter Mortalität darlegen. Während eine kurze Dialysezeit von bis zu 6 Monaten keinen Risikofaktor darstellt, steigt das Risiko nach dieser Zeitspanne drastisch an. Im Vergleich zur präemptiven Transplantation steigt das Mortalitätsrisiko nach 6 Monaten um 21% und im Verlauf sukzessiv um bis zu 72% nach 48 Monaten an (Meier-Kriesche et al., 2000). Prezelin-Reydit et al. (2018) erkennen in ihrer Studie mit >22.000 französischen Fällen aus dem Zeitraum von 2002-2013, dass die Mortalität nach Nierentransplantation bereits nach <6 Monaten Dialysezeit ansteigt (HR: 1,27, 95%-KI: 1,03-1,55) und nach >60 Monaten ihr Maximum erreicht (HR: 2,04, 95%-KI: 1,79-2,32). Goldfarb-Rumyantzev et al. (2004) zeigen einen längeren risikofreien Dialysezeitraum. Eine Dialysedauer von unter einem Jahr zeigt keinen Einfluss auf die Mortalität. Eine Studie von Haller et al. (2016) mit österreichischen Daten (ÖDTR) setzt den Zeitraum, ab dem die Dialyse mit einer Mortalitätssteigerung assoziiert ist, noch später an. Die Autoren können in ihrer Kohorte feststellen, dass die Mortalitätsraten nach 1,5 Jahren Dialyse ansteigen; im Zeitraum von 1,5 – 3,1 Jahren um 24% (HR: 1,24, 95%-KI: 1,11-1,39) und im Zeitraum von >3,1 Jahren noch massiver um 62% (HR: 1,62, 95%-KI: 1,43-1,83) (Haller et al., 2016).

In der Grazer Kohorte ist die Dialysezeit im Median mit 3,6 Jahren erheblich viel kürzer als in Hannover mit 6,4 Jahren (Tabelle 11). Aufgrund der oben beschriebenen Literatur bzw. der internationalen Datenlage ist also davon auszugehen, dass dies einen enormen Einfluss auf die Nicht-Validierbarkeit des Prognosemodells und die niedrigere beobachtete 3-Jahres-Mortalität in Graz hat.

Johnson et al. (2010) stellen in einer britischen Kohorte fest, dass eine Wartezeit von ≥ 2 Jahren zu einer Steigerung der 5-Jahres-Mortalität (HR: 1,40, 95%-KI: 1,17-1,68, $p < 0,001$) führt. Während Patient*innen der Grazer Kohorte etwa 2 Jahre warten, warten die Patient*innen der Hannoveraner Kohorte etwa 4 Jahre (Tabelle 11). Die Wartezeit dürfte aufgrund der niedrigen Rate an präemptiven Transplantationen stark mit der Dialysezeit interagieren, beschreibt aber dennoch einen möglicherweise validierungsrelevanten Unterschied und Risikofaktor.

Die Rolle der präemptiven Transplantation wird in der Literatur weitgehend einstimmig als protektiv beschrieben. Kasiske et al. (2002) zeigen diesen Benefit

sowohl bei präemptiver Transplantation mit Lebendspenden als auch mit Verstorbemenspenden auf (RR: 0,84, 95%-KI: 0,71-0,99). Die Studie von Prezelin-Reydit et al. (2018) zeigt einen protektiven Effekt im Vergleich zur nicht-präemptiven Transplantation mit einer Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI: 0,50-0,71, $p < 0,0001$). Auch Li et al. (2016) zeigen diesen protektiven Effekt in einem vergleichbaren Ausmaß (HR: 0,66, 95%-KI: 0,53-0,82, $p < 0,001$).

Die Diabetische Nephropathie wird in der Literatur, genau wie im Modell von Schwager et al. (2019), als Risikofaktor identifiziert. Li et al. (2016) geben für Diabetes mellitus Typ I eine Hazard Ratio von 2,24 (95%-KI: 1,84-2,73, $p < 0,001$) und für Diabetes mellitus Typ II eine HR von 1,59 (95%-KI: 1,21-2,09, $p = 0,001$) im Vergleich zur Glomerulonephritis an. Auch Johnson et al. (2010) beschreiben Diabetes als Grunderkrankung als Risikofaktor in Bezug auf die 5-Jahres-Mortalität (RR: 2,22, 95% KI: 1,71-2,87, $p < 0,01$). In den Kohorten aus Hannover und Graz liegt kein Unterschied in der Häufigkeit der diabetischen Nephropathie als Indikation zur Transplantation vor, weshalb hierin wohl keine Ursache für die Nicht-Validierbarkeit zu finden ist (Tabelle 12).

Die Klassifikation der wahrscheinlichsten Todesursache der Organspender*innen stellt durch eine uneinheitliche Erfassung von Eurotransplant eine Schwierigkeit dar, da uneindeutige Diagnosen umgruppiert werden müssen. Dies kann zu einer Verzerrung der Klassifikation führen. Die Todesursachen der Spender*innen war im zu validierenden Prognosemodell nicht relevant und wird deshalb hier nicht weiter diskutiert.

Kürzere Ischämiezeiten könnten das schlechtere HLA-Matching bezüglich der zu erwartenden Prognose möglicherweise kompensieren. Zu diesem Schluss kommen Vinson et al. (2022), die in einer kanadischen Kohorte herausfanden, dass der Überlebensvorteil bei 0 HLA-Mismatches von einer CIT > 20 Std geschmälert wird. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass ein zeitaufwändiger Transport des Organs, um das HLA-Matching zu optimieren, kritisch gesehen werden sollte, sobald dadurch eine kalte Ischämiedauer von > 20 h riskiert wird (Vinson et al., 2022). In der Hannoveraner Studienkohorte ist im Vergleich zur Grazer Validierungskohorte eine deutlich höhere Anzahl an 0 HLA-A-, B- und DR-Mismatches zu beobachten; gleichzeitig beträgt die CIT im Mittelwert ca. 16 Std bei einer Standardabweichung

von ca. 6 Std. Diese ist in Graz mit ca. 12,5 Std und einer Standardabweichung von ca. 5,7 Std erheblich kürzer (Tabellen 11 und 12). Folglich besteht die Möglichkeit, dass in der Hannoveraner Kohorte auf Kosten der CIT besser HLA-gematched wurde. Dies könnte sich in der höheren beobachteten Mortalität zeigen. Dies lässt sich aus den uns vorliegenden Daten allerdings nicht sicher ableiten.

Debout et al. (2014) können in ihrer Studie feststellen, dass sich die CIT unmittelbar auf die Mortalität auswirkt. Sie können einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Dauer der CIT und der Mortalität feststellen. Pro Stunde kalter Ischämie wird die Todes-Wahrscheinlichkeit mit 1,018 multipliziert. Hannover liegt mit etwa 16 Stunden im Vergleich mit der Studie von Debout et al. (2014) im Bereich von deren durchschnittlicher CIT (2011: 16,3 Stunden), während Graz mit etwa 12,7 Stunden deutlich darunter liegt (Tabelle 11). Nach der in der Publikation angegebenen Formel würde somit eine um ca. 6% höhere Mortalität der Hannoveraner Kohorte erklärt werden ($1,018^{(16-12,7)} = 1,018^{3,3} = 6\%$ höhere Mortalität in Hannover) (Debout et al., 2014).

Johnson et al. (2010) kommen zu dem Fazit, dass eine kalte Ischämiezeit von <21 Stunden keinen negativen Einfluss auf das Transplantatversagen hat und erst danach das Risiko um 4% pro Stunde steigt.

Die warme Ischämiezeit ist in Graz um 6,6 Minuten kürzer als in Hannover (Tabelle 11). Obwohl eine längere warme Ischämiezeit mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (Tennankore et al., 2016), lässt sich aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte in der Grazer Kohorte aber kaum eine Einschätzung der Relevanz der warmen Ischämiezeit auf die Nicht-Validierung des Prognosemodells abgeben.

Der Großteil der Patient*innen ist im Zeitraum des jeweiligen Datensatzes einmal nierentransplantiert. Die relative Häufigkeit der Zweittransplantationen ist in Graz im Vergleich zu Hannover größer (Tabelle 12). Schwarz et al. (2021) zeigten, dass Re-Transplantationen im Vergleich zur Ersttransplantation mit einer erhöhten Rate an HLA-Mismatches einhergehen. Eine im Vergleich zur Hannoveraner Kohorte stark erhöhte Rate an HLA-Mismatches und deutlich höhere Anzahl an Zweit-Transplantationen ist auch in der Grazer Kohorte zu beobachten (Tabelle 12). Außerdem zeigt sich bei Schwarz et al. (2021) ein schlechteres Gesamtüberleben

bei Retransplantation. Auch Miller et al. (2022) machen eine erhöhte Mortalität bei Retransplantation aus.

Es ist bei high-urgency-Transplantationen eine höhere Mortalität und Morbidität zu beobachten. Zudem ist die Rate an HLA-Mismatches und Retransplantationen in der Gruppe der HU-Transplantationen erhöht (Costa et al., 2003; Assfalg et al., 2016). Diese sehr dringlich gelisteten Fälle stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, da Patient*innen sowohl aufgrund dringlicher somatischer als auch psychischer Gründe hier gelistet sein können (Kleinert et al., 2013). Da dies zudem sehr selten auftretende Allokationen sind (siehe deskriptive Statistik) ist der Effekt auf die Nicht-Validierbarkeit nicht beurteilbar.

Hoch sensibilisierte ($PRA \geq 98\%$) Patient*innen haben vor allem dann ein schlechtes Transplantatüberleben, wenn sie bereits einmal transplantiert waren und dadurch eine entsprechende Antigen-Exposition hatten. Im Gegensatz dazu steigt das Risiko für Transplantatversagen nur moderat, wenn Patient*innen durch Schwangerschaft oder Bluttransfusion hoch sensibilisiert wurden (Redfield et al., 2016). Hierüber geben die Daten leider keine Auskunft, weswegen auch hier keine Bewertung der Relevanz möglich ist.

Die Unterschiede im zuletzt vor der Transplantation gemessenen Kreatinin-Wert bei den Spender*innen könnten durch extreme Ausreißer zustande kommen, da der Median sich relativ wenig unterscheidet während Mittelwert, Standardabweichung und Maximalwert extrem divergieren. Dies gilt auch für den Urea-Wert. Da über beide Variablen kaum Literatur verfügbar ist, ist der Effekt schwer abschätzbar.

Einige der Variablen, die sich signifikant zwischen den Kohorten aus Hannover und Graz unterscheiden, scheinen laut internationaler Literatur einen großen Effekt auf das Outcome bzw. die Mortalität der Patient*innen nach Nierentransplantation zu haben. Hierzu gehören die Dialysezeit, die Wartezeit, die kalte Ischämiezeit, der Anteil an präemptiven Transplantationen und der Anteil an Retransplantationen. Diese signifikanten Unterschiede könnten relevante Ursachen für die Nicht-Validierung des Prognosemodells sein.

4.2. Studie in Bezug zu anderen Validierungsstudien und – kohorten im Bereich der Nierentransplantation

Um Stärken und Schwächen dieser Studie, aber auch der Studie bzw. dem Prognosemodell von Schwager et al. (2019) zu diskutieren, werden im Folgenden einige andere vorgeschlagene Prognosemodelle beschrieben und gegenübergestellt.

Lenain et al. (2021) konnten das Prognosemodell „Dynamic prediction of Patient and Graft survival“ (DynPG) (Fournier et al., 2019), das aus der multizentrischen, französischen DIVAT-Kohorte entwickelt wurde, in einer anderen französischen (Lille) und einer belgischen (Leuven) Kohorte validieren. Es konnte in den Validierungskohorten das Patient*innen- und Graft-Überleben mit einer AUC von 0,70 (95% KI: 0,64-0,76) nach 1 Jahr bis zu 0,76 (95% KI: 0,64-0,88) nach 6 Jahren vorausgesagt werden (Lenain et al., 2021). In Belgien und Frankreich herrscht ein vergleichbares Spender*innenaufkommen von ca. 29 Spender*innen pro Million Einwohner*innen pro Jahr (EDQM NEWSLETTER TRANSPLANT 2018, 2019), weshalb von ähnlichen Dialyse- bzw. Wartezeiten auszugehen ist. Dies spiegelt sich im Kohortenvergleich bei Lenain et al. (2021) wider. In Bezug auf diese Studie zeigt sich hier also ein grundlegender Unterschied, da in Österreich im Gegensatz zu Deutschland massiv kürzere Dialyse- und Wartezeiten (Tabelle 11) auftreten. Da sich dies, wie in der Einleitung besprochen, auf Komorbidität und Mortalität auswirkt, wäre also grundsätzlich interessant zu analysieren, wie spezifisch und sensitiv das DynPG von Fournier et al. (2019) in einer grundlegend anderen Kohorte Voraussagen treffen kann. Anzumerken ist hier, dass dieses Modell nicht mit ausschließlich präoperativ erhobenen Variablen funktioniert, sondern postoperative Daten wie eine Abstoßungsepisode innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation oder postoperative Kreatininwerte benötigt werden. Damit eignet es sich nicht für präoperativ zu treffende Allokationsentscheidungen.

Loupy et al. (2019) entwickelten und validierten ein Prognosemodell, das die Wahrscheinlichkeit eines Allograft-Verlustes voraussagt. Entwickelt wurde dieses Modell aus Daten aus Transplantationszentren in Paris und Toulouse (Frankreich). Validiert wurde es international mit Daten aus Nantes und Lyon (Frankreich), Leuven (Belgien) und Zentren aus den USA (Loupy et al., 2019). Frankreich und

Belgien haben Spenderaten von etwa 29 Spender*innen pro Million Einwohner*innen pro Jahr; die USA ca. 33 Spender*innen pro Million Einwohner*innen pro Jahr. Im Gegensatz dazu hat Deutschland ein Aufkommen von nur etwa 11,6 Spender*innen pro Million Einwohner*innen pro Jahr (EDQM NEWSLETTER TRANSPLANT 2018, 2019). Auch hier wäre also eine Validierung interessant, die zeigt, ob das Modell in Österreich oder Deutschland akkurat prognostizieren kann.

Es existieren aber durchaus auch Modelle im Bereich der Nierentransplantation nach Lebendspende, die bereits erfolgreich in Deutschland extern validiert werden konnten. Kulik et al. (2017) validierten beispielsweise 2017 ein in Frankreich entwickeltes Prognosemodell zur Vorhersage der Nierenfunktion nach Lebendspende erfolgreich in Deutschland/Hannover. Zum Vergleich mit dieser Studie ist die Studie von Kulik et al. (2017) aber nicht geeignet, da bei der Lebendspende die Wartezeit, die in dieser Studie von maßgeblicher Relevanz ist, unberücksichtigt bleibt.

Bae et al. (2019) entwickelten 2019 in den USA das Prognosetool „Survival Benefit Estimator“ (SBE), das anhand präoperativ berechenbarer Scores unter Einbezug von Spender*innen- und Empfänger*innen-Variablen die Wartelisten- und Posttransplantationsmortalität voraussagen soll. Spender*innenvariablen umfassen Alter, Größe, Gewicht, Ethnizität, Hypertension, Diabetes, Todesursache, Serum-Kreatinin, HCV-Status und DCD-Spende und werden anhand des Kidney Donor Profile Index (KDPI) zusammengefasst. Die Empfänger*innenvariablen Alter, Dialyse, Diabetesstatus und Anzahl der bisherigen Transplantationen werden anhand des Estimated post-transplant survival (EPTS)-Scores angegeben (Bae et al., 2019). Dieses Modell versuchten Coca et al. (2020) in einer spanischen Kohorte aus zwei Zentren (n=935) zu validieren. Die Validierung des Modells gelang grundsätzlich. Die C-statistics waren bei der Validierung sogar höher (0,69 vs 0,64). Eine Einschränkung des Nutzens ist, dass das Überleben der Subgruppen mit den niedrigsten und höchsten SBE-Scores (aufgeteilt in Quintile) unterschätzt wird und damit nicht auf diese Gruppen anwendbar ist. Die Studienkohorte von Bae et al. (2019) und die Validierungskohorte von Coca et al. (2020) zeigen, analog zu den Kohorten der hier vorliegenden Studie, deutliche Unterschiede in den Dialyse-

Zeiten und der kalten Ischämiezeit. Auch hier gilt es, diese Prognosemodelle auch in Österreich und Deutschland extern zu validieren, bevor diese dort klinisch eingesetzt werden.

In einer aktuellen Studie von Miller et al. (2022) wird ein anhand von knapp 33.000 Fällen aus 8 europäischen Ländern erstelltes Prognosemodell vorgeschlagen, das mehrere Endpunkte prognostizieren kann. Neben der Mortalität kann auch die Mortalität mit funktionierendem Transplantat und der Transplantatverlust weitestgehend bis auf wenige Subgruppen akkurat prognostiziert werden. Es prognostiziert die 5-Jahres- Mortalität in Österreich, Belgien und Deutschland mit AUROCs zwischen 0,730 und 0,750 und die 10-Jahres-Voraussage der Mortalität mit AUROCs zwischen 0,780 und 0,810. Diese guten Ergebnisse sollten, auch nach Ansicht der Autoren, in weiteren Kohorten validiert werden (Miller et al., 2022). Es werden die sechs Variablen Empfänger*innen-Geschlecht, renale Grunderkrankung (Diabetes, Cystic Disease, Other), Anzahl der Transplantationen, ET-Allokations-Programm (ETKAS, ESP), Empfänger*innen-Alter und Wartezeit im Basic Calculator benötigt. Im Expert Calculator wird dies noch um die Variablen HLA-A-, -B- und -DR-Mismatches, Spender*innen-Alter und kalte Ischämiezeit erweitert. Außerdem kann der Voraussagezeitpunkt selbst bestimmt werden. Damit ist die einzige Variable, die in das Modell von Schwager et al. (2019) einfließt und bei Miller et al. (2022) nicht, der Wartelistenstatus (HU bzw. HI). Das Modell von Miller et al. (2022) enthält also fast alle Variablen, die das Modell von Schwager et al. (2019) enthält und einige weitere, klinisch bedeutsame Variablen. Zusätzlich wird der „Systemfaktor“ (=Wartezeit) berücksichtigt, der bei der Arbeit von Schwager et al. (2019) fehlt und der möglicherweise die Nicht-Validierbarkeit in Graz maßgeblich mitbeeinflusst.

4.3. Limitationen

Einige der in der Arbeit von Schwager et al. (2019) berücksichtigten Spender*innen-Parameter wie das Vorliegen von Hypertension und Diabetes mellitus und ob und seit wann diese behandelt werden, Raucherstatus und -dauer und Harnstreifen-Tests (Uringlukose, -protein, -leukozyten, -bakterien, -epithel und -zylinder) konnten aufgrund nur rudimentär erfasster Eurotransplant-Daten in den Analysen nicht berücksichtigt werden. Besonders die Empfänger*innen-Komorbiditäten Hypertension und Diabetes mellitus stellen wichtige Kofaktoren der Prognose nach Transplantation dar (Johnson et al., 2010; Li et al., 2016), spiegeln sich in unseren Daten aber nur wider, wenn sie als Indikation zur Transplantation bezeichnet wurden.

Die Modalität der Dialyse als Hämo- oder Peritonealdialyse wird weder in der Arbeit von Schwager et al. (2019) noch in dieser Arbeit berücksichtigt. Andere Studien legen teilweise nahe, dass keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität nach Transplantation bestehen (Dębska-Ślizień et al., 2018). Es existieren allerdings ebenso Studien, die einen Überlebensvorteil bei Peritonealdialyse zeigen (Goldfarb-Rumyantzev et al., 2005; Balzer et al., 2019). Es bleibt also ungeklärt, ob hier möglicherweise ein maßgeblicher Kohortenunterschied nicht erkannt wird.

Die Validierungskohorte aus Graz stellt mit 586 Fällen eine vergleichsweise kleine Kohorte dar. Die von Schwager et al. (2019) berechnete benötigte Fallzahl von 8464 Patient*innen für eine Validierung des Modells von Schwager et al. (2019) wird bei weitem nicht erreicht.

Einige Variablen wie z.B. die Zeit seit der ersten Dialyse sind zwar grundsätzlich eindeutig definiert, können aber zu schwer abschätzbaren Verzerrungen der Daten führen, da bei mehrfach Transplantierten der Zeitraum der zufriedenstellenden Nierenfunktion durch die vorherigen Transplantate nicht berücksichtigt wird. Die Dauer der Dialyse interagiert also auch mit der Anzahl an Transplantationen. Dies zeigt sich möglicherweise darin, dass in der Grazer Kohorte der Mittelwert und der Median der Dialysezeit extrem divergieren. Während die Mittelwerte der Dialysezeit in Graz und Hannover ähnlich sind, ist der Median in Graz nur etwa halb so groß

wie in Hannover, während die Standardabweichung in Graz ca. doppelt so hoch ist (Tabelle 11).

Anerkannte Risikofaktoren für eine frühere Mortalität wie das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Erkrankungen oder Diabetes mellitus bei Empfänger*innen wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da diese nicht im zu validierenden Prognosemodell relevant sind. Für die Entwicklung zukünftiger Prognosemodelle mit hoher externer Validierungswahrscheinlichkeit sollten diese Risikofaktoren eine entsprechende Berücksichtigung finden.

Es ist denkbar, dass es für neu zu erstellende prognostische Modelle zielführender sein könnte, die PRAs nicht als kontinuierliche Variable in Prozent als Risikofaktor zu untersuchen, sondern als nominale Variable, z.B. 0% PRA (ja/nein) bzw. >85% PRA (ja/nein), da diese ggf. klinisch relevanter sein könnten.

Auch die Einflüsse soziokultureller oder gesetzlicher Co-Faktoren wie Zigarettenkonsum oder Ernährungsweise bleiben unklar. Besonders Unterschiede in potenziell protektiven oder gefährdenden Verhaltensweisen bzw. dem Gesundheitsverhalten der Patient*innen bleiben unklar.

Andere Risikofaktoren wie die Delayed Graft Function oder eine niedrige postoperative eGFR konnten nicht berücksichtigt werden, da sie erst im Verlauf beurteilt werden können, während diese Arbeit explizit nur präoperativ verfügbare Variablen in die Analyse einbezieht. Prognosemodelle, die auch postoperative Variablen als Risikofaktoren mitberücksichtigen, sind für präoperative Organallokationsentscheidungen nutzlos.

Prognosemodelle im Zusammenhang mit Organtransplantation dienen einerseits der bestmöglichen Nutzung einer zumeist mangelnden Ressource, andererseits eröffnet sich die Fragestellung nach distributiver Gerechtigkeit. Hierbei stellt sich die ethisch schwerwiegende Frage, ob ein*e Patient*in nur ein Organ erhalten sollte, wenn eine bestimmte Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden kann, dass eine bestimmte Mindestzeit nach Transplantation überlebt werden kann oder das Transplantat eine bestimmte Mindestzeit lang funktioniert.

4.4. Ausblick und Konklusion

Die Validierung des Modells gelang bei großen, relevanten Kohortenunterschieden und einer diesbezüglich fehlenden Robustheit des Modells von Schwager et al. (2019) nicht. Aus diesem Grund bleibt die Problemstellung bestehen, dass weiterhin kein in Österreich validiertes Modell mit präoperativen Spender*innen- und Empfänger*innenvariablen für die Voraussage der 3-Jahres-Mortalität mit hinreichend hoher Sensitivität und Spezifität nach Nierentransplantation nach Verstorbenenenspende existiert.

Für zukünftige Entwicklungen validierbarer Prognosemodelle sollten relevante Komorbiditäten möglichst in multizentrischen Registern prospektiv, standardisiert und systematisch erfasst werden. Zur Beantwortung der Frage, welche Daten hierbei entsprechend berücksichtigt werden sollten, gibt die hier vorliegende Arbeit detaillierte Hinweise inklusive der dazugehörigen aktuellen Literatur.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, wie das von Schwager et al. (2019) vorgeschlagene Prognosemodell für die 3-Jahres-Mortalität nach Nierentransplantation nach Verstorbenenenspende verbessert werden könnte, sodass eine externe Validierbarkeit wahrscheinlicher wird. Anhand der Grazer Daten könnte das Modell von Schwager et al. (2019) rekaliert werden und anschließend in einer weiteren Validierungskohorte erneut einer externen Validierung unterzogen werden. Vor allem nationale, zentrumsübergreifende Register wie das österreichische Dialyse- und Transplantationsregister stellen aufgrund höherer Fallzahlen eine vielversprechende Option für die Erstellung prognostischer Modelle und deren Validierung dar.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass die Mortalität trotz des häufigeren Vorkommens mehrerer Risikofaktoren in Graz wie der Anzahl der HLA-Mismatches und einer höheren Rate an Retransplantationen sogar niedriger ist als in Hannover. Zur Erklärung dieser Beobachtung könnte eine weitergehende Risikofaktorenanalyse der Grazer Kohorte interessante Aufschlüsse gewähren.

Mit dem Ziel, die Voraussagekraft prognostischer Modelle im Bereich der Nierentransplantation weiter zu steigern und vor allem international zur Anwendung

zu bringen, sollten weitere externe Validierungen bereits existierender Modelle durchgeführt bzw. diese Modelle entsprechend angepasst werden.

Des Weiteren existiert bisher kein Review über den komplexen Bereich der Prognosemodelle im Rahmen der Nierentransplantation nach Verstorbenenspende. Dies wäre aufgrund der Komplexität und verschiedensten Anforderungen wünschenswert.

5. Literaturverzeichnis

1. Al-Natour M, Thompson D (2016). Peritoneal Dialysis. *Semin Intervent Radiol*. 2016 Mar;33(1):3-5. doi: 10.1055/s-0036-1571804.
2. Ammirati AL (2020). Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13; 66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.3.
3. Assfalg V, Hüser N, van Meel M, Haller B, Rahmel A, de Boer J, Matevossian E, Novotny A, Knops N, Weekers L, Friess H, Pratschke J, Függer R, Janko O, Rasoul-Rockenschaub S, Bosmans JL, Broeders N, Peeters P, Mourad M, Kuypers D, Slaviček J, Muehlfeld A, Sommer F, Viebahn R, Pascher A, van der Giet M, Zantvoort F, Woitas RP, Putz J, Grabitz K, Kribben A, Hauser I, Pisarski P, Weimer R, Lorf T, Fornara P, Morath C, Nashan B, Lehner F, Kliem V, Sester U, Grimm MO, Feldkamp T, Kleinert R, Arns W, Mönch C, Schoenberg MB, Nitschke M, Krüger B, Thorban S, Arbogast HP, Wolters HH, Maier T, Lutz J, Heller K, Banas B, Hakenberg O, Kalus M, Nadalin S, Keller F, Lopau K, Bemelman FJ, Nurmohamed S, Sanders JS, de Fijter JW, Christiaans M, Hilbrands L, Betjes M, van Zuilen A, Heemann U (2016). High-urgency kidney transplantation in the Eurotransplant Kidney Allocation System: success or waste of organs? The Eurotransplant 15-year all-centre survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Sep;31(9):1515-22. doi: 10.1093/ndt/gfv446.
4. Aziz F, Ramadorai A, Parajuli S, Garg N, Mohamed M, Mandelbrot DA, Foley DP, Garren M, Djamali A (2020). Obesity: An Independent Predictor of Morbidity and Graft Loss after Kidney Transplantation. *Am J Nephrol*. 2020;51(8):615-623. doi: 10.1159/000509105.
5. Bae S, Massie AB, Thomas AG, Bahn G, Luo X, Jackson KR, Ottmann SE, Brennan DC, Desai NM, Coresh J, Segev DL, Garonzik Wang JM (2019). Who can tolerate a marginal kidney? Predicting survival after deceased donor kidney transplant by donor-recipient combination. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19(2):425-433. doi: 10.1111/ajt.14978.
6. Balzer MS, Pankow S, Claus R, Dumann E, Ruben S, Haller H, Einecke G (2019). Pretransplant dialysis modality and long-term patient and kidney allograft outcome: a 15-year retrospective single-centre cohort study. *Transpl Int*. 2020 Apr;33(4):376-390. doi: 10.1111/tri.13552.

7. Becker F, Roberts KJ, de Nadal M, Zink M, Stiegler P, Pemberger S, Castellana TP, Kellner C, Murphy N, Kaltenborn A, Tuffs A, Amelung V, Krauth C, Bayliss J, Schrem HH (2020). Optimizing Organ Donation: Expert Opinion from Austria, Germany, Spain and the U.K. *Ann Transplant.* 2020 Mar 17;25: e921727. doi: 10.12659/AOT.921727.
8. Benoit T, Game X, Roumiguie M, Sallusto F, Doumerc N, Beauval JB, Rischmann P, Kamar N, Soulie M, Malavaud B (2017). Predictive model of 1-year postoperative renal function after living donor nephrectomy. *Int Urol Nephrol.* 2017 May;49(5):793-801. doi: 10.1007/s11255-017-1559-1.
9. Clayton PA, McDonald SP, Snyder JJ, Salkowski N, Chadban SJ (2014). External validation of the estimated posttransplant survival score for allocation of deceased donor kidneys in the United States. *Am J Transplant.* 2014 Aug;14(8):1922-6. doi: 10.1111/ajt.12761.
10. Coca A, Arias-Cabrales C, Valencia AL, Burballa C, Bustamante-Munguira J, Redondo-Pachón D, Acosta-Ochoa I, Crespo M, Bustamante J, Mendiluce A, Pascual J, Pérez-Saéz MJ (2020). Validation of a survival benefit estimator tool in a cohort of European kidney transplant recipients. *Sci Rep.* 2020 Oct 13;10(1):17109. doi: 10.1038/s41598-020-74295-3.
11. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM (2015). Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Br J Surg.* 2015 Feb;102(3):148-58. doi: 10.1002/bjs.9736.
12. Costa S, Ventura A, Costa T, Martins L, Henriques A, Sarmiento A (2003). "Very urgent" kidney transplantation: results from one center. *Transplant Proc.* 2003 May;35(3):1066. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00308-7.
13. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A (2014). Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant.* 2014 Nov 9; 19:576-85. doi: 10.12659/AOT.891265.
14. de Weerd AE, Betjes MGH (2018). ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Aug 7;13(8):1234-1243. doi: 10.2215/CJN.00540118.

15. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Poignas A, Blidi A, Soullillou JP, Giral M, Dantan E (2014). Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):343-9. doi: 10.1038/ki.2014.304.
16. Dębska-Ślizień A, Bobkowska-Macuk A, Bzoma B, Moszkowska G, Milecka A, Zadrożny D, Wołyniec W, Chamienia A, Lichodziejewska-Niemierko M, Król E, Śledziński Z, Rutkowski B (2018). Paired Analysis of Outcomes After Kidney Transplantation in Peritoneal and Hemodialysis Patients. *Transplant Proc.* 2018 Jul-Aug;50(6):1646-1653. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.104.
17. Deutsche Stiftung Organspende (2020). Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019. Accessed on <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf> on the 21.10.2020
18. EDQM NEWSLETTER TRANSPLANT 2018 (2019). INTERNATIONAL FIGURES ON ORGAN, TISSUE & HAEMATOPOIETIC STEM CELL DONATION & TRANSPLANTATION ACTIVITIES. DOCUMENTS PRODUCED BY THE COUNCIL OF EUROPE EUROPEAN COMMITTEE (PARTIAL AGREEMENT) ON ORGAN TRANSPLANTATION (CD-P-TO). YEAR 2018. Accessed on https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjL8qTQ8JD4AhWwi_0HHSKPAu4QFnoECAwQAQ&url=https%3A%2F%2Feuroparl.europa.eu%2FEPRS%2FNewsletter_Transplant_2019.pdf&usg=AOvVaw3qY2GHSBW5cpbAA-MhcgG6 on the 03.06.2022
19. Elbadri A, Traynor C, Veitch JT, O'Kelly P, Magee C, Denton M, O'Sheaghda C, Conlon PJ (2015). Factors affecting eGFR 5-year post-deceased donor renal transplant: analysis and predictive model. *Ren Fail.* 2015 Apr;37(3):417-23. doi: 10.3109/0886022X.2014.1001304.
20. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2016. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2018. Accessed online on <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf> on the 20.10.2020

21. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2019. Accessed on <https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2017.pdf> on the 21.10.2020
22. Eurotransplant Annual Report 2019 (2020). Accessed online on <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf> on the 29.10.2020
23. Foucher Y, Daguin Pm, Akl A, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, Kreis H, Rostaing L, Kamar N, Mourad G, Garrigue V, Bayle F, de Ligny BH, Büchler M, Meier C, Daurès JP, Soullilou JP, Giral M (2010). A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int.* 2010 Dec;78(12):1288-94. doi: 10.1038/ki.2010.232.
24. Fournier MC, Foucher Y, Blanche P, Legendre C, Girerd S, Ladrière M, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Mourad G, Garrigue V, Couvrat-Desvergnès G, Giral M, Dantan E; DIVAT Consortium (2019). Dynamic predictions of long-term kidney graft failure: an information tool promoting patient-centred care. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Nov 1;34(11):1961-1969. doi: 10.1093/ndt/gfz027.
25. Friedewald JJ, Reese PP (2012). The kidney-first initiative: what is the current status of preemptive transplantation?. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 Jul;19(4):252-6. doi: 10.1053/j.ackd.2012.05.001.
26. Gerbase-DeLima M, de Marco R, Monteiro F, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Mine KL (2020). Impact of Combinations of Donor and Recipient Ages and Other Factors on Kidney Graft Outcomes. *Front Immunol.* 2020 May 22; 11:954. doi: 10.3389/fimmu.2020.00954.
27. Goldberg RJ, Smits G, Wiseman AC (2010). Long-term impact of donor-recipient size mismatching in deceased donor kidney transplantation and in expanded criteria donor recipients. *Transplantation.* 2010 Oct 27;90(8):867-74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f24e75.
28. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK (2004). Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):167-75. doi: 10.1093/ndt/gfh541.

29. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK (2005). The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):537-49. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.013.
30. Gramlick ME, Trevillian P, Palazzi KL, Heer MK (2022). Time to Move on: HLA Matching Should Be Reconsidered in Modern Deceased Donor Kidney Allocation. *Transplant Direct.* 2022 Feb 21;8(3):e1295. doi: 10.1097/TXD.0000000000001295.
31. Haller MC, Kainz A, Baer H, Oberbauer R (2016). Dialysis Vintage and Outcomes after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jan 6;12(1):122-130. doi: 10.2215/CJN.04120416.
32. Haller MC, Kammer M, Oberbauer R (2019). Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Apr 1;34(4):555-560. doi: 10.1093/ndt/gfy099.
33. Hanley JA, McNeil BJ (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982 Apr;143(1):29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
34. Hoogland ER, Snoeijs MG, Winkens B, Christaans MH, van Heurn LW (2011). Kidney transplantation from donors after cardiac death: uncontrolled versus controlled donation. *Am J Transplant.* 2011 Jul;11(7):1427-34. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03562.x.
35. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Hishida A, Matsuo S, Japanese Equation for Estimating GFR (2009). Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Feb; 13(1):50-4. doi: 10.1007/s10157-008-0084-z.
36. Irish WD, Ilesley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC (2010). A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010 Oct;10(10):2279-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x.
37. Johnson RJ, Fuggle SV, O'Neill J, Start S, Bradley JA, Forsythe JL, Rudge CJ; Kidney Advisory Group of NHS Blood and Transplant (2010). Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy.

- Transplantation. 2010 Feb 27;89(4):379-86. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c90287.
38. Kaboré R, Haller MC, Harambat J, Heinze G, Leffondré K (2017). Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Apr 1;32(suppl_2):ii68-ii76. doi: 10.1093/ndt/gfw405.
 39. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Weinhandl ED (2010). A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2010 Nov;56(5):947-60. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.020.
 40. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT (2002). Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1358-64. doi: 10.1097/01.asn.0000013295.11876.c9.
 41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150. Accessed online on https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf on the 19.10.2020
 42. 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: S1 – S103. Accessed online on <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf> on the 20.10.2020
 43. Kleinert R, Wahba R, Heiermann N, Kisner T, Hos N, Stippel DL (2013). Prognosis after "high urgent" kidney transplantation might be determined by control of preexisting septic condition. *Transplant Proc.* 2013 Jan-Feb;45(1):95-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.08.011.
 44. Kramar R (2018). Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister. Nierenersatztherapie in Österreich Jahresbericht 2017. Accessed online on <https://www.nephro.at/oedr2017/JB2017-3.pdf> on the 19.10.2020
 45. Kulik U, Gwiasda J, Oldhafer F, Kaltenborn A, Arelin V, Gueler F, Richter N, Klempnauer J, Schrem H (2017). External validation of a proposed prognostic model for the prediction of 1-year postoperative eGFR after living donor

- nephrectomy. *Int Urol Nephrol.* 2017 Nov;49(11):1937-1940. doi: 10.1007/s11255-017-1683-y.
46. Legendre C, Canaud G, Martinez F (2013). Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014 Jan;27(1):19-27. doi: 10.1111/tri.12217.
47. Lenain R, Dantan E, Giral M, Foucher Y, Asar Ö, Naesens M, Hazzan M, Fournier MC (2021). External Validation of the DynPG for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2021 Feb 1;105(2):396-403. doi: 10.1097/TP.0000000000003209.
48. Lepeyre F, Delmas-Frenette C, Zhang X, Larivière-Beaudoin S, Sapir-Pichhadze R, Foster BJ, Cardinal H (2020). Donor Age, Donor-Recipient Size Mismatch, and Kidney Graft Survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Oct 7;15(10):1455-1463. doi: 10.2215/CJN.02310220.
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
50. Li B, Cairns JA, Robb ML, Johnson RJ, Watson CJ, Forsythe JL, Oniscu GC, Ravanan R, Dudley C, Roderick P, Metcalfe W, Tomson CR, Bradley JA (2016). Predicting patient survival after deceased donor kidney transplantation using flexible parametric modelling. *BMC Nephrol.* 2016 May 25;17(1):51. doi: 10.1186/s12882-016-0264-0.
51. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohn S, Russ GR, McDonald SP (2012). Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* Jul-Aug 2012;26(4):E428-37. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01654.x.
52. Lisowska-Myjak B (2014). Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract.* 2014; 128(3-4):303-11. doi: 10.1159/000369817.
53. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, Gabbasova L, Antoine C, Jushinskis J, Lynch N, Foss S, Bolotinha C, Ashkenazi

- T, Colenbie L, Zuckermann A, Adamec M, Czerwiński J, Karčiauskaitė S, Ström H, López-Fraga M, Dominguez-Gil B; European Committee on Organ Transplantation of the Council of Europe (CD-P-TO) (2019). Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int.* 2020 Jan;33(1):76-88. doi: 10.1111/tri.13506.
54. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, Divard G, Jackson AM, Viglietti D, Giral M, Kamar N, Thaunat O, Morelon E, Delahousse M, Kuypers D, Hertig A, Rondeau E, Bailly E, Eskandary F, Böhmig G, Gupta G, Glotz D, Legendre C, Montgomery RA, Stegall MD, Empana JP, Jouven X, Segev DL, Lefaucheur C (2019). Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ.* 2019 Sep 17;366:l4923. doi: 10.1136/bmj.l4923.
55. Matsukuma Y, Masutani K, Tanaka S, Tsuchimoto A, Nakano T, Okabe Y, Kakuta Y, Okumi M, Tsuruya K, Nakamura M, Kitazono T, Tanabe K; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK) Investigators (2019). Development and validation of a new prediction model for graft function using preoperative marginal factors in living-donor kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Nov;23(11):1331-1340. doi: 10.1007/s10157-019-01774-x.
56. Meier-Kriesche HU, Kaplan B (2002). Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation.* 2002 Nov 27;74(10):1377-81. doi: 10.1097/00007890-200211270-00005.
57. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Leichtman AB, Kaplan B (2000). Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000 Sep;58(3):1311-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00287.x.
58. Miller AJ, Kiberd BA, Alwayn IP, Odutayo A, Tennankore KK (2017). Donor-Recipient Weight and Sex Mismatch and the Risk of Graft Loss in Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 3;12(4):669-676. doi: 10.2215/CJN.07660716.
59. Miller M, Ankerst DP, Kattan MW, Hüser N, Vogelaar S, Tieken I, Heemann U, Assfalg V (2022). Kidney Transplantation Outcome Predictions (KTOP): A Risk Prediction Tool for Kidney Transplants from Brain-dead Deceased Donors

Based on a Large European Cohort. *Eur Urol.* 2022 Jan 6;S0302-2838(21)02216-8. doi: 10.1016/j.eururo.2021.12.008.

60. Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segey DL, Warren DS, Kraus ES, Cooper M, Simpkins CE, Singer AL, Stewart ZA, Melancon JK, Ratner L, Zachary AA, Haas M (2009). ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation.* 2009 Apr 27;87(8):1246-55. doi: 10.1097/TP.0b013e31819f2024.
61. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS (2015). Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):W1-73. doi: 10.7326/M14-0698.
62. Moranne O, Maillard N, Fafin C, Thibaudin L, Alamartine E, Mariat C (2013). Rate of renal graft function decline after one year is a strong predictor of all-cause mortality. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13(3):695-706. doi: 10.1111/ajt.12053.
63. Morath C, Zeier M, Döhler B, Opelz G, Süsal C (2017). ABO-Incompatible Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2017 Mar 6;8:234. doi: 10.3389/fimmu.2017.00234.
64. Ng MSY, Ullah S, Wilson G, McDonald S, Sypek M, Mallett AJ (2020). ABO blood group relationships to kidney transplant recipient and graft outcomes. *PLoS One.* 2020 Jul 23;15(7):e0236396. doi: 10.1371/journal.pone.0236396.
65. Opelz G, Döhler B (2012). Association of HLA mismatch with death with a functioning graft after kidney transplantation: a collaborative transplant study report . *Am J Transplant.* 2012 Nov;12(11):3031-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04226.x.
66. Pieloch D, Dombrovskiy V, Osband AJ, Lebowitz J, Laskow DA (2014). Morbid obesity is not an independent predictor of graft failure or patient mortality after kidney transplantation. *J Ren Nutr.* 2014 Jan;24(1):50-7. doi: 10.1053/j.jrn.2013.07.001.
67. Prémaud A, Filloux M, Gatault P, Thierry A, Büchler M, Munteanu E, Marquet P, Essig M, Rousseau A (2017). An adjustable predictive score of graft survival in kidney transplant patients and the levels of risk linked to de novo donor-specific

- anti-HLA antibodies. *PLoS One*. 2017 Jul 3;12(7):e0180236. doi: 10.1371/journal.pone.0180236.
68. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, Jacquelinet C, Merville P, Couzi L, Leffondré K (2018). Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Mar 1;34(3):538-545. doi: 10.1093/ndt/gfy039.
69. Priebe B, Seethaler J, Fischer U, Ivansits S, Kozyga K, Postl O, Schleicher B, Stadler-Haushofer I, Unger T, Valady S, Willinger M (2020). *Transplant-Jahresbericht 2019*. Accessed online on <https://jasmin.goeg.at/1481/1/Transplant-Jahresbericht%202019.pdf> on the 29.10.2020
70. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, Port FK, Sung RS (2009). A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009 Jul 27;88(2):231-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ac620b.
71. Raynaud M, Aubert O, Divard G, Reese PP, Kamar N, Yoo D, Chin CS, Bailly E, Buchler M, Ladrière M, Le Quintrec M, Delahousse M, Juric I, Basic-Jukic N, Crespo M, Silva JR HT, Linhares K, Ribeiro de Castro MC, Pujol GS, Empaña JP, Ulloa C, Akalin E, Böhmig G, Huang E, Stegall MD, Bentall AJ, Montgomery RA, Jordan SC, Oberbauer R, Segev DL, Friedewald JJ, Jouven X, Legendre C, Lefaucheur C, Loupy A (2021). Dynamic prediction of renal survival among deeply phenotyped kidney transplant recipients using artificial intelligence: an observational, international, multicohort study. *Lancet Digit Health*. 2021 Dec;3(12):e795-e805. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00209-0.
72. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot DA, Levenson G, Kaufman DB, Djamali A (2016). The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Oct;31(10):1746-53. doi: 10.1093/ndt/gfw099.
73. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C, Crews D, McNabney M (2017). Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 19;18(1):200. doi: 10.1186/s12882-017-0617-3.

74. Scheuermann U, Babel J, Pietsch UC, Weimann A, Lyros O, Semmling K, Hau HM, Seehofer D, Rademacher S, Sucher R (2022). Recipient obesity as a risk factor in kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022 Jan 18;23(1):37. doi: 10.1186/s12882-022-02668-z.
75. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, L'Italien G (2012). Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation.* 2012 Jan 27;93(2):172-81. doi: 10.1097/TP.0b013e31823ec02a.
76. Schrem H, Kaltenborn A (2013). Germany: Avoid more organ transplant scandals. *Nature.* 2013 Jun 6;498(7452):37. doi: 10.1038/498037b.
77. Schwager Y, Littbarski SA, Nolte A, Kaltenborn A, Emmanouilidis N, Kleinedöpke D, Klempnauer J, Schrem H (2019). Prediction of Three-Year Mortality After Deceased Donor Kidney Transplantation in Adults with Pre-Transplant Donor and Recipient Variables. *Ann Transplant.* 2019 May 17; 24:273-290. doi: 10.12659/AOT.913217
78. Schwarz A, Schäfer F, Framke T, Linnenweber-Held S, Richter N, Haller H (2021). Risk Factors Influencing the Outcomes of Kidney Re-Transplantation. *Ann Transplant.* 2021 Jul 16;26:e928922. doi: 10.12659/AOT.928922.
79. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, Benavente D, Gatault P, Baker R, Kiberd B, Borrows R (2014). Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *Am J Kidney Dis.* 2014 Apr;63(4):643-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.059.
80. Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, Ding J (2018). What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol.* 2018 May 18;19(1):116. doi: 10.1186/s12882-018-0908-3.
81. Smith-Palmer J, Kalsekar A, Valentine W (2014). Influence of renal function on long-term graft survival and patient survival in renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):235-42. doi: 10.1185/03007995.2013.855189.

82. Stamenic D, Rousseau A, Essig M, Gatault P, Buchler M, Filloux M, Marquet P, Prémaud A (2019). A Prognostic Tool for Individualized Prediction of Graft Failure Risk within Ten Years after Kidney Transplantation. *J Transplant*. 2019 Apr 8;2019:7245142. doi: 10.1155/2019/7245142.
83. Süddeutsche Zeitung (16.01.2020). Bundestag stimmt gegen Widerspruchslösung. Accessed online on <https://www.sueddeutsche.de/politik/organspende-widerspruchsregelung-bundestag-1.4759195> on the 29.10.2020
84. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA (2013). Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):727-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61685-7.
85. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, Bradley JA (2015). Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2):241-9. doi: 10.1038/ki.2015.88.
86. Szmidi J, Grochowicki T, Gałazka Z, Nazarewski S, Madej K, Frunze S, Chudziński W, Durlik M, Paczek L, Jakimowicz T, Rongies W, Kański A (2006). Influence of pancreas and kidney transplant function on recipient survival. *Transplant Proc*. Jan-Feb 2006; 38(1):263-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.12.038.
87. Tamura Y, Urawa A, Watanbe S, Hasegawa, Ogura T, Nishikawa K, Sugimura Y, Komori T, Okada M (2018). Mood Status and Quality of Life in Kidney Recipients After Transplantation. *Transplant Proc*. 2018 Oct;50(8):2521-2525. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.077.
88. Tennankore KK, Kim SJ, Alwayn IPJ, Kiberd BA (2016). Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2016 Mar;89(3):648-58. doi: 10.1016/j.kint.2015.09.002.
89. Tillmann FP, Quack I, Woznowski M, Rump LC (2019). Effect of recipient-donor sex and weight mismatch on graft survival after deceased donor renal transplantation. *PLoS One*. 2019 Mar 29;14(3):e0214048. doi: 10.1371/journal.pone.0214048.

90. Tiong HY, Goldfarb DA, Kattan MW, Alster JM, Thuita L, Yu C, Wee A, Poggio ED (2009). Nomograms for predicting graft function and survival in living donor kidney transplantation based on the UNOS Registry. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):1248-55. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.164.
91. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis. TRIPOD Checklist: Prediction Model Validation. Accessed online on <https://www.tripod-statement.org/wp-content/uploads/2020/01/Tripod-Checklist-Prediction-Model-Validation.pdf> on the 03.11.2020
92. Venkatanarasimhamoorthy VS, Barlow AD (2018). Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Versus Living Donor Kidney Transplantation Alone: an Outcome-Driven Choice?. *Curr Diab Rep.* 2018 Jul 20;18(9):67. doi: 10.1007/s11892-018-1039-8.
93. Vinson AJ, Kiberd BA, Tennankore KK (2022). Prolonged Cold Ischemia Time Offsets the Benefit of Human Leukocyte Antigen Matching in Deceased Donor Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2020 Apr;52(3):807-814. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.12.049.
94. Watson CJE, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA (2012). A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2012 Feb 15;93(3):314-8. doi: 10.1097/TP.0b013e31823f14d4.
95. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P (2017). Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25; 389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
96. Wiseman AC (2012). Pancreas transplant options for patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease: simultaneous pancreas kidney or pancreas after kidney?. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Feb;17(1):80-6. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834ee73a.
97. Wong L, Counihan A, O'Kelly P, Sexton DJ, O'Seaghda CM, Magee C, Little D, Conlon PJ (2017). The impact of donor and recipient weight incompatibility on renal transplant outcomes. *Int Urol Nephrol.* 2018 Mar;50(3):551-558. doi: 10.1007/s11255-017-1745-1.

98. Zhu D, McCague K, Lin W, Rong R, Xu M, Chan L, Zhu T (2018). Outcome of Kidney Transplantation From Donor After Cardiac Death: Reanalysis of the US Mycophenolic Renal Transplant Registry. *Transplant Proc.* 2018 Jun;50(5):1258-1263. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.01.051.
99. Zorn KS, Littbarski S, Schwager Y, Kaltenborn A, Beneke J, Gwiasda J, Becker T, Braun F, Reichert B, Klempnauer J, Schrem H (2018). Development and validation of a prognostic model for kidney function 1 year after combined pancreas and kidney transplantation using pre-transplant donor and recipient variables. *Langenbecks Arch Surg.* 2018 Nov;403(7):837-849. doi: 10.1007/s00423-018-1712-z.