

Diplomarbeit

**Entwicklung und externe Validierung eines
prognostischen Modells zur Vorhersage der
Nierenfunktion 1 Jahr nach Nierentransplantation
anhand präoperativer Empfänger*innen- und
Spender*innenvariablen
- eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Anna Gruber

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie-
Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie**

unter der Anleitung von:

Ass. - Prof. Dr. med. habil Hans-Michael Hau

Univ. FA Dr. med. Derar Jaradat

Graz, 28. April 2026

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 28. April 2026

Anna Gruber eh.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei all den Menschen bedanken, die mich tatkräftig unterstützt haben, dass die vorliegende Arbeit erfolgreich vollendet wird.

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Familie (Mama, Papa, Teresa) für Ihr Verständnis und emotionale Unterstützung über die gesamte Studienzeit bedanken. Sie haben immer an mich geglaubt und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Markus, der mich während dieser Zeit mit Verständnis und liebevoller Unterstützung begleitet hat. Danke für deine aufmunternden Worte in herausfordernden Momenten, für dein offenes Ohr in allen Belangen und dafür, dass du immer an mich geglaubt hast.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Philipp Sorgo ohne seine Motivation, Expertise und tatkräftige Unterstützung zu jeder Uhrzeit, diese Arbeit nicht vollendet werden hätte können.

Weiters möchte ich mich bei meinen Betreuen Ass. - Prof. Dr. med. habil. Hans-Michael Hau und Univ. FA Dr. med. Derar Jaradat bedanken, dass sie mir die Möglichkeit gaben, in die Welt der Transplantationschirurgie einzutauchen. Besonders bedanken möchte ich mich bei Univ. FA Dr. med. Derar Jaradat, der keine Mühen gescheut hat, mich während der gesamten Entstehung dieser Arbeit fachlich kompetent zu begleiten.

Großen Dank gilt auch an die statistische Betreuung durch Herrn Schwantzer, Oberrat Mag. Rer.nat und Frau Riedl, Sen. Scientist Dipl.-Ing.Dr., die mir durch ihre fachlichen Impulse und wertvollen Anregungen zur Seite standen.

Zu guter Letzt gilt mein Dank auch Paula, Veronika, Christoph und Katie die während dieser intensiven Zeit immer ein offenes Ohr hatten und mich zum Weiterschreiben ermutigt haben.

Abschließend danke ich allen, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die prätransplantäre Vorhersage der Nierenfunktion ist entscheidend, um ungünstige Spender*in-Empfänger*in-Paarungen frühzeitig zu identifizieren und ineffektive Organallokationen zu vermeiden.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die externe Validierung eines von Zwirner et al. publizierten Prognosemodells aus Hannover in einer Grazer Kohorte.

Methoden:

Es wurden retrospektiv Daten von insgesamt 846 Patient*innen, die eine postmortale Nierentransplantation in einem Zeitraum von 2003 bis 2022 in Graz erhalten haben untersucht. Die Kohorten aus Graz (n=846) und Hannover (n=1172) wurden mittels deskriptiver Statistik verglichen. Zudem wurde eine multivariable ordinal-logistische Regression berechnet, um das bereits publizierte Modell aus Hannover zu validieren. Für die Entwicklung eines Prognosemodells für die Grazer Kohorte wurde eine Rekalibrierung des ursprünglichen Prognosemodells aus Hannover durchgeführt.

Ergebnisse:

In der ROC-Kurvenanalyse mit den Grazer Daten war die Vorhersage für KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcomes)- Kategorien G3b (0,820), G4 (0,785) und G5 (0,751) mit einer jeweiligen AUC > 0,700 überzeugend. Die G2 und G3a Kategorien liegen mit niedrigen AUROC-Werten (0,345 vs. 0,396) unterhalb des Cutoff von 0,700.

In der ROC-Kurvenanalyse des rekalierten Modells war die Vorhersage für keine der KDIGO-Kategorien zulässig. Demnach zeigen sich in G2 und G3a ähnlich niedrige AUROC-Werte (0,420 bzw. 0,412) und in G3b, G4 und G5 ähnlich höhere AUROC-Werte (0,682, 0,659 und 0,687).

Conclusio:

Das vorliegende Prognosemodell aus Hannover ist in der untersuchten Kohorte aus Graz nur eingeschränkt klinisch anwendbar, da es ausschließlich in den höheren GFR-Kategorien (G3b, G4 und G5) eine gute Diskriminationsfähigkeit zeigte.

Der Versuch mittels Rekalibrierung ein Prognosemodell für Grazer Daten für alle GFR-Kategorien zu entwickeln, gestaltete sich frustrierend und bedarf weiterer nachfolgender Studien.

Abstract

Background:

Predicting renal function prior to transplantation is crucial for identifying unfavorable donor-recipient matches at an early stage and avoiding ineffective organ allocation. The aim of this study is to externally validate a prognostic model published by Zwirner et al. from Hanover in a cohort from Graz.

Methods:

Data from a total of 846 patients who received a postmortem kidney transplant in Graz between 2003 and 2022 were retrospectively analyzed. The cohorts from Graz (n=846) and Hanover (n=1172) were compared using descriptive statistics. In addition, a multivariate ordinal logistic regression was performed to validate the previously published model from Hanover. To develop a prognostic model for the Graz cohort, the original prognostic model from Hanover was recalibrated.

Results:

In the ROC curve analysis using the Graz data, the predictive performance for KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) categories G3b (0.820), G4 (0.785), and G5 (0.751) was convincing, with respective AUC values > 0.700. The G2 and G3a categories, with low AUROC values (0.345 vs. 0.396), fall below the cutoff of 0.700. In the ROC curve analysis of the recalibrated model, the prediction was not valid for any of the KDIGO categories. Accordingly, G2 and G3a show similarly low AUROC values (0.420 and 0.412, respectively), while G3b, G4, and G5 show similarly higher AUROC values (0.682, 0.659, and 0.687).

Conclusion:

The present prognostic model from Hanover has limited clinical applicability in the examined cohort from Graz, as it demonstrated good discriminatory power exclusively in the higher GFR categories (G3b, G4, and G5). The attempt to develop a prognostic model for Graz data across all GFR categories through recalibration proved frustrating and requires further follow-up studies.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>II</i>
<i>Danksagung</i>	<i>III</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>IV</i>
<i>Abstract</i>	<i>V</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>VI</i>
<i>Abkürzungen</i>	<i>1</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>2</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>3</i>
<i>Formelverzeichnis</i>	<i>5</i>
1 Einleitung	6
1.1 Beurteilung der Niereninsuffizienz.....	6
1.2 Ursache und Risikofaktoren der chronischen Nierenerkrankung.....	8
1.3 Therapie und Prognose der chronischen Nierenerkrankung.....	9
1.4 Indikationen zur Nierentransplantation.....	10
1.5 Was ist Eurotransplant?.....	12
1.6 Organallokation Eurotransplant	13
1.7 Gesetzliche Rahmenbedingungen der Organtransplantation und Arten der Nierenspende	
14	
1.8 Ablauf einer Nierentransplantation	16
1.9 Fragestellung der Arbeit	17
2 Patient*innen und Methoden	19
2.1 Zielsetzung	19
2.2 Setting.....	19
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.4 Ethische Aspekte	21

2.5	Definition relevanter Variablen	21
2.6	Deskriptive Statistik	22
2.6.1	Vergleich der Kohorten aus Graz und aus Hannover	22
2.7	Inferenzstatistik.....	22
2.7.1	Externe Validierung des Prognosemodells für die Transplantatfunktion 1 Jahr nach Nierentransplantation.....	22
2.7.2	Studiendesign des Prognosemodells aus Hannover	22
2.7.3	Anwendung des Originalprognosemodells aus Hannover	24
2.7.4	Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover.....	24
2.8	Studienendpunkt.....	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Deskriptive Statistik	26
3.1.1	Kontinuierliche Empfänger*innen-, Spender*innen- und Transplantationsvariablen	26
3.1.2	Binäre Transplantationsvariablen	29
3.2	Ergebnisse der Validierung des Originalprognosemodells unter Anwendung mit Grazer Daten 31	
3.2.1	ROC-Kurve nach Zwirner et al. mit den Grazer Daten	34
3.3	Ergebnisse der Validierung nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover ...	36
3.3.1	Univariable lineare Regression nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover	36
3.3.2	Multivariable lineare Regression nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover	37
3.3.3	Multivariable ordinal-logistische Regression nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover.....	41
3.3.4	ROC-Kurve nach Rekalibrierung des Prognosemodells mit den Grazer Daten	44
4	Diskussion	46
4.1	Hauptergebnisse dieser Arbeit.....	46
4.1.1	Kohortenvergleich von Graz und Hannover.....	46
4.1.2	Ergebnisse der Validierung des Originalprognosemodells unter Anwendung mit Grazer Daten .	51
4.1.3	Ergebnisse der Validierung nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover	55
4.2	Klinische Relevanz	58
4.3	Vergleich mit anderen Prognosemodellen	59
4.4	Limitationen	61
5	Conclusio.....	63

6	<i>Literaturverzeichnis</i>	64
7	<i>Appendix</i>	77
7.1	Ethikvotum	77

Abkürzungen

AUROC	Area Under the Receiver-Operating-Characteristic- Curve
BMI	Body Mass Index
CIT	Cold Ischemic Time (Kalte Ischämiezeit)
CKD	Chronic Kidney Disease
DBD	Donation After Brain Death (Spende nach Hirntod)
DCD	Donation After Cardiac Death (Spende nach Herztod)
DGF	Delayed Graft Function (verzögerte Transplantatfunktion)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECD	Extended Criteria Donor
eGFR	estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EK	Ethikkommission
ET	Eurotransplant
HLA	Human Leucocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
KASI	Kidney Allograft Survival Index
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDRI/KDPI	Kidney Donor Risk Index/Kidney Donor Profile Index
KTOP	Kidney Transplantation Outcome Predictions
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mGFR	measured GFR (gemessene glomeruläre Filtrationsrate)
MHC	Major Histocompatibility Complex
NTx	Nierentransplantation
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone-System
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
TRIPOD	Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis
x	Multiplikation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fluss der Patient*innen aus Graz durch die Studie unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien.	20
Abbildung 2: Vorhersagefähigkeit des finalen multivariablen ordinal-logistischen Regressionsmodel ohne Rekalibrierung mit der Grazer Kohorte für die GFR-Kategorien 1 Jahr nach NTX, beschrieben durch die ROC-Kurve. GFR- Kategorien G3b, G4 und G5 zeigen AUROC >0,700. G1 wird als Referenz verwendet. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve).....	35
Abbildung 3: Vorhersagefähigkeit des finalen multivariablen ordinal-logistischen Regressionsmodel mit Rekalibrierung mit der Grazer Kohorte für die GFR-Kategorien 1 Jahr nach NTX, beschrieben durch die ROC-Kurve. Keine GFR-Kategorie zeigt AUROC >0,700. G1 wird als Referenz verwendet. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve)	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognoseabschätzung der CKD nach KDIGO Kategorien: Grün: falls keine anderen Marker eine Nierenerkrankung vorliegen, besteht keine CKD; Gelb: CKD mit mäßigem Risiko; Orange: CKD mit hohem Risiko; Rot: CKD mit sehr hohem Risiko (Abkürzungen: NF= Nierenfunktion) (2)	7
Tabelle 2: Kohortenvergleich der kontinuierlichen Empfänger*innen-, Spender*innen- und Transplantations-Variablen. (Abkürzungen: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung).....	28
Tabelle 3: Kohortenvergleich der binären Prä-Transplantations- Variablen. (Abkürzungen: n=absolute Häufigkeit, %= relative Häufigkeit).....	29
Tabelle 4: GFR-Kategorien von G1 bis G5 nach KDIGO der Grazer Kohorte 1 Jahr nach NTx.....	30
Tabelle 5: Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden fett hervorgehoben. (Abkürzungen: β = Regressionskoeffizient).....	31
Tabelle 6: Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx. Parameterschätzer der GFR-Kategorien mit der jeweiligen Schwelle Θ zum Einsetzen in die vorhergesagte kumulative Wahrscheinlichkeit der GFR-Kategorien.....	32
Tabelle 7: GFR-Kategorien (G1 bis G5) mit den AUROC Ergebnissen. G1 wird als Referenz verwendet mit einer normalen Nierenfunktion von $\geq 90\text{ml/min/1,73m}^2$. Eine AUROC >0,700 (G3b, G4, G5) zeigt mit hinreichender Sensitivität und Spezifität die Gültigkeit des Prognosemodells. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve).....	35
Tabelle 8: Univariable lineare Regression mit Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx. (Anmerkung: β =Regressionskoeffizient, R^2 = Varianz, signifikante p-Werte: <0,050).....	39
Tabelle 9: Multivariable lineare Regression (Modell 1-3) mit Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx. (Anmerkung: β =Regressionskoeffizient, R^2 = Varianz, signifikante p-Werte: <0,050 wurden fett markiert. Durchgestrichene Variablen wurden aufgrund der fehlenden Signifikanz aus dem Grazer Modell entfernt.).....	40

Tabelle 10: Multivariable ordinal-logistische Regression der Grazer Kohorte mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover. Im Vergleich, die aus Hannover stammenden Daten aus der Arbeit von Zwirner et al. Signifikante p-Werte ($<0,050$) wurden **fett** hervorgehoben. Fehlende Daten wurden mit - gekennzeichnet. (Abkürzungen: β = Regressionskoeffizient).....41

Tabelle 11: Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover mit der Grazer Kohorte. Im Vergleich, die aus Hannover stammenden Daten aus der Arbeit von Zwirner et al. Parameterschätzer der GFR-Kategorien mit der jeweiligen Schwelle Θ zum Einsetzen in die vorhergesagte kumulative Wahrscheinlichkeit der GFR-Kategorien.....42

Tabelle 12: GFR-Kategorien (G1 bis G5) mit den AUROC Ergebnissen. G1 wird als Referenz verwendet mit einer normalen Nierenfunktion von $\geq 90\text{ml/min/1,73m}^2$. Eine AUROC $>0,700$ zeigt mit hinreichender Sensitivität und Spezifität die Gültigkeit des Prognosemodells. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve)45

Formelverzeichnis

Formel 1: eGFR nach MDRD (25), x bedeutet Multiplikation.....	21
Formel 2: Linear Logit aus der Arbeit von Zwirner et al. (24).....	23
Formel 3: Vorhersage der kumulativen Wahrscheinlichkeit (nach Formel 2) für die GFR Kategorien G1 bis G5 von Zwirner et al.	23
Formel 4: Linear Logit des Originalmodells mit den Regressionskoeffizienten der Grazer Daten	33
Formel 5: Vorhersage der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die GFR Kategorien G1 bis G5 mithilfe des Originalprognosemodells mit Grazer Daten.	33
Formel 6: eGFR nach 1 Jahr NTx.....	38
Formel 7: Linear Logit mit den Regressionskoeffizienten nach Rekalibrierung des Prognosemodells mit den Grazer Daten.....	43
Formel 8: Vorhersage der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die GFR Kategorien G1 bis G5 mit dem Prognosemodell nach Rekalibrierung mit Grazer Daten.....	43

1 Einleitung

1.1 Beurteilung der Niereninsuffizienz

Als chronische Nierenerkrankung (CKD) wird in den internationalen Leitlinien der Zustand einer verminderten Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von $<60\text{mL/min/1,73 m}^2$ oder auch pathologische Veränderungen von spezifischen Markern, die für eine Nierenschädigung (wie ein pathologisches Urinsediment oder Histologie) sprechen,

oder beides, für mindestens 3 Monate beschrieben (1).

Die Stadieneinteilung einer chronischen Nierenerkrankung nach KDIGO (= Kidney Disease Improving Global Outcome) lässt sich anhand der errechneten GFR und der vorhandenen Albuminurie erheben (2).

Eine Methode für die Feststellung der glomerulären Filtrationsrate ist die Bestimmung der Clearance von Inulin oder Kreatinin. Da Inulin frei filtriert, weder resorbiert noch sezerniert wird und Kreatinin sich ähnlich verhält kann nach einer 24- Stunden Urinsammlung auf die mGFR rückgeschlossen werden. Eine zeitsparendere und für den Klinikalltag gebräuchliche Variante die eGFR zu bestimmen ist anhand der Chronic- Kidney- Disease- Epidemiology- Collaboration -Formel (CKD-EPI), die zahlreichen Variablen wie das Serumkreatinin, das Alter, das Geschlecht und die Ethnizität miteinschließt (Tabelle 1). Von Nachteil ist, dass der Serumkreatininspiegel vom Muskelstoffwechsel abhängig ist, sodass eine erhöhte Muskelmasse eine Erhöhung des Serumkreatinins und der Kreatininausscheidung zur Folge hat, wodurch von einer falsch niedrigen eGFR ausgegangen werden kann und ein Anstieg des Kreatinins im Blut, erst ab einer Reduktion der GFR um 50% beobachtet werden kann. Die Albuminurie wird mittels des Albumin- Kreatinin- Quotienten in mg/g mittels Spontanurin oder Sammelurin bestimmt (1,3).

Tabelle 1: Prognoseabschätzung der CKD nach KDIGO Kategorien: **Grün:** falls keine anderen Marker eine Nierenerkrankung vorliegen, besteht keine CKD; **Gelb:** CKD mit mäßigem Risiko; **Orange:** CKD mit hohem Risiko; **Rot:** CKD mit sehr hohem Risiko (Abkürzungen: NF= Nierenfunktion) (2)

GFR-Kategorien (ml/min/1,73 m ²)			Albuminurie- Kategorien (bezogen auf Kreatinin im Urin)		
			A1	A2	A3
			Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Stark erhöht
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal oder erhöhte Nierenfunktion	≥90		
	G2	Leicht verminderte Nierenfunktion	60-89		
	G3a	Leicht bis mäßig verminderte NF	45-59		
	G3b	Mäßig bis stark verminderte NF	30-44		
	G4	Stark verminderte NF	15-29		
	G5	Nierenversagen (= terminale Niereninsuffizienz)	<15		

Ein G5 Stadium nach KDIGO bedeutet demnach, dass die GFR weniger als 15 ml/min/1,73m² beträgt und der/die Erkrankte an einem terminalen Nierenversagen leidet und ein Überleben ohne Nierenersatztherapien, wie einer Dialyse oder einer Nierentransplantation, nicht möglich ist (1).

Viele Patient*innen sind zu Beginn der chronischen Nierenerkrankung (CKD) asymptomatisch und erfahren erst durch Routineuntersuchungen von ihrer

Erkrankung. Typisch für eine chronische Nierenerkrankung ist die Urämie, welche eine Intoxikation durch eine Ansammlung von harnpflichtiger Substanzen im Blut ist, die von Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und Kopfschmerzen, bis hin zur Hämolyse, Enzephalopathien oder Polyneuropathien reicht. Eine weitere Folge der CKD ist die Überwässerung des Körpers, sodass es durch die verstärkte NaCl Retention und Renin- Angiotensin- Aldosteron Aktivierung zur Hypertonie und peripheren Ödemen, aber auch Lungenödemen kommen kann.

Eine Spätfolge ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, der durch den Mangel an Calcitriol eine Hypokalzämie und Hyperphosphatämie hervorruft und zur renalen Osteopathie führt (1).

1.2 Ursache und Risikofaktoren der chronischen Nierenerkrankung

Es gibt mehrerer Wege, die zu einer chronischen Nierenerkrankung führen:

Aufgrund des Verlusts von Nephronen durch Risikofaktoren kommt es bei den restlichen Nephronen zu einem kompensatorisch erhöhten glomerulären Filtrationsdruck, der wiederum eine Hypertrophie auslöst. Dadurch kommt es zur Ablösung von Podozyten von der glomerulären Basalmembran und zur Störung des glomerulären Filters. Die fokal-segmentale Glomerulosklerose äußert sich im Rahmen des nephrotischen Syndroms mit einer massiven Proteinurie, Hyperlipoproteinämie und peripheren Ödemen. Die Nephron Atrophie führt bei den hinterbliebenen Nephronen wiederum zu einer erhöhten GFR und einer weiteren Schädigung, sodass ein Teufelskreis daraus entsteht.

Auch Angiotensin II, als Teil des RAAS-Systems führt zur Vasokonstriktion des Vas efferens des Nephrons und sorgt über Aldosteron für die NaCl Rückresorption, das wieder den Blutdruck und den Filtrationsdruck steigern lässt. Angiotensin II führt zur strukturellen Remodulierung des Glomerulus und verstärkt so die Proteinurie.

Schließlich führt der Nephronenverlust durch die Sekretion von proinflammatorischer Mediatoren zur interstitiellen Fibrose, die wiederum zu einer renalen Ischämie führt (4).

Letztendlich kommt es aufgrund von einer Glomerulonephritis oder tubulo-interstitiellen Nierenerkrankung zu einer chronischen Niereninsuffizienz.

Einer der größten Risikofaktoren für eine chronische Nierenerkrankung ist Diabetes Mellitus: Die Hyperglykämie treibt die durch den SGLT2 (Sodium- Glucose Cotransporter 2) vermittelte Rückresorption von Natrium im proximalen Tubulus an, das wiederum RAAS aktiviert und die GFR initial steigt, anschließend aber rapide abfällt und zu einer progredienten Niereninsuffizienz führt (4).

Die genetische Komponente spielt auch einen wichtigen Teil in der Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung: so sind 20% der frühzeitigen CKDs, die vor dem 25. Lebensjahr auftreten auf monogenetische Ursachen (wie die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung) zurückzuführen (5).

Weitere Risikofaktoren sind kongenitale Abnormalitäten des Urogenitaltraktes, ein schlecht eingestellter Bluthochdruck, Adipositas und auch eine chronische Verwendung von Nephrotoxinen, wie Chemotherapeutika, Protonen-Pumpen-Inhibitoren oder NSARs. Virale und bakterielle Infektionen, sowie chronische Entzündungen, wie HIV, Hepatitis, Malaria oder Autoimmunerkrankungen können auch zur chronischen Nierenerkrankung führen (4).

1.3 Therapie und Prognose der chronischen Nierenerkrankung

Allgemein sollte bei der Therapie einer chronischen Nierenerkrankung immer daran gedacht werden, Risikofaktoren, wie sie im Kapitel 1.2 genannt werden zu reduzieren. Nikotinkarenz, ein gut eingestellter HbA1c bei Diabetes mellitus, Blutdruck sowie Statingabe gegen Hyperlipidämie zur Senkung des Arterioskleroserisikos, dienen als progressionsverzögernde Maßnahmen. Speziellen Komplikationen der CKD, wie die renale Anämie kann mit Erythropoetin Gabe entgegengesteuert werden. Auch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus kann mittels diätischer Phosphatrestriktion, Calciumacetat als Phosphatbinder, Cinacalcet als Calcimimetikum und mit einer Calcitriol-Substitution effektiv kontrolliert werden (4). Im Terminalstadium der chronischen Nierenerkrankung können sich

zur Überbrückung bis zur Verfügbarkeit einer Spenderniere Nierenersatzverfahren, wie die Hämo- oder Peritonealdialyse als lebensrettend weisen. KDIGO empfiehlt den Start der Dialyse bei Zeichen eines Nierenversagens, wie neurologische oder kardiale Beschwerden ausgelöst durch die Urämie oder die Unfähigkeit den Blutdruck zu regulieren, was meistens mit einer GFR zwischen 5-10 mL/min/1,73

m² einhergeht. Eine präemptive Nierenlebenspende, das heißt noch vor dem Beginn der Dialyse, sollte mit einer GFR < 15-20 mL/min/1,73 m² oder wenn das Risiko für Nierenversagen innerhalb von 2 Jahren >40 % ist, in Erwägung gezogen werden (2,4).

Mithilfe des extrakorporalen Verfahrens der Hämodialyse können unter einem Konzentrationsgefälle über eine semipermeable Membran Stoffe durch Diffusion ausgetauscht werden. Die bevorzugte Variante ist das Anlegen einer arterio-venösen Fistel, wobei A. radialis und V. cephalica anastomosiert und als Cimino Shunt bezeichnet werden. Weiters kann ein synthetisches graft am Unterarm oder ein zentral venöser Katheter zur Verwendung kommen. Die Peritonealdialyse als intrakorporales Dialyseverfahren, nutzt das Peritoneum als semipermeable Membran um niedermolekulare urämische Stoffe aus dem Blut zu eliminieren (6).

Letztendlich ist aber die Nierentransplantation einer Dauerdialysetherapie hinsichtlich Mortalität und Lebensqualität überlegen. So wird in der Survivalanalyse der European Renal Association (ERA) ersichtlich, dass Patient*innen deutlich von einer Nierentransplantation profitieren: Die 1-, 2- und 5-Jahres- Überlebensraten nach Adjustierung relevanter Kriterien wie dem Alter, Geschlecht und primärerer Nierenerkrankung liegt bei Patient*innen nach Dialysestart bei 86,2%, 75,9% und 46,6%. Dem gegenüber stehen die 1-, 2- und 5-Jahres- Überlebensraten nach postmortaler Nierentransplantation mit 98,0%, 96,9% und 92,1%. Demnach verdoppelt sich die 5-Jahres Überlebensrate mithilfe einer Nierentransplantation nach Verstorbenenenspende (6). Aber auch die Lebensqualität wird durch eine Nierentransplantation im Vergleich zur Dialyse signifikant gesteigert. Insbesondere durch eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit und Mobilität, sowie einer geringeren psychischen Belastung einhergehend mit einem größeren Gefühl der Unabhängigkeit durch die fehlende Verpflichtung der Dialysebehandlungen, überwiegen die Vorteile einer Nierentransplantation (7).

1.4 Indikationen zur Nierentransplantation

In Deutschland waren die häufigsten Indikationen für eine Nierentransplantation im Jahre 2023 zystische Nierenkrankheit, chronisch nephritisches Syndrom, chronische Nierenkrankheit, Diabetes Mellitus Typ-1, hypertensive Nierenkrankheit und nephrotisches Syndrom (8). Die KDIGO Clinical Practice Guideline on the

Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation empfiehlt allen Patient*innen unabhängig ihres sozioökonomischen Status, Ethnizität oder Geschlechts mit einer chronischen Nierenerkrankung, die sich im Stadium G4- G5 (mit einer $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) befinden und bei denen ein terminales Nierenversagen erwartet wird und keine Kontraindikationen gegeben sind, eine Nierentransplantation. Dieses Patientengut sollte idealerweise 6 bis 12 Monate vor dem Dialysestart zur Evaluierung einer möglichen Nierentransplantation benachrichtigt werden, um die Möglichkeit einer präemptiven Spende auszunutzen. Eine solche Transplantation vor dem Dialysestart sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die eGFR entweder $< 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ liegt oder auch schon früher, wenn Symptome vorhanden sind (8).

Nach KDIGO zählen zu den absoluten Kontraindikationen: (8)

- das Multiple Myelom und Leicht- oder Schwerketten- Speicherkrankheiten bis sich Patient*innen einer kurativen Therapie unterziehen und sich in Remission befinden
- Amyloidose mit signifikanter extrarenaler Beteiligung
- dekompenzierte Leberzirrhose
- schwere irreversible obstruktive oder restriktive Lungenerkrankungen
- schwere und symptomatische Herzerkrankungen, die von einem/r Facharzt/-ärztin der Kardiologie als Ausschluss einer Transplantation angesehen werden
- progressive zentrale neurodegenerative Erkrankungen.

Im Jahresbericht für Organspende und Transplantation in Deutschland von 2023 stellt das Malignom mit 56% der Fälle die häufigste medizinische Kontraindikation dar. 20% nehmen andere Ursachen ein, wie etwa eine disseminierte Enzephalitis, Typ-2-Diabetes mellitus mit Nephropathie oder HIV-Krankheiten mit bakterieller Infektion. Die Minderheit der chronisch Nierenerkrankten haben mit 13% als Kontraindikation eine schwere Organ-Dysfunktion oder mit 11% eine Sepsis. 2022 betrug der Anteil an Kontraindikation aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion 12%, während 2023 nur ein Fall gegen eine Organspende gesprochen hat (9).

Zu den relativen Kontraindikationen, die vor einer möglichen Transplantation abgeklärt werden müssen, zählen: (8)

- eine instabile psychiatrische Störung oder ein bestehender Substanzmissbrauch, der die Entscheidungsfindung beeinflusst oder den/die Transplantatempfänger*in einem inakzeptablen Risiko aussetzt
- ein anhaltendes, gesundheitsschädigendes und nicht adhärentes Verhalten trotz Aufklärung und Beratung
- eine aktive, nicht behandelbare Infektion (ausgenommen einer Hepatitis C-Virus Infektion)
- ein aktiver, maligner Tumor außer niedrig gradige Tumore (wie ein Prostatakarzinom Gleason Score ≤ 6 , oder ein zufällig entdeckter Nierentumor mit einem maximalen Durchmesser von $\leq 1\text{cm}$)
- aktive, symptomatische Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen oder Herzklappeninsuffizienz, die nicht von einem/einer Kardiologen/Kardiologin abgeklärt wurden
- eine aktive symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit oder vergangener Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke
- Gastrointestinale Erkrankungen, wie Divertikulitis, peptischer Ulkus, akute Pankreatitis, Cholezystitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, akute Hepatitis
- ein schwerer Hyperparathyreoidismus.

1.5 Was ist Eurotransplant?

Eurotransplant ist eine internationale gemeinnützige Vereinigung mit Sitz in Leiden (Niederlande), die als Ansprechpartner zwischen den Spenderkliniken und Transplantationszentren fungiert. 1967 von Professor Jon J. van Rood gegründet, besteht das Eurotransplant- Netzwerk heute aus acht Ländern: Niederlande, Belgien, Luxemburg, Deutschland, Kroatien, Slowenien, Ungarn und Österreich. Das Ziel von Eurotransplant ist die faire Vermittlung von Organen, durch die Qualitätssicherung bei Organspende und -transplantation und Führung von Wartelistenregistern. 139 Millionen Menschen leben in der ET Region, dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Patient*innen, die unter high urgency (HU) gelistet sind oder seltene HLA- Merkmale aufweisen ein Organ zu erhalten.

Bis Mitte der 1960-Jahre haben Transplantationschirurgen Nieren von Spender*innen und Empfänger*innen nur mithilfe der Blutgruppe gematcht. Der ET

Gründer Prof. Jon J. van Rood entdeckte die Wichtigkeit von übereinstimmenden spezielle Gewebemerkmale, den HLA (Human Leucocyte Antigen) für ein besseres Graft und Empfänger*in Überleben. Da die Wahrscheinlichkeit für eine Übereinstimmung der HLA-Merkmale umso größer ist, je größer das Patient*innenkollektiv ist, hat van Rood ein zentrales Register mit Eurotransplant erschaffen, mithilfe dessen, ein/eine Empfänger/Empfängerin ermittelt wird. Anschließend wird das Transplantationszentrum informiert, welches den/die Patient/Patientin einberuft und zeitgleich das chirurgische Entnahmeteam mit der Explantation des Organs starten kann. Der ganze Prozess von der Organentnahme bis zur Implantation muss so schnell wie möglich ablaufen, da das Zeitfenster, indem das Organ außerhalb des Körpers vital bleibt gering ist (10,11). Diese kalte Ischämiezeit (CIT) beginnt ab dem Zeitpunkt der kalten Perfusion des Organs und dauert bis zur Entnahme des Organs vom Eis, um transplantiert zu werden (12). Die CIT ist organspezifisch und in der internationalen Literatur werden keine einheitlichen Richtwerte angegeben, jedoch gibt es eine klare Empfehlung die CIT so kurz wie möglich zu halten, um eine verzögerte Organfunktion zu vermeiden (13). 2020 wurde von Valero-Masa et al. gezeigt, dass eine CIT des Herzens über 4 Stunden, sowohl die 1- Monats- Mortalität, von 9 auf 19%, als auch die 1-Jahres Mortalität von 16% auf 28 % steigen lässt, weshalb die CIT <4 Stunden liegen sollte (14). Die Leber toleriert eine kalte Ischämiezeit von 8 bis 10 Stunden (12). Das Organ mit der längsten kalten Ischämiezeit ist die Niere: Demnach sollen <20 Stunden optimal sein, um eine verzögerte Transplantatfunktion zu verhindern (15).

1.6 Organallokation Eurotransplant

In Österreich betrug die mittlere Wartelistenverweildauer für den Zeitraum von 01. Jänner 2018 bis 31.12.2023 für eine Nierentransplantation nach Verstorbenenenspende, gezählt ab dem ersten Tag der Dialyse bis zur Transplantation 38,4 Monate, also **3,2 Jahre**. Von den 2629 Patient*innen in diesem Zeitraum sind 60% mit einem Transplantat versorgt worden, während 4% auf der Warteliste gestorben sind (16).

In Deutschland betrug die mediane Wartezeit auf ein postmortales Spenderorgan gezählt seit Beginn der Nierenersatztherapie bis zur Nierentransplantation im Zeitraum von 01.02.2019 bis 31.01.2021 **8,9 Jahre**, wobei sich deutliche Unterschiede in der Wartezeit zwischen den einzelnen Regionen der Deutschen

Stiftung Organtransplantation (DSO) abzeichnen. In den sieben DSO-Regionen fällt auf, dass man in der Region Nord 9,7 Jahre auf ein geeignetes Spenderorgan warten muss, während man in der Region Mitte nach 8,0 Jahren nierentransplantiert wird. Dies ist der Allokationsregelung geschuldet, wonach die CIT zwischen Organentnahme und Transplantation möglichst kurz gehalten werden soll und die regionale Allokation höher priorisiert wird (17). Anhand dieses Beispiels wird deutlich wie wichtig, klar definierte Allokationsregeln sind: Eurotransplant verwendet ein Punktevergabesystem, indem nach Eingabe gewisser Donorvariablen (Blutgruppe, Alter, BMI, HLA etc.) für die Dringlichkeit (High Urgency), den Immunisierungsstatus (highly immunized), die HLA- Mismatch- Wahrscheinlichkeit (wobei Patienten*innen mit dem besten HLA- Match als 000-MM bezeichnet werden und nochmals am weitesten oben gelistet werden), die Wartezeit auf der Warteliste, den Distanz-Faktor zwischen Spender*in- und Transplantcenter und den Faktor für die nationale Balance der Organentnahmen und Organtransplantation zwischen den Mitgliedsstaaten, Punkte vergeben werden. Postmortal gespendete Nieren, deren Spender*in <65 Jahre war, werden über das Standardallokationsverfahren ETKAS (Eurotransplant Kidney Allocation System) zugeteilt. Für Empfänger*innen ≥ 65 Jahren geschieht die Organallokation über das europäische Seniorenprogramm (ESP), bei dem nur Empfänger*innen ≥ 65 Jahren das Organ erhalten. Transplantierbare Organe werden nach dem entsprechenden Wartelistenstatus durch die Punktevergabe unter Einhaltung der ABO-Kompatibilität dem jeweiligen Transplantationszentrum angeboten (18).

1.7 Gesetzliche Rahmenbedingungen der Organtransplantation und Arten der Nierenspende

Im Zuge einer Nierentransplantation spricht man auch von einer hirntoten DBD (Donation after Brain Death) oder DCD (Donation after Circulatory Death) Spende. Der Unterschied liegt bei der DCD Spende am anhaltendem Kreislaufstillstand, der vor dem Hirntod eintritt. Bei der DBD wird der Hirntod noch bei erhaltenem Kreislauf festgestellt. Zur Durchführung der Hirntoddiagnostik ist ein Facharzt/ Fachärztin, der/die über Erfahrung in der klinischen Beurteilung von Patient*innen mit schwerer Hirnschädigung verfügen, befugt. Die Untersuchung setzt sich aus drei Teilen zusammen: Eine klinisch-neurologische Untersuchung, bei der das Koma mithilfe

der GCS festgestellt und das Fehlen sämtlicher Hirnstammreflexe und der schlaffen Tetraplegie überprüft, sowie ein Apnoetest durchgeführt wird. Danach folgt eine ergänzende Untersuchung, wie ein EEG oder eine CTA, um den zerebralen Kreislaufstillstand nachzuweisen. Als dritten Teil der Hirntoddiagnostik muss zum Nachweis der Irreversibilität nochmals eine zweite klinisch- neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei der DCD-Spende erfolgt die Hirntoddiagnostik nach dem nicht mit dem Überleben der Patientin/ des Patienten vereinbaren anhaltenden Kreislaufstillstand, der mit Hilfe einer invasiven Blutdruckmessung oder Echokardiographie festgestellt wird. Eine „hands- off“ Beobachtungszeit von zehn Minuten muss eingehalten werden und anschließend wird der Funktionsausfall des Gehirns mittels gleicher klinisch- neurologischen Untersuchung wie bei der DBD überprüft (19).

Die gesetzliche Lage in Österreich wird im Organtransplantationsgesetz §5 Absatz 1 festgehalten, sodass die sogenannte Widerspruchsregelung gilt. Demnach ist jede Person, die in Österreich stirbt, als potenzielle/r Organspender*in zulässig, außer der/die Verstorbene hat zu Lebzeiten eine postmortale Organentnahme explizit abgelehnt und dies in schriftlicher/mündlicher Willensbekundung oder mittels Eintragung ins Widerspruchsregister dargelegt (20).

Im Gegensatz dazu gilt in Deutschland die Entscheidungslösung, demnach eine Organspende nur dann möglich ist, wenn der/ die mögliche Organspender*in zu Lebzeiten eingewilligt hat oder sein nächster Angehöriger zugestimmt hat (vgl. §3 Absatz 1, Satz 1 deutsches TPG). Der Unterschied zur erweiterten Zustimmungslösung, die mit 16. Jänner 2020 vom Deutschen Bundestag verabschiedet wurde, besteht in der intensiven Auseinandersetzung mit der Thematik und der regelmäßigen Erfragung, sowie der Möglichkeit sich in ein Online Register eintragen zu lassen. Dadurch sollen Bürger*innen besser um die Möglichkeit der Organspende aufgeklärt werden und die Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende gestärkt werden, um ein besseres Bewusstsein zu schaffen (21).

Ein weiterer Unterschied bei Transplantationen in Deutschland und Österreich besteht darin, dass DCD-Spenden in Deutschland nicht erlaubt sind. Das deutsche Transplantationsgesetz erkennt ausschließlich den Hirntod als Todeskriterium für die Organspende an, weshalb DCD-Programme, trotz der Etablierung in Österreich, nicht umgesetzt wurden.(22)

1.8 Ablauf einer Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation wird in zwei Teile, nämlich dem Back Table und der eigentlichen Implantation eingeteilt. Nach Suthanthiran et al. sollten eine Nierentransplantation wie folgt aussehen: Es werden die Schritte einer Transplantation einer linken Niere in die rechte Fossa iliaca beschrieben.

Zuallererst wird im Zuge des Back Table das Spenderorgan auf die Implantation vorbereitet. Dabei werden die anatomischen Strukturen (Freilegung der Niere aus dem perirenal Fettgewebe, Darstellung der hiliären Strukturen mit A./V. renalis und Ureter) freigelegt. Die Nierenarterie und Nierenvene werden auf ihre Länge und Wandqualität untersucht. Zudem werden kleine Nebengefäße identifiziert und legiert. Danach wird die gesamte Ureterstrecke präpariert und mittels Spülung auf Dichtheit überprüft. Die auf Eis gekühlte Niere wird weiter gekühlt und regelmäßig mit Perfusionslösung gespült, um die organische Integrität und Durchblutungseignung sicherzustellen.

Nun ist die Niere bereit zur Implantation in den Empfänger: Zuerst folgt ein Hautschnitt in Hockeyschlägerform im rechten Unterbauch. Danach werden die Haut (Subcutis) und die Bauchwandschichten (schräge Bauchmuskulatur mit Faszie) durchtrennt. Das Retroperitoneum und anschließend die Iliaca-Gefäße werden dargestellt. Wichtig ist ein Ausschluss arteriosklerotischer Veränderungen im Bereich der Arteria iliaca communis und externa. Die V. iliaca communis wird dargestellt. Die V. renalis wird gekürzt, und das Aortenpatch der Spenderarterie wird präpariert. Nun erfolgen die vaskulären Anastomosen: Die V. iliaca communis wird mit der V. renalis sin. des Donors End-zu-Seit- anastomosiert. Im Anschluss wird die A. iliaca communis mit dem Aortenpatch der A. renalis sin. des Donors anastomosiert. Danach werden alle Klemmen entfernt und die Anastomose wird auf ihre Perfusion und Durchblutung kontrolliert. Die Niere sollte sich rosig verfärben, was auf eine gute Durchblutung hindeutet. Zeitgleich soll ein Puls am Nierenhilus und in der Peripherie getastet werden. Es wird eine Redon Drainage in der Nierenloge angelegt, bevor die Niere zurück in die Fossa iliaca dexter kommt. Nun erfolgt die Ureteranastomose. Dabei wird der Ureter antirefluxiv nach Lich Gregoir unter Einlage einer J-J Ureterschleife mit der Blasenschleimhaut des Blasendachs anastomosiert. Danach werden noch vorhandene Blutungen gestillt, eine Redon Drainage subcutan angelegt und die Bauchwand mit Haut verschlossen.

In der postoperativen Phase wird kontinuierlich die Perfusion mittels Ultraschalles, die Diurese, Elektrolyte- und Kreatininwerte kontrolliert, um einer möglichen Abstoßungsreaktion früh entgegenzuwirken. Außerdem wird die Immunsuppression eingeleitet. (23)

1.9 Fragestellung der Arbeit

Die Vorhersage der Nierenfunktion nach Transplantation stellt einen zentralen Aspekt zur Optimierung der Organallokation und zur Verbesserung klinischer Outcomes dar. In diesen Zusammenhang wurde von Zwirner et al. ein Prognosemodell entwickelt, das auf prätransplantäre verfügbare Variablen zurückgreift und die Nierenfunktion basierend auf KDIGO-GFR-Kategorien ein Jahr nach Transplantation vorhersagt. Dieses Modell zeigt in der Originalkohorte aus Hannover eine zufriedenstellende Vorhersagegüte und identifiziert relevante Prädiktoren wie Spender*in-Alter, Spender*in-Serumkreatinin, Empfänger*in-BMI, kalte Ischämiezeit und ≥ 2 Retransplantationen. (24)

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse besteht eine wesentliche Limitation darin, dass das Modell ausschließlich auf Daten eines einzelnen Transplantationszentrums (Hannover) basiert. Die Übertragbarkeit des Prognosemodells auf ein österreichisches Zentrum mit teilweise stark abweichenden regulatorischen, demografischen, sozialen, gesundheitsökonomischen und gesundheitssystemrelevanten Voraussetzungen, wurde bislang nicht untersucht.

Konkrete Beispiele für Unterschiede in den beiden Ländern sind folgende: So wurde unter anderen in Deutschland die Organspende von verstorbenen, nicht-herzschlagenden Spendern*innen für die Transplantation im Gegensatz zu Österreich vom Gesetzgeber explizit verboten (22).

Die Wartezeit auf eine Nierentransplantation liegt in Österreich aufgrund des deutlich höheren Spenderaufkommens bei ca. 3 Jahren, während diese in Deutschland bei ca. 9 Jahren liegt mit einer daraus resultierenden signifikant längeren Dialysezeit vor einer erfolgreichen Nierentransplantation. (16,17)

Vor diesem Hintergrund ergibt sich die relevante Forschungslücke hinsichtlich der externen Validierung des Prognosemodells aus Hannover.

Daraus leitet sich die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit ab: Ist das von Zwirner et al. entwickelte Prognosemodell aus Hannover zur Vorhersage der

Nierenfunktion ein Jahr nach Transplantation auf Grazer Transplantationsfälle mit hinreichender Sensitivität und Spezifität anwendbar? Falls die klinische Anwendbarkeit nicht ausreichend gewährleistet werden kann, wird versucht ein neu kalibriertes Prognosemodell spezifisch für Grazer Patient*innen zu entwickeln.

Die Beantwortung dieser Fragestellung ist entscheidend, um die Generalisierbarkeit des Modells zu beurteilen und dessen potenziellen Nutzen in Österreich für die Organallokation zu evaluieren.

2 Patient*innen und Methoden

2.1 Zielsetzung

Die zentrale Hypothese dieser Arbeit ist, dass ein in Hannover mit präoperativen Spender*innen- und Empfänger*innenvariablen erstelltes Prognosemodell, das die Transplantatfunktion nach KDIGO eingeteilten GFR- Kategorien 1 Jahr nach Nierentransplantation nach Verstorbemenspende klassifiziert, auf Grazer Transplantationsfälle nicht mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität anwendbar ist. Diese Hypothese muss verworfen werden, wenn die Fläche unter der Receiver-Operating-Characterisitic-Curve (AUROC) für die Vorhersage bei den Grazer Patient*innen $>0,700$ ist.

Grund für die Annahme ist, dass wesentliche Voraussetzungen für die Nierentransplantation wie z.B. die Anzahl der zur Verfügung stehenden Organspender*innen pro Million Einwohner*innen in Österreich grundsätzlich viel höher als in Deutschland ist. So lag im Jahr 2024 die Anzahl der realisierten Organspender*innen in Deutschland bei etwa 11,4 Spender*innen pro Million Einwohner*innen, während in Österreich 18 Spender*innen auf 1 Million Einwohner*innen kamen. (9)

Ziel der Arbeit ist eine externe Validierung und Überprüfung der Einsetzbarkeit eines publizierten Prognosemodells , das für die Voraussage der 1-Jahres Nierenfunktion nach postmortalen Nierentransplantation in Hannover entwickelt wurde.

Die Fragestellung dieser Arbeit ist von Bedeutung, da bisher kein in Österreich validiertes Prognosemodell für die Voraussage der Nierenfunktion 1-Jahr nach Nierentransplantation nach Verstorbemenspende existiert bzw. bereits publiziert wurde.

2.2 Setting

Für die folgenden statistischen Auswertungen wurden Datensätze aus dem Transplantationszentrum Graz und aus der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikum Graz verwendet.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Patient*innen, die eine Nierentransplantation nach Organspende

einer/s Verstorbenen in einem Zeitraum von 2003 bis 2022 in Graz erhalten haben, werden inkludiert. Pädiatrische Patient*innen (<18 Jahre), Patient*innen mit kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation und Patient*innen mit Follow-up <1Jahr werden exkludiert. Zudem werden inkomplette Datensätze, wie eine fehlende Dokumentation von Patient*innen ausgeschlossen. Nach Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien konnten die Daten von insgesamt 846 Patient*innen analysiert werden. Hierbei wurden präoperative Spender*innen-Empfänger*innen und Transplantationsvariabeln in die Analyse einbezogen. Ein valider Kohortenvergleich mit Hannover war aufgrund der in der Arbeit von Zwirner et al. verfügbaren Informationen nur eingeschränkt möglich(24).

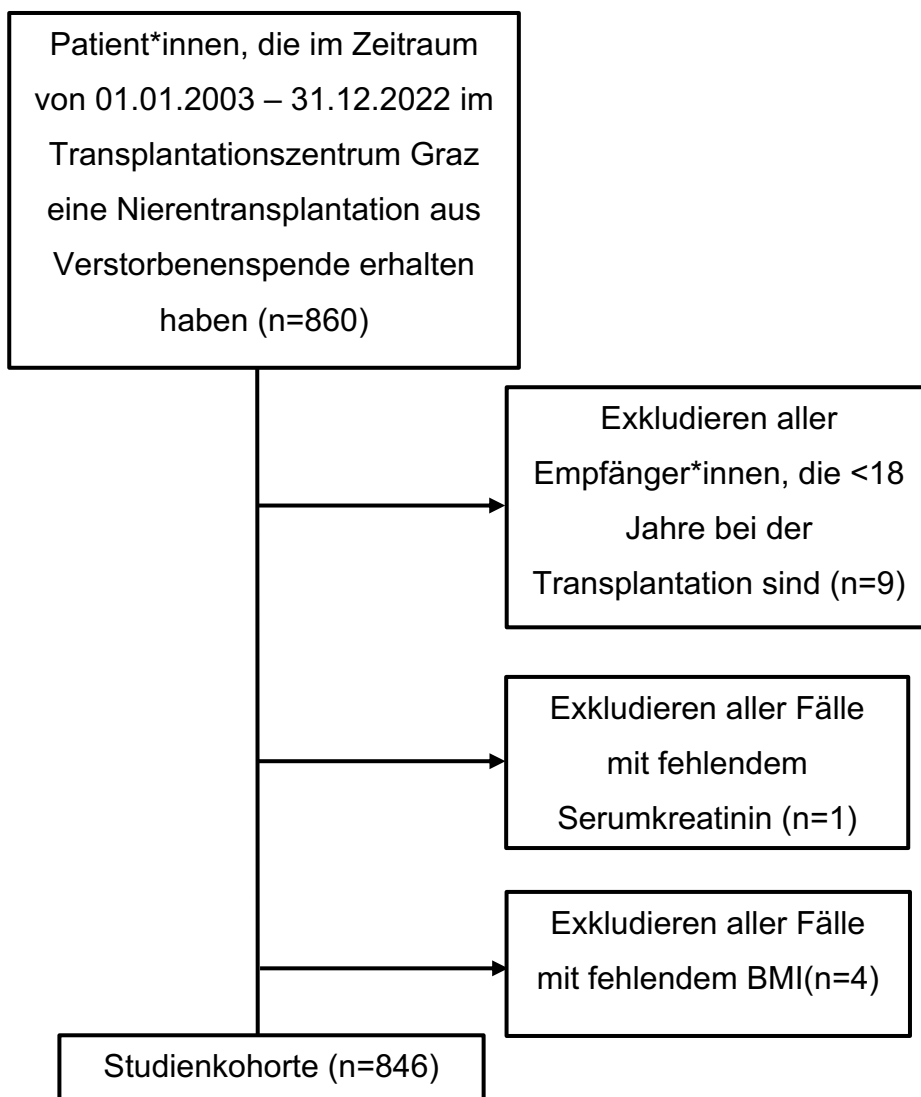


Abbildung 1: Fluss der Patient*innen aus Graz durch die Studie unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien.

2.4 Ethische Aspekte

Für die vorliegende retrospektive Studie liegt ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter der EK-Nummer 1108/2025 vom 20.05.2025. Die Ethikkommission konnte keine ethischen oder rechtlichen Einwände gegen die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit feststellen. Alle Patient*innen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel- Tabelle, sowie in die Datenbank REDCap auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Transplantationschirurgie im Fachbereich Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie gespeichert.

2.5 Definition relevanter Variablen

Es wurde aus einer Vielzahl von gesammelten Variablen, folgende Parameter analysiert: Zu den Empfänger*innen- Variablen zählen: *Geschlecht, Alter in Jahren, Gewicht in kg, Größe in cm, BMI in kg/m², Serumkreatinin nach 1 Jahr NTx in mg/dl* und die *eGFR nach 1 Jahr NTx*. Die eGFR wurde wie in der Arbeit von Zwirner et al. mit der 4 -Variabel *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, beschrieben von Levey et al., berechnet (24,25).

$$\begin{aligned} eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \\ 175 \times (\text{Serumkreatinin in mg/dl})^{-1,154} \times (\text{Alter in Jahren})^{-0,203} \times (0,742 \text{ wenn weiblich}) \\ \times (1,212 \text{ wenn afroamerikanisch}) \end{aligned}$$

Formel 1: eGFR nach MDRD (25), x bedeutet Multiplikation

Die resultierenden GFR-Kategorien von KDIGO G1 (normale Nierenfunktion mit einer eGFR von ≥ 90 ml/min/1,73m²) bis KDIGO G5 (Nierenversagen, eGFR von < 15 ml/min/1,73m²) wurde nach der Methode von Stevens et al. festgelegt (26).

Zu den Spender*innen Variablen gehören *Geschlecht, Alter in Jahren, Gewicht in kg, Größe in cm, BMI in kg/m², Serumkreatinin in mg/dl und μ mol/l*.

Die Transplantationsvariable „*Wartezeit in Monaten*“ wurde als der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dialyse bis zur Nierentransplantation definiert. Die Kalte Ischämiezeit (*CIT*) in min wurde mit Beginn der kalten Perfusion der Niere bis zur Entnahme der Niere vom Eis, um transplantiert zu werden determiniert.

Zudem wurden die Transplantationsvariablen „erste NTx“ und „3./4./5. NTx“ analysiert.

2.6 Deskriptive Statistik

Die Daten wurden auf Vollständigkeit, Plausibilität und Ausreißer geprüft. Hierzu wurden deskriptive Statistiken, Häufigkeitstabellen und grafische Darstellungen verwendet. Unplausible Werte wurden identifiziert und als fehlend kodiert.

2.6.1 Vergleich der Kohorten aus Graz und aus Hannover

Aufgrund der fehlenden Rohdaten aus Hannover konnte nur ein deskriptiver Kohortenvergleich durchgeführt werden. Ein Vergleich von kontinuierlichen Daten durch den Mann-Whitney-U-Test oder von binären Daten durch den Chi²-Test nach Person fand keine Anwendung.

2.7 Inferenzstatistik

2.7.1 Externe Validierung des Prognosemodells für die Transplantatfunktion 1 Jahr nach Nierentransplantation

Das von Zwirner et al. beschriebene Prognosemodell aus Hannover wurde bisher nicht mit österreichischen Daten extern validiert.

Zur externen Validierung des prognostischen Modells wurde nach der Guideline der „Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD) Initiative, sowie nach der Checkliste zur Validierung von prognostischen Modellen und die entsprechenden Erklärungen verwendet (27).

Dadurch wird ein international anerkanntes und standardisiertes Vorgehen für die Validierung von prognostischen Modellen methodisch sichergestellt.

2.7.2 Studiendesign des Prognosemodells aus Hannover

Das Prognosemodell aus Deutschland wurde auf Basis folgender Studie aus Hannover von Zwirner et al. (2024) entwickelt: Es wurden retrospektiv die Daten von 2431 Patient*innen, die eine Nierentransplantation im Zeitraum von 1. Jänner 2000 bis 31. Dezember 2012 inklusive 10- Jahres follow up im Transplantationszentrum der Medizinische Hochschule Hannover erhalten haben, analysiert. Dabei wurden die selben Ein- und Ausschlusskriterien wie in der

vorliegenden Arbeit verwendet, sodass 1172 Patient*innen schlussendlich in die Studie miteinbezogen wurden.

Es wurden mithilfe einer multivariablen Regressionsanalyse 5 Prognosevariablen bestimmt, die mit einem p-Wert $<0,050$ als signifikant determiniert wurden und einen signifikanten Einfluss auf die GFR Kategorie 1 Jahr nach Nierentransplantation gezeigt haben: Dabei spielen das Donor Alter, der Donor Serumkreatininspiegel, der/die Empfänger*in BMI, die CIT und eine dritte, vierte oder fünfte Retransplantation eine entscheidende Rolle.

Das finale multivariable ordinal logistische Regressions- Modell ist zur Vorhersage der GFR-Kategorien von G2, G3a, G3b und G4 1 Jahr nach Nierentransplantation mit hoher Sensitivität und Spezifität geeignet, da die AUROC $>0,700$ Werte angibt. Die Formel des finalen ordinal- logischsten Regressions- Modells für die Vorhersage der GFR-Kategorie 1 Jahr nach Nierentransplantation wird definiert als:

Linear Logit=

$$\begin{aligned} &(-0,0004 \times \text{CIT in min}) + \\ &(-0,0385 \times \text{Empfänger*in BMI in kg/m}^2) + \\ &(-0,0534 \times \text{Donor Alter in Jahren}) + \\ &(-0,0015 \times \text{Donor Kreatinin in } \mu\text{mol/l}) + \\ &3.,4. \text{ oder } 5. \text{ Transplantation (wenn ja} \rightarrow -0,5834; \text{ wenn nein} \rightarrow 0,5834) \end{aligned}$$

Formel 2: Linear Logit aus der Arbeit von Zwirner et al. (24)

Die vorhergesagten kumulativen Wahrscheinlichkeiten für die GFR Kategorie G1 bis G5 wurden wie folgt berechnet, wobei G5 nicht zuverlässig berechnet werden konnte.

G1	$1/[1 + \text{Exp}(1,1039 - \text{linear Logit})]$
G2	$1/[1 + \text{Exp}((-1,6995) - \text{linear Logit})]$
G3a	$1/[1 + \text{Exp}(-3,1434 - \text{linear Logit})]$
G3b	$1/[1 + \text{Exp}(-5,0454 - \text{linear Logit})]$
G4	$1/[1 + \text{Exp}(-8,1054 - \text{linear Logit})]$
G5	-

Formel 3: Vorhersage der kumulativen Wahrscheinlichkeit (nach Formel 2) für die GFR Kategorien G1 bis G5 von Zwirner et al.

Im Anschluss wird mittels ROC-Kurven-Analyse die Anwendbarkeit des Prognosemodells aus Hannover überprüft. Dabei gilt in der internationalen Literatur eine Fläche unter der ROC- Kurve $>0,700$ als Minimalkriterium, um mit hinreichender Sensitivität und Spezifität ein Prognosemodell mit Voraussage eines binären Ereignisses (GFR Kategorie G1 versus G2/G3a/G3b/G4/G5) mit klinischem Einsatz zu validieren (28).

Dadurch lässt sich vorhersagen, dass wenn die AUROC mit den Grazer Daten nicht erreicht werden kann, das Modell in Österreich nicht verwendet werden kann.

2.7.3 Anwendung des Originalprognosemodells aus Hannover

Um das Prognosemodell aus Hannover für Patient*innen aus Österreich zu testen, wurden die Grazer Daten in die Originalformel unverändert mit gleichen Variablen eingesetzt. Hierdurch wurde versucht das Prognosemodell adäquat nachzuahmen. Dabei wurde mit den vorbekannten signifikanten Variablen aus der Arbeit von Zwirner et al. eine *multivariable ordinal-logistische Regression* berechnet, um den Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach erfolgter Nierentransplantation zu bestimmen. Die daraus berechneten Werte, wie die Regressionskoeffizienten β oder die Schwellenwerte wurden in die Formel für den *linear logit* (Formel 2) und danach in die Formel der kumulativen *Wahrscheinlichkeiten* (Formel 3) für die GFR-Kategorien G1 bis G5 eingesetzt.

Im Anschluss daran erfolgte die externe Validierung des Prognosemodells mittels *ROC- Kurven-Analyse*. Hierbei wurde als Referenz die G1 Kategorie verwendet, die einer normalen / erhöhten Nierenfunktion mit einer GFR von $\geq 90\text{ml/min/1,73m}^2$ entspricht.

2.7.4 Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover

Als nächsten Schritt erfolgte eine Rekalibrierung und damit eine erneute Gewichtung der Koeffizienten/Variablen sowie der Konstanten des ursprünglich multivariablen ordinalen Regressionsmodells aus Hannover. Dabei wurde sich methodisch an der Arbeit von Zwirner et al. orientiert und deren Vorgehen schrittweise übernommen, sodass das Prognosemodell spezifisch auf die Grazer Daten angepasst wurde.

Um die ersten wichtigen Prädiktoren zu identifizieren wurde mithilfe einer *univariablen linearen Regression*, der Zusammenhang jeder einzelnen Variable mit

der eGFR nach 1 Jahr NTx überprüft. Im Anschluss wurden die Variablen auf *Korrelation* überprüft, sodass stark miteinander korrelierte Variablen ($|r| > 0,5$), nicht gemeinsam in die *multivariable lineare Regression* eingeschlossen wurden. Nachfolgend wurden getrennte multivariable lineare Regressionsmodelle für Empfänger*innen- und Donor- Variablen mittels „Backward- Elimination“ berechnet. Die verbleibenden signifikanten Variablen wurden in einem finalen multivariablen linearen Modell gemeinsam mit transplantationsspezifischen Variablen erneut mit Hilfe der „Backward- Elimination“ analysiert. Die finale Variablenauswahl erfolgte unter Berücksichtigung statistischer Signifikanz und klinischer Plausibilität, sodass diese einen unabhängigen Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx haben.

Im weiteren Vorgehen wurde aus den davor selektierten Variablen eine *multivariable ordinal-logistische Regression* berechnet, um den Einfluss auf die GFR-Kategorien zu überprüfen. Für die finale Prognoseformel wurde der linear Logit mit den davor ausgewählten Variablen berechnet und die individuellen Wahrscheinlichkeiten der jeweiligen GFR- Kategorien nach KDIGO (G1-G5) berechnet.

Im Anschluss wurde das Modell mithilfe von ROC-Kurven-Analyse validiert.

2.8 Studienendpunkt

Die Fläche unter der ROC- Kurve (AUROC $>0,700$) für die Voraussage der Nierenfunktion 1Jahr nach Nierentransplantation, bestimmt durch den eGFR Wert und den daraus resultierenden GFR Kategorien (KDIGO G1-G5) wurde als primärer Studienendpunkt fixiert. Der Endpunkt dient als früher Marker für die langfristige Transplantatfunktion und ermöglicht eine prätransplantative Risikostratifizierung von *innen und Empfänger*innen Kombinationen.

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung von IPM SPSS Statistik 29 und Microsoft Excel ausgeführt. Ein p-Wert $< 0,050$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit beschrieben. Dies umfasst einerseits ein Vergleich der Variablen, die zur Validierung des Prognosemodells verwendet wurden. Andererseits werden auch die Ergebnisse der Validierung des Originalmodells mit der Grazer Kohorte und auch die Validierung mit einer Rekalibrierung des Prognosemodells dargestellt.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Kontinuierliche Empfänger*innen-, Spender*innen- und Transplantationsvariablen

Die deskriptive Analyse der kontinuierlichen Variablen zeigt vergleichbare Charakteristika zwischen der Grazer Studienkohorte (n=846) und der Studienkohorte aus Hannover (n=1172) (Tabelle 2).

In der Grazer Kohorte beträgt das mittlere Alter der Empfänger*innen 52,2 Jahre (Median 54, Spannweite 18-83; Standardabweichung [SD] 12,6). In der Kohorte aus Hannover liegt das mittlere Alter bei 52,3 Jahren (Median 53,3; Spannweite 17,3-76,3; SD 12,8). Das mittlere Körpergewicht beträgt in Graz 76,7 kg (Median 76; Spannweite 42,0-136,0; SD 15,2) und in Hannover 72,7 kg (Median 72; Spannweite 20,0-116,0; SD 14,4). Die Körpergröße beträgt im Mittel 172,1 cm (Median 172; Spannweite 148-197; SD 8,6;) in Graz und 171,1 cm (Median 172; Spannweite 114,0-206,0; SD 10,1) in Hannover. Der Body-Mass-Index liegt bei 25,8 kg/m² (Median 25,1; Spannweite 17,1-45,3; SD 4,5) in der Grazer Kohorte und bei 24,7 kg/ m² (Median 24,5; Spannweite 15,0-38,4; SD 3,9) in der Kohorte aus Hannover. Ein Jahr nach Transplantation beträgt der mittlere Serumkreatininwert in der Grazer Kohorte 1,76 mg/dl (Median 1,49; Spannweite 0,60-14,90; SD 1,5; fehlende Werte 9,45%). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) liegt im Mittel bei 47,53 ml/min/1,73 m² (Median 46,68; Spannweite 2,94-117,7; SD 18,4; fehlende Werte 10,04%). In der Arbeit aus Hannover werden keine Daten zum Serumkreatinin und zur eGFR ein Jahr nach Transplantation angegeben.

Bezüglich der Spender*innencharakteristika zeigt sich in der Grazer Kohorte ein mittleres Alter von 52,79 Jahren (Median 54; Spannweite 3,0-84,0; SD 15,1) während in der Vergleichskohorte ein mittleres Alter von 50,2 Jahren (Median 52; Spannweite 5,0-88,0; SD 16,4) vorliegt. Das durchschnittliche

Spender*innengewicht beträgt 79,8kg (Median 80; Spannweite 16,0-166; SD 18,5; fehlende Werte 2,13%) in Graz und 78,2 kg (Median 77; Spannweite 15,0-180,0; SD 15,5; keine fehlende Werte) in Hannover.

Die mittlere Körpergröße liegt bei 172,2 cm (Median 173; Spannweite 107-200; SD 10,84; fehlende Werte 1,77%) in Graz und 173,4 cm (Median 175; Spannweite 85,0-200,0; SD 10,3; keine fehlenden Werte) in Hannover. Der BMI der Spender*innen beträgt 26,71 kg/m² (Median 25,95; Spannweite 15,06-55,10; SD 5,12; fehlende Werte 2,84%) in der Grazer Kohorte und 25,9 kg/ m² (Median 25,2; Spannweite 11,3-51,9; SD 4,1; keine fehlenden Werte) in der Vergleichskohorte.

Der Serumkreatininwert der Spender*innen beträgt in Graz im Mittel 0,928 mg/dl (Median 0,82; Spannweite 0,20-7,90; Spannweite 17,68-698,37; SD 56,22; fehlende Werte 9,45%). In der Vergleichskohorte aus Hannover beträgt der mittlere Serumkreatininwert 153 mg/dl (Median 0,899; Spannweite 0,2-8,19; SD 0,985; fehlende Werte 1%) bzw. 102,6 µmol/l (Median 79,6; Spannweite 17,7-725,0; SD 87,2; fehlende Werte 1%).

Hinsichtlich der transplantationsspezifischen Variablen beträgt die kalte Ischämiezeit (CIT) in der Grazer Kohorte im Mittel 722,44 Minuten (Median 699,5; Spannweite 110-2232; SD 361,35; fehlende Werte 3,54%), während sie in der Kohorte aus Hannover bei 929,6 Minuten (Median 877; Spannweite 127-2430; SD 364,2; fehlende Werte 3,2%) liegt. Die Wartezeit bis zur Transplantation beträgt in Graz durchschnittlich 21,47 Monate (Median 13,5; Spannweite 0-165; SD 21, 98; fehlende Werte 0,35%) bzw. 1,8 Jahre (Median 1,1; Spannweite 0-13,7; SD 1,8; fehlende Werte 0,35%). In der Hannover Kohorte liegt die Wartezeit bei durchschnittlich 4,2 Jahren (Median 4,5; Spannweite 0-18,6; SD 2,7; keine fehlende Werte). Insgesamt zeigen beide Kohorten vergleichbare demografische und klinische Charakteristika, wobei insbesondere Unterschiede in der kalten Ischämiezeit und der Wartezeit bis zur Transplantation bestehen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kohortenvergleich der kontinuierlichen Empfänger*innen-, Spender*innen- und Transplantations-Variablen. (Abkürzungen: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung)

Grazer Studienkohorte (n=846)						Hannover Studienkohorte (n=1172)				
Kontinuierliche Empfänger*innen- Variablen										
Variablen	MW	Median	Spannweite	SD	Fehlende Werte in %/absolut	MW	Median	Spannweite	SD	Fehlend Werte in %
Alter Empfänger*in in Jahren	52,2	54	18-83	12,6	2/0,24	52,3	53,3	17,3-76,3	12,8	0
Gewicht Empfänger*in in kg	76,7	76	42,0-136,0	15,2	3/0,35	72,7	72	20,0-116,0	14,4	0
Größe Empfänger*in in cm	172,1	172	148-197	8,6	2/0,24	171,1	172	114,0-206,0	10,1	0
BMI-Empfänger*in in kg/m²	25,8	25,1	17,1-45,3	4,5	4/0,47	24,7	24,5	15,0-38,4	3,9	0
Serumkreatinin nach 1 Jahr NTx in mg/dl	1,76	1,49	0,60-14,90	1,5	80/9,45	-	-	-	-	-
eGFR nach 1 Jahr NTx	47,53	46,68	2,94-117,7	18,4	85/10,04	-	-	-	-	-
Kontinuierliche Spender*innen- Variablen										
Alter Donor in Jahren	52,79	54	3,0-84,0	15,1	16/1,89	50,2	52	5,0-88,0	16,4	0
Gewicht Donor in kg	79,8	80	16,0-166	18,5	18/2,13	78,2	77	15,0-180,0	15,5	0
Größe Donor in cm	172,2	173	107-200	10,84	15/1,77	173,4	175	85,0-200,0	10,3	0
BMI Donor kg/m²	26,71	25,95	15,06-55,10	5,12	24/2,84	25,9	25,2	11,3-51,9	4,1	0
Serumkreatinin Donor in mg/dl	0,928	0,82	0,20-7,90	0,635	80/9,45	1,153	0,899	0,2-8,19	0,985	1
Serumkreatinin Donor in µmol/l	82,06	72,49	17,68-698,37	56,22	80/9,45	102,6	79,6	17,7-725,0	87,2	1
Kontinuierliche Transplantations-Variablen										
Kalte Ischämiezeit in min	722,44	699,5	110-2232	361,35	30/3,54	929,6	877	127-2430	364,2	3,2
Wartezeit in Monaten	21,47	13,5	0-165	21,98	3/0,35	50,4	54	0-223,2	32,4	0
Wartezeit in Jahren	1,8	1,1	0-13,7	1,8	3/0,35	4,2	4,5	0-18,6	2,7	0

3.1.2 Binäre Transplantationsvariablen

Die deskriptive Analyse der binären Prä-Transplantationsvariablen zeigt insgesamt vergleichbare Verteilungen zwischen der Grazer und der aus Hannover stammenden Studienkohorte (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kohortenvergleich der binären Prä-Transplantations- Variablen. (Abkürzungen: n=absolute Häufigkeit, %= relative Häufigkeit)

	Binäre Prä-Transplantations-Variablen					
	Grazer Studienkohorte (n=846)			Hannover Studienkohorte (n=1172)		
Variablen	n	%	Fehlende Werte in %	n	%	Fehlende Werte in %
Geschlecht Empfänger*in w/m	253/433	36,9/63,1	0	490/682	41,8/58,2	0
Geschlecht Donor w/m	371/475	43,9/56,1	0	548/624	46,8/53,2	0
Erste NTx (ja)	673	79,6	0	1009	86,1	0
3.,4,5. NTx (ja)	30	3,5	0	32	2,7	0

In der Grazer Kohorte (n = 846) beträgt der Anteil weiblicher bzw. männlicher Empfänger*innen 36,9 % bzw. 63,1 % (253/433), während in Hannover (n = 1172) ein etwas höherer Frauenanteil von 41,8 % und entsprechend 58,2 % Männer (490/682) vorliegt. Hinsichtlich des Geschlechts der Spender*innen zeigt sich ebenfalls eine ähnliche Verteilung in beiden Kohorten. In Graz sind 43,9 % der Spender*innen weiblich und 56,1 % männlich (371/475), während in Hannover 46,8 % weibliche und 53,2 % männliche Spender*innen (548/624) dokumentiert sind. Der Anteil an Ersttransplantationen ist in beiden Kohorten hoch, jedoch in der Kohorte von Hannover ausgeprägter. In Graz erhalten 79,6 % der Patient*innen eine Ersttransplantation (n = 673), während dieser Anteil in Hannover bei 86,1 % liegt (n = 1009). Demgegenüber ist der Anteil an mehrfachen Transplantationen (3., 4. oder 5. Nierentransplantation) in beiden Kohorten gering und vergleichbar, mit 3,5 % (n = 30) in Graz und 2,7 % (n = 32) in Hannover. Insgesamt zeigen die binären Prä-Transplantationsvariablen somit eine weitgehend konsistente Verteilung zwischen den beiden Studienkohorten, mit leichten Unterschieden hinsichtlich des Geschlechts der Empfänger*innen und des Anteils an Ersttransplantationen. Fehlende Werte liegen in keiner der betrachteten Variablen vor.

Die Verteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemäß den KDIGO-Kategorien zeigt eine überwiegende Einordnung der Patient*innen in die mittleren Stadien der Nierenfunktion (Tabelle 4). Der größte Anteil entfällt auf die Kategorie G3a (45–59 ml/min/1,73 m²) mit 33,6 % (n = 255), gefolgt von G3b (30–44 ml/min/1,73 m²) mit 30,3 % (n = 230). Moderate Einschränkungen der Nierenfunktion (G2; 60–89 ml/min/1,73 m²) liegen bei 18,4 % (n = 140) der Patient*innen vor, während fortgeschrittene Stadien mit 11,5 % (n = 87) in G4 (15–29 ml/min/1,73 m²) und 3,6 % (n = 28) in G5 (<15 ml/min/1,73 m²) vertreten sind. Eine normale oder nahezu normale Nierenfunktion (G1; ≥90 ml/min/1,73 m²) zeigt sich lediglich bei 2,6 % (n = 20) der Patient*innen. Fehlende Werte treten in 10,2 % der Fälle (n = 86) auf. Insgesamt umfasst die Analyse 845 Patient*innen.

Insgesamt konzentriert sich die Verteilung somit auf die KDIGO-Kategorien G3a und G3b, was auf eine überwiegend moderate Einschränkung der Nierenfunktion in der untersuchten Population hinweist.

Tabelle 4: GFR-Kategorien von G1 bis G5 nach KDIGO der Grazer Kohorte 1 Jahr nach NTx.
(Abkürzungen: n=absolute Häufigkeit, %= relative Häufigkeit)

GFR-Kategorien nach KDIGO der Grazer Kohorte 1 Jahr nach NTx		
	n	%
G1 (≥90)	20	2,6
G2 (60-89)	140	18,4
G3a (45-59)	255	33,6
G3b (30-44)	230	30,3
G4 (15-29)	87	11,5
G5 (<15)	28	3,6
fehlend	86	10,2
Gesamt	845	100

3.2 Ergebnisse der Validierung des Originalprognosemodells unter Anwendung mit Grazer Daten

Um eine Rekalibrierung des von Zwirner et al. vorgeschlagenen Prognosemodells Modells aus Hannover zu vermeiden und eine adäquate Validierung zu gewährleisten, wurde die Arbeit mit den signifikanten Variablen nachgeahmt.

Zur Untersuchung des Einflusses prätransplantationsbezogener Variablen auf die GFR-Kategorien ein Jahr nach Nierentransplantation wurde eine multivariable ordinal-logistische Regression durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben. (Abkürzungen: β = Regressionskoeffizient)

Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR- Kategorien 1 Jahr nach NTx					
	Grazer Studienkohorte (n=846)			Hannover Studienkohorte (n=1172)	
Variablen	β	95% Konfidenzintervall	p-Wert	β	p-Wert
Alter Donor in Jahren	0,032	(0,023-0,041)	0,000	-0,0534	<0,001
Geschlecht Empfänger*in (weiblich)	0,650	(0,355-0,946)	0,000	.	.
Wartezeit in Monaten	0,003	(-0,003-0,009)	0,326	.	.
Kalte Ischämiezeit	0,00064	(0,00025-0,0010)	0,001	-0,0004	0,007
3,4,5. Transplantation (ja)	-0,326	(-1,083-0,431)	0,399	-0,5834	0,001
Serumkreatinin Donor in $\mu\text{mol/l}$	0,00062	(-0,002-0,003)	0,601	-0,0015	0,018
BMI- Empfänger*in in kg/m^2	0,034	(0,003-0,065)	0,032	-0,0385	0,006

In der **Grazer** Studienkohorte (n = 846) zeigt sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Alter der Spender*innen und den *GFR-Kategorien* ($p < 0,001$). Ebenso ist das weibliche Geschlecht der Empfänger*innen ($p < 0,001$) sowie die CIT ($p = 0,001$) signifikant mit den GFR-Kategorien assoziiert. Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang für den Body-Mass-Index der Empfänger*innen ($p = 0,032$). Demgegenüber zeigen die Wartezeit in Monaten ($p = 0,326$), das Vorliegen

einer dritten bis fünften Nierentransplantation ($p = 0,399$) sowie das Serumkreatinin der Spender*innen ($p = 0,601$) keinen signifikanten Einfluss.

In der Studienkohorte aus **Hannover** ($n = 1172$) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang für das Alter des Donors ($p < 0,001$), die kalte Ischämiezeit ($p = 0,007$), das Vorliegen einer dritten bis fünften Transplantation ($p = 0,001$), das Serumkreatinin des Donors ($p = 0,018$) sowie den Body-Mass-Index der Empfänger*innen ($p = 0,006$).

Zusammenfassend zeigen sich in beiden Kohorten signifikante Einflüsse insbesondere für das Spender*innenalter, die kalte Ischämiezeit sowie den Body-Mass-Index der Empfänger*innen, während weitere Variablen wie Wartezeit oder Re-Transplantationen nur in einzelnen Kohorten signifikant sind.

Tabelle 6: Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx. Parameterschätzer der GFR-Kategorien mit der jeweiligen Schwelle θ zum Einsetzen in die vorhergesagte kumulative Wahrscheinlichkeit der GFR-Kategorien.

		Grazer Studienkohorte (n=846)	Hannover Studienkohorte (n=1172)
GFR-Kategorien nach KDIGO	<i>Codierung</i>	<i>Schwelle Q</i>	<i>Schwelle Q</i>
G1 (≥ 90)	0	-0,71	1,1039
G2 (60-89)	1	1,595	-1,6995
G3a (45-59)	2	3,268	-3,1434
G3b (30-44)	3	4,932	-5,0454
G4 (15-29)	4	6,482	-8,1054
G5 (< 15)	5	-	-

In Tabelle 6 werden die Schwellenparameter (θ) einer multivariablen ordinal-logistischen Regression zur Vorhersage der GFR-Kategorien ein Jahr nach NTx für zwei unabhängige Kohorten (Graz und Hannover) gezeigt.

Die GFR wurde entsprechend der KDIGO-Klassifikation in ordinal geordnete Kategorien (G1–G5) überführt, wobei höhere Kodierungen schlechtere Nierenfunktion repräsentieren. In der ordinalen logistischen Regression beschreiben die angegebenen Schwellenwerte bzw. Trennlinien die Übergänge zwischen den kumulativen Kategorien auf der Logit-Skala. Konkret definieren sie die Grenzwerte der latenten kontinuierlichen Zielvariable, ab denen die Wahrscheinlichkeit steigt, in eine höhere (schlechtere) GFR-Kategorie zu fallen.

In der Grazer Kohorte steigen die Schwellenparameter monoton von $\theta = -0,71$ (Übergang zu $\geq G2$) bis $\theta = 6,482$ (Übergang zu $\geq G5$). Dies weist daraufhin, dass schlechtere GFR-Kategorien zunehmend ungünstige Risikokonstellationen erfordern, um erreicht zu werden. In der Kohorte von Hannover zeigt sich ebenso eine geordnete Struktur, allerdings mit teilweise negativen Schwellenwerten $\theta = 8,1054$ für höhere Kategorien), was auf eine andere Verteilung der Prädiktoren (Variablen) hindeutet. Die unterschiedlichen Vorzeichen und Größenordnungen der Schwellen zwischen den Kohorten weisen darauf hin, dass die Basisverteilung der GFR-Kategorien sowie die Effekte der Prädiktoren zwischen den Populationen variieren.

Zur Berechnung der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für eine spezifische GFR-Kategorie wird der linear Logit aus den Regressionskoeffizienten (β) und den Variablen, die in der Arbeit von Zwirner et al. signifikant sind, berechnet (Formel 4):

Linear Logit=

$$\begin{aligned} & (0,00064 \times \text{CIT in min}) + \\ & (0,034 \times \text{Empfänger*in BMI in kg/m}^2) + \\ & (0,032 \times \text{Donor Alter in Jahren}) + \\ & (0,00062 \times \text{Donor Kreatinin in } \mu\text{mol/l}) + \\ & (-0,326 \times 3., 4. \text{ oder } 5. \text{ Transplantation}) \end{aligned}$$

Formel 4: Linear Logit des Originalmodells mit den Regressionskoeffizienten der Grazer Daten

Anschließend werden die kumulativen Wahrscheinlichkeiten mittels logistischer Funktion aus den davor berechneten Schwellenwerten bestimmt (Formel 5).

G1	$1/[1 + \text{Exp}((-0,71) - \text{linear Logit})]$
G2	$1/[1 + \text{Exp}((1,595) - \text{linear Logit})]$
G3a	$1/[1 + \text{Exp}(3,268) - \text{linear Logit})]$
G3b	$1/[1 + \text{Exp}(4,932) - \text{linear Logit})]$
G4	$1/[1 + \text{Exp}(6,482) - \text{linear Logit})]$
G5	-

Formel 5: Vorhersage der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die GFR Kategorien G1 bis G5 mithilfe des Originalprognosemodells mit Grazer Daten.

Konkret zeigen die Ergebnisse, dass die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Erreichen niedrigerer (besserer) GFR-Kategorien bei kleinen Werten des linearen

Logits hoch ist und mit zunehmendem Regressionskoeffizient kontinuierlich abnimmt. Umgekehrt steigt mit zunehmendem Regressionskoeffizient die Wahrscheinlichkeit, höhere (klinisch schlechtere) GFR-Kategorien zu erreichen. Dieser Zusammenhang wird durch die sukzessive Anwendung der Schwellenwerte $\theta = -0,71$ (G1), $\theta = 1,595$ (G2), $\theta = 3,268$ (G3a), $\theta = 4,932$ (G3b) und $\theta = 6,482$ (G4) deutlich. Die Differenzen zwischen den kumulativen Wahrscheinlichkeiten benachbarter Kategorien ermöglichen anschließend die Berechnung der kategoriellen Einzelwahrscheinlichkeiten.

3.2.1 ROC-Kurve nach Zwirner et al. mit den Grazer Daten

Wie in Abbildung 2 und Tabelle 7 veranschaulicht, zeigt sich bei der externen Validierung des Original- Prognosemodells von Zwirner et al. mit der Grazer Kohorte mittels ROC-Kurven-Analyse eine gute Diskriminationsfähigkeit des Modells für die höheren GFR- Kategorien G3b (AUROC= 0,80; $p < 0,001$; 95 %-KI=0,714-0,926), G4 (AUROC= 0,785; $p < 0,001$; 95 %-KI=0,674-0,897), G5 (AUROC= 0,751; $p = 0,004$; 95 %-KI= 0,604-0,898). Das Prognosemodell hat eine gute Vorhersageleistung für schlechtere Nierenfunktion. Die G1 Kategorie, die einer normale Nierenfunktion entspricht, wurde als Referenz verwendet. Für mildere Funktionsstörungen (G2 und G3a) zeigt das Modell eine geringe Diskriminationsfähigkeit mit AUROC-Werten unter 0,4. Die AUROC der G3a Kategorie nach KDIGO beträgt 0,396 ($p = 0,132$; 95 %-KI= 0,252-0,540). Die AUROC von G2 weist 0,345 auf ($p = 0,030$; 95 %-KI= 0,205-0,486).

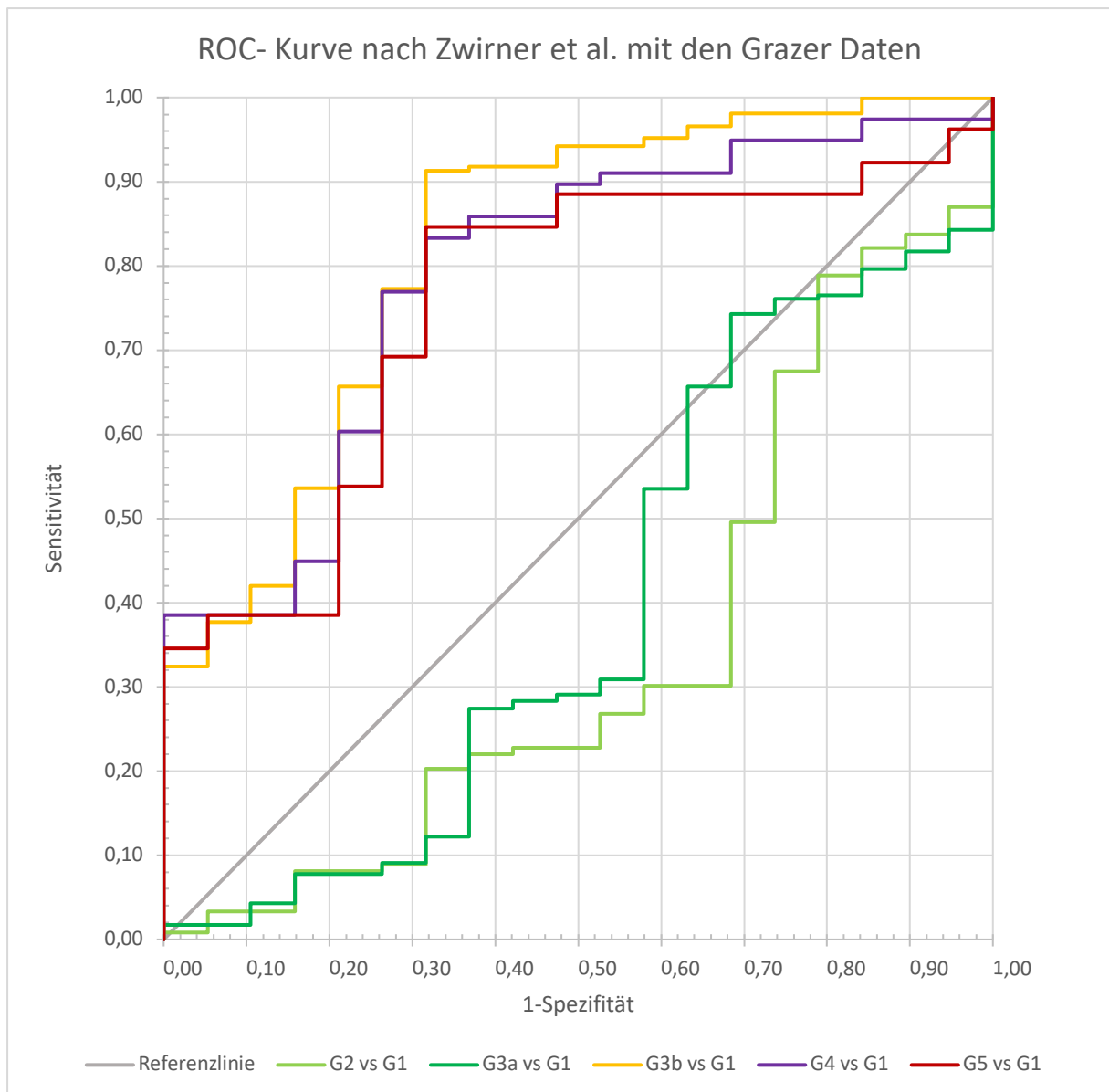


Abbildung 2: Vorhersagefähigkeit des finalen multivariablen ordinal-logistischen Regressionsmodell ohne Rekalisierung mit der Grazer Kohorte für die GFR-Kategorien 1 Jahr nach NTX, beschrieben durch die ROC-Kurve. GFR- Kategorien G3b, G4 und G5 zeigen AUROC >0,700. G1 wird als Referenz verwendet. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve)

Tabelle 7: GFR-Kategorien (G1 bis G5) mit den AUROC Ergebnissen. G1 wird als Referenz verwendet mit einer normalen Nierenfunktion von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Eine AUROC >0,700 (G3b, G4, G5) zeigt mit hinreichender Sensitivität und Spezifität die Gültigkeit des Prognosemodells. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve)

GFR	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
AUROC	Referenz	0,345	0,396	0,820	0,785	0,751

3.3 Ergebnisse der Validierung nach Rekalisierung des Prognosemodells aus Hannover

Zur Entwicklung eines österreichischen Prognosemodells und zur Neukalisierung des Modells von Zwirner et al. für Grazer Daten wurde deren methodisches Vorgehen schrittweise adaptiert.

3.3.1 Univariable lineare Regression nach Rekalisierung des Prognosemodells aus Hannover

Als Erstes wurde zur Identifikation der wichtigsten Prädiktoren der Zusammenhang jeder einzelnen Variable mit der eGFR ein Jahr nach NTx mittels univariabler linearer Regression analysiert (Tabelle 8). In der univariablen linearen Regression zur Vorhersage der eGFR ein Jahr nach NTx zeigt sich in beiden Studienkohorten mehrere signifikante Einflussfaktoren.

In der Grazer Studienkohorte ist das Alter der Empfänger*innen nicht signifikant mit der eGFR assoziiert ($\beta = -0,104$; $p = 0,053$), während ein höheres Körpergewicht ($\beta = -0,134$; $p = 0,002$), eine größere Körpergröße ($\beta = -0,160$; $p = 0,038$) sowie ein höherer BMI ($\beta = -0,351$; $p = 0,021$) jeweils mit einer signifikant niedrigeren eGFR einhergehen. Besonders deutlich zeigt sich der Einfluss des Serumkreatinins ein Jahr nach NTx ($\beta = -7,190$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,346$). Weibliches Geschlecht der Empfänger*innen ist mit einer höheren eGFR assoziiert ($\beta = 43,245$; $p < 0,001$).

Bezüglich der Spender*innen-Variablen zeigt sich in Graz ein signifikanter negativer Zusammenhang für das Spender*innenalter ($\beta = -0,332$; $p < 0,001$), während Größe ($\beta = 0,157$; $p = 0,010$) positiv mit der eGFR assoziiert ist. Andere Spender*innenparameter, einschließlich Gewicht, BMI und Serumkreatinin, zeigen keine signifikanten Zusammenhänge.

Unter den transplantationsbezogenen Variablen ist lediglich die CIT signifikant negativ mit der eGFR assoziiert ($\beta = -0,004$; $p = 0,022$), während Wartezeit sowie Re-Transplantationen keinen signifikanten Einfluss zeigen.

In der **Hannover Studienkohorte** bestätigen sich einige dieser Ergebnisse. Das Alter ($p < 0,001$), Gewicht ($p < 0,001$), Größe ($p = 0,048$) und BMI ($p < 0,001$) der Empfänger*innen sind signifikant mit der eGFR assoziiert, wobei die Richtung der Effekte konsistent mit der Grazer Kohorte ist. Das weibliche Geschlecht zeigt hier

keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,093$). Bei den Spender*innen ist das Alter erneut ein signifikanter negativer Einflussfaktor ($p < 0,001$), ebenso wie die Körpergröße ($p < 0,001$) und der BMI ($p = 0,011$). Das Geschlecht weiblicher Spender*innen ist mit einer höheren eGFR assoziiert ($\beta = 47,99$; $p = 0,001$). Das Serumkreatinin der Spender*innen zeigt hingegen keinen signifikanten Einfluss. Transplantationsbezogene Variablen sind in der Hannover Kohorte nicht signifikant mit der eGFR assoziiert.

Insgesamt zeigt das Serumkreatinin der Empfänger*innen ein Jahr nach NTx den stärksten Zusammenhang mit der eGFR, während mehrere demographische und biometrische Faktoren sowohl von Empfänger*innen als auch Spender*innen konsistent, jedoch mit geringerer Varianzaufklärung, zur eGFR beitragen.

3.3.2 Multivariable lineare Regression nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover

Vor der multivariablen linearen Regression wurde überprüft ob die Variablen stark miteinander korrelieren. Zur Identifikation hoch korrelierter kontinuierlicher Prädiktoren wurden bivariate Pearson-Korrelationen berechnet. Variablen mit einer Korrelation von $|r| > 0,5$ wurden nicht gemeinsam in die multivariable Regressionsanalyse aufgenommen, um Multikollinearität zu vermeiden.

In der Korrelationsanalyse zeigen Gewicht ($r = 0,866$), Körpergröße ($r = 0,513$) und BMI der Empfänger*innen und Spender*innen starke Korrelationen ($|r| > 0,5$). Daher werden Gewicht und Körpergröße aus den multivariablen Regressionsanalysen ausgeschlossen, während der BMI als repräsentative Variable beibehalten wird.

Bei den Transplantationsspezifischen Variablen wie CIT und Wartezeit auf die NTx kann keine Korrelation ($r = 0,033$) festgestellt werden.

Nachfolgend wurden getrennte multivariable lineare Regressionsmodelle für Empfänger*innen (Modell 1)- und Donor (Modell 2) - Variablen mittels „Backward-Elimination“ berechnet (Tabelle 9). Die verbleibenden signifikanten Variablen wurden in einem finalen multivariablen linearen Modell gemeinsam mit transplantationspezifischen Variablen (Modell 3) erneut mit Hilfe der „Backward-Elimination“ analysiert.

Wie in Tabelle 9 angegeben, zeigt das Modell 1, das ausschließlich Empfänger*innen-Variablen berücksichtigt, das Alter der Empfänger*innen ($\beta = -0,112$; $p = 0,043$) sowie der BMI ($\beta = -0,360$; $p = 0,020$) einen signifikanten negativen Zusammenhang mit der

eGFR. Das weibliche Geschlecht ist hingegen signifikant positiv mit der eGFR assoziiert ($\beta = 43,245$; $p < 0,001$). Das männliche Geschlecht zeigt ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang ($\beta = 6,408$; $p < 0,001$). Die Variable „erste NTx“ ($p = 0,147$) sowie wiederholte Transplantationen ($p = 0,445$) weisen keinen signifikanten Einfluss auf.

Im Modell 2, das Spender*innen-Variablen umfasst, zeigt das Alter der Spender*innen einen signifikanten negativen Zusammenhang mit der eGFR ($\beta = -0,341$; $p < 0,001$). Der BMI der Spender*innen ist nicht signifikant ($p = 0,545$). Das Serumkreatinin der Spender*innen zeigt in der Analyse einen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,020$), während das Geschlecht der Spender*innen keinen signifikanten Einfluss aufweist ($p = 0,820$). Das finale Modell 3 integriert Empfänger*innen-, Spender*innen-sowie transplantationsbezogene Variablen. Hier zeigt sich, dass das Alter der Empfänger*innen keinen signifikanten Einfluss mehr aufweist ($p = 0,959$). Das Alter der Spender*innen bleibt hingegen ein signifikanter negativer Prädiktor der eGFR ($\beta = -0,361$; $p < 0,001$). Das weibliche Geschlecht der Empfänger*innen ist weiterhin signifikant positiv mit der eGFR assoziiert ($\beta = 6,799$; $p < 0,001$). Zudem zeigt die Wartezeit in Monaten einen signifikanten negativen Zusammenhang ($\beta = -0,088$; $p = 0,002$), ebenso wie die kalte Ischämiezeit ($\beta = -0,005$; $p = 0,009$). Die Regressionskonstante beträgt 67,09 und beschreibt den theoretischen eGFR-Wert bei einem Wert von 0 für alle Prädiktoren. Insgesamt erklären die in Modell 3 enthaltenen Variablen einen Anteil der Varianz der eGFR von $R^2 = 0,129$. In der Arbeit von Zwirner et al. mit der Kohorte aus Hannover zeigt der BMI der Empfänger*innen ($p=0,001$), die Variable „3,4,5,- Transplantation“ ($p=0,003$), das Alter der Spender*innen ($p<0,001$), das Serumkreatinin der Spender*innen ($p= 0,06$) und die kalte Ischämiezeit ($p= 0,006$) einen signifikanten Zusammenhang mit der eGFR auf. Die finale Formel für die Berechnung der eGFR nach dem Auswählen der signifikanten Variablen mit Hilfe der multivariablen linearen Regression ist:

eGFR (nach 1 Jahr NTx) =

$$67,09 - 0,361 \times (\text{Alter Donor}) + 6,799 \times (\text{Geschlecht Empfänger*in}) - 0,088 \times (\text{Wartezeit in Monaten}) - 0,005 \times (\text{Ischämiezeit in Minuten})$$

Formel 6: eGFR nach 1 Jahr NTx

Tabelle 8: Univariable lineare Regression mit Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx. (Anmerkung: β =Regressionskoeffizient, R^2 = Varianz, signifikante p-Werte: <0,050)

Univariable lineare Regression mit Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx						
	Grazer Studienkohorte (n=846)				Hannover Studienkohorte (n=1172)	
Empfänger*innen-Variablen						
Variablen	β	95% Konfidenzintervall	R²	p-Wert	R²	p-Wert
Alter Empfänger*in in Jahren	-0,104	(-0,208- 0,001)	0,005	0,053	0,023	<0,001
Gewicht Empfänger*in in kg	-0,134	(-0,220-0,048)	0,012	0,002	0,016	<0,001
Größe Empfänger*in in cm	-0,160	(-0,321-0,009)	0,006	0,038	0,003	0,048
BMI-Empfänger*in in kg/m²	-0,351	(-0,649-0,054)	0,007	0,021	0,014	<0,001
Serumkreatinin nach 1 Jahr NTx in mg/dl	-7,190	(-7,896--6,4840)	0,346	0,000	-	-
Geschlecht Empfänger*in (weiblich)	43,245	(40,988-45,502)	0,027	0,000	0,002	0,093
Geschlecht Empfänger*in (männlich)	6,408	(3,648-9,168)	0,027	0,000	-	-
Spender*innen- Variablen						
Alter Donor in Jahren	-0,332	(-0,416-0,248)	0,074	0,000	0,198	<0,001
Gewicht Donor in kg	0,039	(-0,032-0,110)	0,002	0,284	0,001	0,225
Größe Donor in cm	0,157	(0,037-0,276)	0,009	0,010	0,029	<0,001
BMI Donor kg/m²	-0,039	(-0,289-0,210)	0,000	0,757	0,005	0,011
Serumkreatinin Donor in mg/dl	-2,026	(-4,112-0,061)	0,005	0,057	-	-
Serumkreatinin Donor in µmol/l	-0,023	(-0,047-0,001)	0,005	0,057	0,001	0,415
Geschlecht Donor (weiblich)	47,99	(45,985-50,013)	0,000	0,547	0,009	0,001
Geschlecht Donor (männlich)	-0,817	(-3,478-1,844)	0,000	0,547	-	-
Transplantations-Variablen						
CIT in min	-0,004	(-0,008--0,001)	0,007	0,022	<0,001	0,571
Wartezeit in Monaten	-0,077	(-0,136--0,018)	0,009	0,011	0,001	0,301
Erste NTx ja	1,406	(-1,824-4,635)	0,001	0,393	<0,001	0,570
3.,4,5. NTx ja	-1,583	(-8,459-5,292)	0,000	0,651	0,003	0,085

Tabelle 9: Multivariable lineare Regression (Modell 1-3) mit Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx. (Anmerkung: β =Regressionskoeffizient, R^2 = Varianz, signifikante p-Werte: <0,050 wurden **fett** markiert. ~~Durchgestrichene~~-Variablen wurden aufgrund der fehlenden Signifikanz aus dem Grazer Modell entfernt.)

Multivariable lineare Regression mit Einfluss auf die eGFR 1 Jahr nach NTx					
	Grazer Studienkohorte (n=846)			Hannover Studienkohorte (n=1172)	
Empfänger*innen-Variablen					
Variablen	β	95%- Konfidenzintervall	R ²	p-Wert	p-Wert
Modell 1:			0,050	0,000	
Alter Empfänger*in in Jahren	-0,112	(-0,219-(-0,004))		0,043	-
BMI Empfänger*in in kg/m²	-0,360	(-0,664-(-0,057))		0,020	0,001
Geschlecht Empfänger*in (weiblich)	43,245	(40,988-45,502)		0,000	-
Geschlecht Empfänger*in (männlich)	6,408	(3,648-9,168)		0,000	-
Erste NTx ja				0,147	-
3.,4,5. NTx ja				0,445	0,003
Spender*innen- Variablen					
Modell 2:			0,073	0,000	
Alter Donor in Jahren	-0,341	(-0,432-(-0,249))		0,000	<0,001
BMI Donor kg/m²				0,545	-
Serumkreatinin Donor in mg/dl				0,148	0,020
Serumkreatinin Donor in µmol/l				0,148	-
Geschlecht Donor (weiblich)				0,820	-
Geschlecht Donor (männlich)				0,820	-
Empfänger*innen-Variablen, Spender*innen- Variablen und Transplantations-Variablen					
Modell 3:			0,129	0,000	
Alter Empfänger*in in Jahren				0,959	-
Alter Donor in Jahren	-0,361	(-0,444-(-0,278))		0,000	<0,001
Geschlecht Empfänger*in	6,799	(4,133-9,465)		0,000	-
Wartezeit in Monaten	-0,088	(-0,144-(-0,032))		0,002	-
Kalte Ischämiezeit	-0,005	(-0,008-(-0,001))		0,009	0,006

3.3.3 Multivariable ordinal-logistische Regression nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover

Im weiteren Vorgehen wurde aus den davor selektierten Variablen eine *multivariable ordinal-logistische Regression* berechnet, um den Einfluss auf die GFR-Kategorien nach KDIGO G1 – G5 zu überprüfen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Multivariable ordinal-logistische Regression der Grazer Kohorte mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover. Im Vergleich, die aus Hannover stammenden Daten aus der Arbeit von Zwirner et al. Signifikante p-Werte (<0,050) wurden **fett** hervorgehoben. Fehlende Daten wurden mit - gekennzeichnet. (Abkürzungen: β = Regressionskoeffizient)

Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR- Kategorien 1 Jahr nach NTx					
	Grazer Studienkohorte (n=846)			Hannover Studienkohorte (n=1172)	
Variablen	β	95% Konfidenzintervall	p-Wert	β	p-Wert
Alter Donor in Jahren	0,037	(0,025-0,042)	0,000	-0,0534	<0,001
Geschlecht Empfänger*in (weiblich)	0,692	(0,404-0,971)	0,000	-	-
Wartezeit in Monaten	0,009	(-0,003-0,009)	0,005	-	-
Kalte Ischämiezeit	0,0005142	(0,000146-0,0008822)	0,006	-0,0004	0,007
3,4,5. Transplantation (ja)	-	-	-	-0,5834	0,001
Serumkreatinin Donor in $\mu\text{mol/l}$	-	-	-	-0,0015	0,018
BMI-Empfänger*in in kg/m^2	-	-	-	-0,0385	0,006

In der **Grazer Studienkohorte** zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Spender*innen und der GFR-Kategorie ($\beta = 0,037$; 95 %-KI: 0,025–0,042; $p < 0,001$). Das weibliche Geschlecht der Empfänger*innen ist ebenfalls signifikant mit der GFR-Kategorie assoziiert ($\beta = 0,692$; 95 %-KI: 0,404–0,971; $p < 0,001$, sowie die Wartezeit in Monaten einen signifikanten Zusammenhang auf ($\beta = 0,009$; $p = 0,005$). Auch die kalte Ischämiezeit ist signifikant mit der GFR-Kategorie assoziiert ($\beta = 0,0005142$; 95 %-KI: 0,000146–0,0008822; $p = 0,006$).

In der **Hannover Studienkohorte** zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Spender*innen und der GFR-Kategorie ($\beta =$

-0,0534; $p < 0,001$). Die CIT ist ebenfalls signifikant assoziiert ($\beta = -0,0004$; $p = 0,007$). Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang für das Vorliegen von mehrfachen Transplantationen (3., 4. oder 5. NTx) ($\beta = -0,5834$; $p = 0,001$). Das Serumkreatinin der Spender*innen ist ebenfalls signifikant mit der GFR-Kategorie assoziiert ($\beta = -0,0015$; $p = 0,018$), ebenso wie der BMI der Empfänger*innen ($\beta = -0,0385$; $p = 0,006$).

Tabelle 11: Multivariable ordinal-logistische Regression mit Einfluss auf die GFR-Kategorie 1 Jahr nach NTx nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover mit der Grazer Kohorte. Im Vergleich, die aus Hannover stammenden Daten aus der Arbeit von Zwirner et al. Parameterschätzer der GFR-Kategorien mit der jeweiligen Schwelle θ zum Einsetzen in die vorhergesagte kumulative Wahrscheinlichkeit der GFR-Kategorien.

		Grazer Studienkohorte (n=846)	Hannover Studienkohorte (n=1172)
GFR-Kategorien nach KDIGO	Codierung	Schwelle Q	Schwelle Q
G1 (≥ 90)	0	-1,382	1,1039
G2 (60-89)	1	0,974	-1,6995
G3a (45-59)	2	2,602	-3,1434
G3b (30-44)	3	4,268	-5,0454
G4 (15-29)	4	5,871	-8,1054
G5 (< 15)	5	-	-

Die Parameterschätzer (Schwellenwerte θ) der ordinal-logistischen Regression zur Vorhersage der GFR-Kategorien ein Jahr nach NTx zeigen Unterschiede zwischen der Grazer und der Hannover Studienkohorte (Tabelle 11).

In der Grazer Kohorte liegen die Schwellenwerte bei -1,382 für G1, 0,974 für G2, 2,602 für G3a, 4,268 für G3b und 5,871 für G4. Für die Kategorie G5 wird kein separater Schwellenwert ausgewiesen.

In der Hannover Kohorte zeigen sich abweichende Schwellenwerte mit 1,1039 für G1, -1,6995 für G2, -3,1434 für G3a, -5,0454 für G3b und -8,1054 für G4. Auch hier wird für die Kategorie G5 kein zusätzlicher Schwellenwert berichtet.

Für die finale Prognoseformel nach Rekalibrierung des Originalmodells von Zwirner et al. mit den Grazer Daten wurde der linear Logit (Formel 7) mit den davor ausgewählten Variablen berechnet und die individuellen Wahrscheinlichkeiten der jeweiligen GFR-Kategorien nach KDIGO G1-G5 berechnet (Formel 8).

Linear Logit=

(0,037 x Donor Alter in Jahren) +

(0,0005142 x CIT in Minuten)+

(0,009 x Wartezeit auf Tx in Minuten)+

(0,692 x Geschlecht Empfänger (weiblich))

Formel 7: Linear Logit mit den Regressionskoeffizienten nach Rekalibrierung des Prognosemodells mit den Grazer Daten

G1	$1/[1 + \text{Exp}((-1,382) - \text{linear Logit})]$
G2	$1/[1 + \text{Exp}(0,974 - \text{linear Logit})]$
G3a	$1/[1 + \text{Exp}(2,602 - \text{linear Logit})]$
G3b	$1/[1 + \text{Exp}(4,268 - \text{linear Logit})]$
G4	$1/[1 + \text{Exp}(5,871 - \text{linear Logit})]$
G5	-

Formel 8: Vorhersage der kumulativen Wahrscheinlichkeit für die GFR Kategorien G1 bis G5 mit dem Prognosemodell nach Rekalibrierung mit Grazer Daten.

Für die Kategorie G1 ergibt sich die Funktion $1/[1 + \text{Exp}(-1,382 - \text{linearer Logit})]$, für G2 $1/[1 + \text{Exp}(0,974 - \text{linearer Logit})]$, für G3a $1/[1 + \text{Exp}(2,602 - \text{linearer Logit})]$, für G3b $1/[1 + \text{Exp}(4,268 - \text{linearer Logit})]$ und für G4 $1/[1 + \text{Exp}(5,871 - \text{linearer Logit})]$. Für die Kategorie G5 wird keine separate Funktion angegeben.

Dabei nehmen die Schwellenwerte von G1 bis G4 kontinuierlich zu (-1,382 bis 5,871), was darauf hinweist, dass mit steigender Kategorie zunehmend höhere Werte des linearen Prädiktors erforderlich sind, um eine höhere Wahrscheinlichkeit für schlechtere GFR- Kategorien zu erreichen.

3.3.4 ROC-Kurve nach Rekalibrierung des Prognosemodells mit den Grazer Daten

Die Vorhersagegüte des finalen multivariablen ordinal-logistischen Regressionsmodells nach Rekalibrierung der Originalmodells mit den Grazer Daten wird mittels ROC-Analyse dargestellt (Abbildung 3, Tabelle 12). Die ROC-Kurven zeigen die Sensitivität in Abhängigkeit von 1-Spezifität für die Differenzierung der einzelnen GFR-Kategorien im Vergleich zur Referenzkategorie G1.

Die Flächen unter der ROC-Kurve (AUROC) variieren zwischen den einzelnen GFR-Kategorien. Für die Kategorie G2 beträgt die AUROC 0,420 ($p = 0,248$, 95%-KI= (0,287-0,553)), für G3a 0,412 ($p = 0,192$, 95%-KI= (0,296-0,528)), für G3b 0,682 ($p = 0,007$, 95%-KI= (0,570-0,794)), für G4 0,659 ($p = 0,028$, 95%-KI= (0,541-0,777)) und für G5 0,687 ($p = 0,032$, 95%-KI= (0,533-0,840)). Die Kategorie G1 dient als Referenz. Für die Kategorien G2 und G3a zeigen sich niedrigere AUROC- Werte (0,420 bzw. 0,412), was auf eine geringe Trennschärfe des Modells in diesen Bereich hinweist. Demgegenüber erreichen die Kategorie G3b, G4 und G5 höhere AUROC-Werte (0,682, 0,659 und 0, 687), was auf eine moderat bessere Diskriminationsfähigkeit des Modells für fortgeschrittene Nierenfunktionsverschlechterung hindeutet.

Insgesamt zeigen die ROC-Kurven, dass das Modell bei höheren GFR-Kategorien eine verbesserte Vorhersageleistung aufweist, während die Unterscheidung zwischen früheren Stadien eingeschränkt ist. Die Werte bleiben aber insgesamt unterhalb von 0,7, sodass die Diskriminationsfähigkeit des Prognosemodells insgesamt als moderat einzustufen ist. (29)

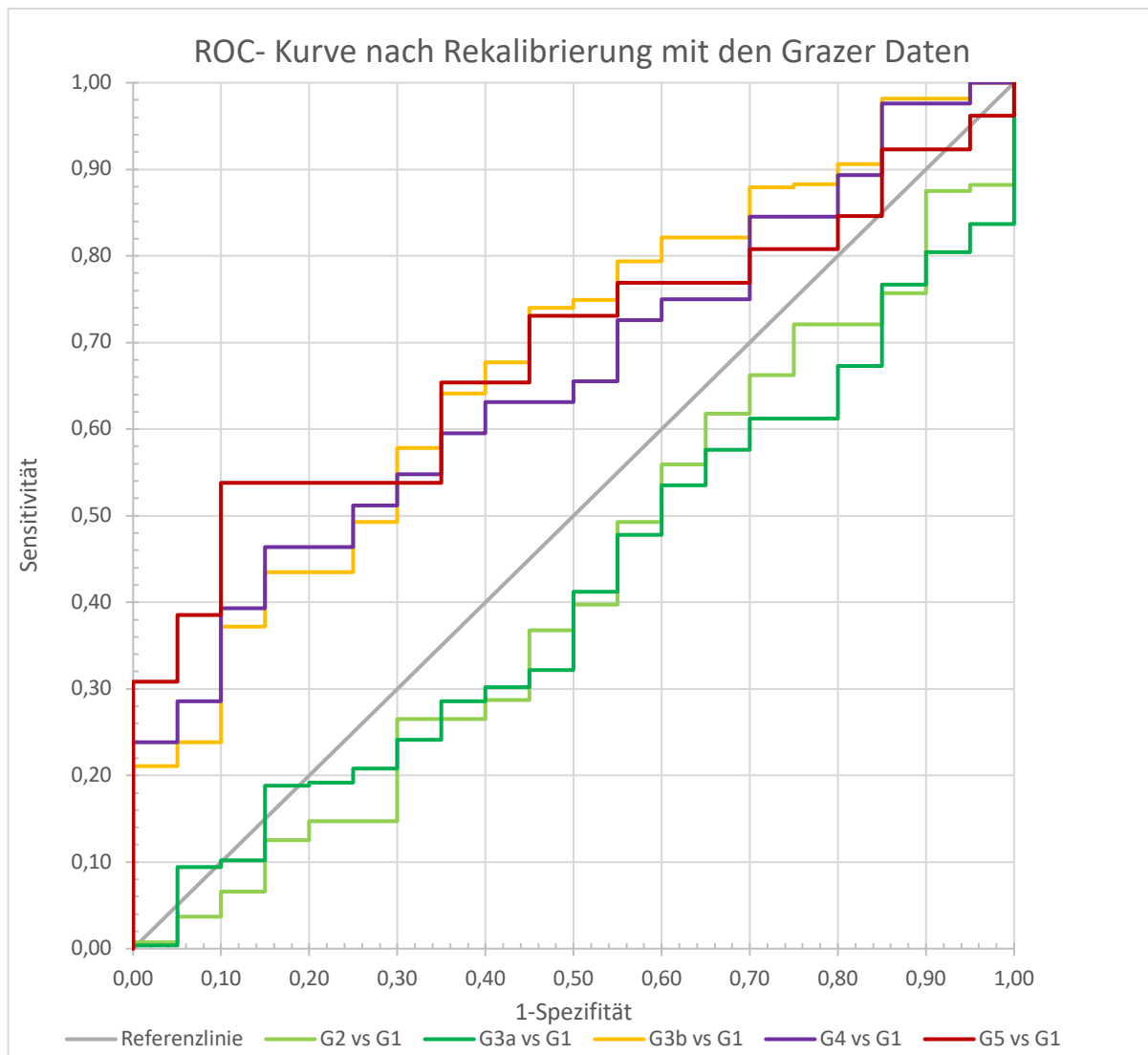


Abbildung 3: Vorhersagefähigkeit des finalen multivariablen ordinal-logistischen Regressionsmodel mit Rekalisierung mit der Grazer Kohorte für die GFR-Kategorien 1 Jahr nach NTX, beschrieben durch die ROC-Kurve. Keine GFR- Kategorie zeigt AUROC >0,700. G1 wird als Referenz verwendet. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve)

Tabelle 12: GFR-Kategorien (G1 bis G5) mit den AUROC Ergebnissen. G1 wird als Referenz verwendet mit einer normalen Nierenfunktion von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Eine AUROC >0,700 zeigt mit hinreichender Sensitivität und Spezifität die Gültigkeit des Prognosemodells. (Anmerkung: AUROC= Area under the receiver operating curve)

GFR	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5
AUROC	Referenz	0,420	0,412	0,682	0,659	0,687

4 Diskussion

Diese Arbeit stellt die erste österreichische Validierung des Prognosemodells von Zwirner et al. dar.

Das vorgeschlagene Prognosemodell aus Hannover ist in der von uns untersuchten Kohorte aus Graz nur eingeschränkt klinisch anwendbar. Beim Einsetzen der Grazer Daten in die vorgegebenen Variablen, ohne Rücksicht auf Signifikanz, sind nur höhere GFR-Kategorien (G3b, G4 und G5) vorhersagbar.

Beim Versuch ein Prognosemodell für Grazer Daten zu entwickeln, konnte keine ausreichende Sensitivität und Spezifität der GFR- Kategorien erreicht werden, weshalb das Modell nicht zuverlässig im Klinikalltag eingesetzt werden kann. Die zentrale Hypothese dieser Arbeit, dass das Prognosemodell aus Hannover nicht auf Grazer Transplantationsfälle anwendbar ist, kann somit teilweise verworfen werden, da nur für die niedrigen GFR-Kategorien G1, G2 und G3a kein klinischer Nutzen vorhanden ist.

4.1 Hauptergebnisse dieser Arbeit

4.1.1 Kohortenvergleich von Graz und Hannover

Anhand des oben beschriebenen Kohortenvergleichs, der viele Unterschiede zwischen den Grazer und Hannover Daten aufweist, können mögliche Gründe für die nur teilweise klinische Anwendbarkeit des Prognosemodells aus Hannover mit Grazer Daten eruiert werden. Im Folgenden werden die Unterschiede der deskriptiven Statistik vor dem Hintergrund aktueller Literatur diskutiert. Wichtige Einflussfaktoren, die auch im Prognosemodell von Zwirner et al. verwendet werden, wurden **fett** markiert.

Hinsichtlich der Empfänger*innencharakteristika zeigt sich ein weitgehend vergleichbares Alter mit einem Mittelwert von 52,2, Jahren in Graz und 52,3 Jahren in Hannover. In der internationalen Literatur ist ein höheres Empfänger*innen- Alter mit einer tendenziell geringeren posttransplantären Nierenfunktion assoziiert (30). Dieser Zusammenhang ist jedoch gering und wird maßgeblich durch andere Einflussfaktoren wie Spender*innen- Alter, Komorbiditäten und Transplantationsbedingungen beeinflusst (31).

Da in beiden Kohorten die Patient*innen ungefähr gleich alt sind, kann dieser moderate Einflussfaktor kein plausibler Grund für die nur teilweise Nutzbarkeit des Modells im Klinikalltag sein.

Auch die Körpergröße ist in beiden Kohorten ähnlich (Graz: 172,1 cm und Hannover: 171,1 cm). In beiden Kohorten sind mehr Männer als Frauen Nierenempfänger, wobei der männliche Anteil in der Grazer Kohorte 63,1% und der weibliche Anteil 36,9% beträgt. In der Hannover Kohorte liegt der Frauenanteil mit 41,8% etwas höher, entsprechend beträgt der Männeranteil 58,2%.

Der Cochrane- Review von Jayanti et al. aus dem Jahr 2024 mit einem Patient*innenkollektiv von über 2 Millionen zeigt mit niedriger Evidenzqualität, dass das Empfänger*innengeschlecht insgesamt keinen signifikanten Unterschied in Transplantatverlust oder Mortalität macht, sondern wieder durch Interaktionen von Empfänger*inalter, Spender*ingeschlecht und immunologischen Risikoprofil bedingt ist (32). Daher lässt sich der 5% größere Frauenanteil in Hannover nicht als Ursache für die eingeschränkte Übertragbarkeit des Prognosemodells finden.

Wesentliche Unterschiede zeigen sich jedoch beim Körpergewicht und in Folge auch im **BMI**: Grazer Empfänger*innen sind im Mittel schwerer (76,7 kg vs. 72,7 kg) und weisen einen höheren BMI auf (25,8 kg/m² vs. 24,7 kg/m²). In der Literatur, wie in Zwirner et al. oder Yan et al. ist ein höherer BMI und Adipositas mit einer schlechteren eGFR verbunden und stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar. Der Einfluss ist jedoch im Vergleich zu anderen Faktoren wie Spender*innenalter oder kalte Ischämiezeit (CIT) moderat. (24,33) Die Schwäche des Prädiktors liegt vor allem daran, dass der BMI nicht zwischen Muskelmasse und Fettmasse differenzieren kann und die verschiedenen Körperzusammensetzungen nicht berücksichtigt (34).

Auch die aktuelle KDIGO-Leitlinie warnt vor einem erhöhten Risiko für Tod, DGF (delayed graft function), akute Abstoßung oder Wundinfektion bei adipösen (BMI >30kg/m²) Transplantat- Empfänger*innen (35).

Inwieweit der Gewichtsunterschied von 4 kg im Körpergewicht in der Grazer Kohorte einen Einfluss auf die Validierung des Prognosemodells hat, bedarf weiterer Analyse.

Auch die Spender*innencharakteristika sind zwischen beiden Kohorten ähnlich: Das **Spender*innenalter** liegt in Graz im Mittel bei 52,79 Jahren und in Hannover bei 50,2 Jahren. Boom et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass ein höheres Spender*innenalter (≥55 Jahre) ein unabhängiger Risikofaktor für eine eGFR <60/ml/min nach 12 Monaten ist (36). Da beide Kohorten ein ähnliches Alter der Spender*innen aufweisen, ist ein

Zusammenhang zwischen der nur teilweisen klinischen Nutzung des Modells unwahrscheinlich.

Körpergewicht und Körpergröße unterscheiden sich nur geringfügig. Der BMI der Spender*innen ist in Graz etwas höher ($26,71\text{kg/m}^2$) als in Hannover ($25,9\text{ kg/m}^2$). Die Geschlechterverteilung bei den Spender*innen ist ähnlich der Empfänger*innen. In der Grazer Kohorte sind 43,9% der Donor weiblich und 56,1% männlich, während in Hannover der Anteil weiblicher Spender*innen mit 46, 8% leicht erhöht ist und männliche Spender 53,2% ausmachen.

In der Literatur wird auch von Bellini et al. eine schlechtere Transplantatfunktion mit einem weiblichen Spenderinnengeschlecht assoziiert. Empfänger von männlichen Spendern hatten signifikant niedrigere Serumkreatininwerte (Differenz $0,12\text{ mg/dl}$) und höhere eGFR-Werte nach einem Jahr als weibliche Spenderinnen (37).

Es ist fraglich, ob ein Unterschied in den Kohorten von +2,9% im Anteil weiblicher Spenderinnen in Hannover dafür verantwortlich ist, dass das Prognosemodell nicht für alle GFR-Kategorien klinisch anwendbar ist.

Beim **Serumkreatinin der Spender*innen** zeigen sich Unterschiede in beiden Kohorten: In Graz liegt der Mittelwert bei $0,928\text{ mg/dl}$ während in Hannover mit $1,153\text{ mg/dl}$ höher ist.

Die Fragestellung, inwiefern sich ein erhöhtes Serumkreatinin des Donors auf die Empfänger*in eGFR posttransplantär auswirkt, wurde von einigen Arbeiten erforscht. So fand eine hochaktuelle prospektive Studie, dass das Spender*in-Plasmakreatinin nicht signifikant mit der mGFR nach 1 Jahr assoziiert war, während das Spender*in-Cystatin C ein signifikanter Prädiktor war. Als Grund für die nicht Signifikanz des Plasmakreatinins als Prädiktor wird in der Studie von Dielwart et al. der Muskelschwund bei postmortaler Spende erklärt, der die Kreatinin- basierte Nierfunktionsschätzung verfälscht. (38) Eine weitere Arbeit von Sonnenberg et al. unterstreicht die Aussage, dass das Serumkreatinin kein zuverlässiger Prädiktor für die Nierenfunktion 1 Jahr nach NTx ist: Hierbei wurden Nieren von Spender*innen mit erhöhtem Kreatinin aufgrund einer akuten Nierenschädigung (AKI) mit „idealen Vergleichsnieren“ von Spender*innen ohne AKI verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der eGFR ($56,6$ vs. $57,5\text{ ml/min/1,73 m}^2$) zwölf Monate nach NTx bei den Empfänger*innen gab. (39)

Daher kann das Serumkreatinin der Spender*innen nicht als zuverlässiger Risikofaktor für die Nierenfunktion nach NTx verwendet werden und die nur teilweise klinische Anwendbarkeit des Prognosemodells nicht auf den Serumkreatinin-unterschied in den Kohorten zurückgeführt werden.

Zudem ist in der Grazer Kohorte ein relevanter Anteil an fehlenden Werten für diese Variable zu verzeichnen (ca. 9,45%), während in Hannover nahezu vollständige Daten vorliegen. Dies lässt Spielraum für Bias, da die Ergebnisse verzerrt werden können und geringere Präzision bzw. größerer Unsicherheit folgen können. Ein 10% Anteil an fehlenden Werten machen den Vergleich mit der anderen Kohorte weniger aussagekräftig.

Deutliche Unterschiede bestehen bei den transplantationsbezogenen Variablen. Die **kalte Ischämiezeit (CIT)** ist in Hannover mit einem Mittelwert von 929,6 Minuten deutlich länger als in Graz (722,4 Minuten). In der bestehenden Literatur finden sich bezüglich eines Direktvergleichs der kalten Ischämiezeit zwischen Deutschland und Österreich keine Angaben. Mögliche Gründe für eine längere CIT in Deutschland können in geografischen und organisatorischen Faktoren gefunden werden. Deutschland ist flächenmäßig deutlich größer als Österreich und hat 23 Transplantationszentren im Vergleich zu 4 österreichischen Zentren. Somit müsste Deutschland 40 Zentren haben, um flächendeckend vergleichbar mit Österreich zu sein, da Deutschland 10x so viele Einwohner*innen hat wie Österreich (40).

Längere Transportdistanzen zwischen Empfänger*in und Spender*in führen nachweislich zu verlängerten kalten Ischämiezeiten (41). Durch das ETKAS-System wird versucht die Distanz zwischen Spender*in- und Transplantationszentrum als Faktor zu berücksichtigen, jedoch können größere geografische Ausdehnungen dennoch zu längeren Transportzeiten führen (42).

Luo et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass eine längere CIT mit einer niedrigeren eGFR 1 Jahr nach Nierentransplantation assoziiert ist. Die Auswirkungen sind besonders ausgeprägt bei Organen von DCD-Spender*innen und bei verlängerter CIT über 12- 14 Stunden. (43) Die Grazer Kohorte inkludiert im Gegensatz zu Hannover auch DCD- Spenden, demnach kann der gravierende Unterschied in der kalte Ischämiezeit als Variabel im Prognosemodell von Zwirner et al. ein Grund für die nur teilweise klinische Nutzung des Modells mit Grazer Daten sein.

Gleichzeitig zeigt sich eine **längere Wartezeit** auf die Transplantation in der Kohorte von Hannover, wobei die Wartezeit in Hannover durchschnittlich 4,2 Jahre beträgt und in Graz im Mittel 1,8 Jahren. Somit müssen Patient*innen in Hannover 50,4 Monate auf ein passendes Spenderorgan warten, während Grazer Patient*innen nur 21,4 Monate Wartelistenzeit haben.

Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Zustimmungsregelungen der Organspende, die in Deutschland und Österreich anders geregelt sind. In Deutschland herrscht ein Opt-in-System (Zustimmungslösung), das eine aktive Einwilligung des/der Spender*in oder der Angehörigen erfordert. Österreich hat seit 1982 ein Opt-out-System (Widerspruchslösung), bei dem Organspende automatisch erfolgt, sofern kein aktiver Widerspruch vorliegt (44). Nach dem Einführen der Widerspruchslösung in Österreich stieg die Spender*innenrate von 4,6 auf 27,2 pro Millionen Einwohner*in innerhalb von fünf Jahren, wodurch sich die Wartelistenzeit automatisch verkürzt (45). Zudem erlaubt Deutschland nur Organspenden nach Hirntod (DBD), nicht nach Herztod (DCD), was die Anzahl an potenziellen Spender*innen zusätzlich einschränkt (40).

Bezüglich der eGFR ein Jahr nach Transplantation zeigen neuere Studien, dass die Dialysedauer (also die Wartezeit bis zur Transplantation) zwar primär mit der Mortalität assoziiert ist, aber der Zusammenhang mit der Transplantatfunktion weniger eindeutig ist. Die österreichische Studie von Haller et al. zeigte keinen klaren Zusammenhang zwischen Dialysezeit und funktionellem Transplantatüberleben. Jedoch führte eine längere Dialysezeit, zu einer höheren Mortalität. Die Folge davon ist, dass ein schlechterer Outcome oft durch Tod mit funktionierendem Transplantat einhergeht. (46) Dies deutet daraufhin, dass der negative Effekt einer langen Wartezeit hauptsächlich über kardiovaskulären und anderen systemischen Komplikationen, die sich während der Dialyse entwickeln, übermittelt wird. (47)

Daher gibt es keine klare Evidenz, dass die längere Wartezeit auf die Transplantation in der Kohorte von Hannover als Einflussfaktor für die nur eingeschränkte Übertragbarkeit des Prognosemodells wirkt.

Auch hinsichtlich der Transplantationshistorie zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Kohorten: In der Grazer Kohorte handelt es sich bei 79,6% der Patient*innen um eine Ersttransplantation, während dieser Anteil in der Kohorte aus Hannover mit 86,1% höher liegt.

Demgegenüber ist der Anteil von Patienten*Innen mit **drei bis fünf vorausgegangenen Transplantationen** in Graz mit 3,5% etwas höher als in Hannover (2,7%).

Folgende mögliche Gründe lassen sich für eine höhere Retransplantationsrate in Graz als Beispiel für Österreich ableiten: Österreich hat eine höhere Gesamttransplantationsrate pro Million Einwohner als Deutschland, wodurch es langfristig zu mehr Patient*innen mit Transplantatversagen kommt, die für eine Retransplantation in Frage kommen (9). Zudem ist in Österreich die Wartezeit für eine Nierentransplantation viel kürzer als in Deutschland (3,2 Jahre vs. 8,9 Jahre), dies wiederum einen schnelleren Zugang zur Erst- als auch zur Retransplantation ermöglicht (16) (17).

Ein Unterschied von +6,5% in der Hannover Kohorte in der Rate der Ersttransplantationen ist beträchtlich und sollte in der Validierung berücksichtigt werden. Da jedoch beim von Zwirner et al. verwendeten Prognosemodell die Anzahl der dritt bis fünft vorausgegangenen Transplantation als Einflussfaktor in die Formel aufgenommen wurde und der Unterschied hierbei minimal ist (0,9%), kann von einer möglichen Begründung der eingeschränkten klinischen Nutzung des Prognosemodells abgesehen werden.

Zusammenfassend sind die beiden Kohorten hinsichtlich demographischer und anthropometrischer Merkmale weitgehend vergleichbar. Unterschiede bestehen vor allem im BMI der Empfänger*innen, im Serumkreatinin der Spender*innen sowie in transplantationsbezogenen Parametern wie kalter Ischämiezeit, Anzahl an Transplantationen und Wartezeit, die in der Hannover Kohorte höher ausfallen.

4.1.2 Ergebnisse der Validierung des Originalprognosemodells unter Anwendung mit Grazer Daten

Eine Validierung ohne Rekalibrierung ist wichtig, weil nur so geprüft werden kann, ob das ursprüngliche Modell wirklich auf eine neue Patientengruppe übertragbar ist.

Beim Versuch das Prognosemodell von Zwirner et al. nachzuahmen, wurden die Grazer Daten in das Modell aus Hannover eingesetzt. Dabei fällt auf, dass sich die Variablen in deren Signifikanz wesentlich unterscheiden: Während in der multivariablen ordinal logistischen Regression in Graz das Alter des Donors, das

Empfänger*innen-Geschlecht, die CIT und der Empfänger*innen-BMI als signifikante Prädiktoren für die Nierenfunktion (eGFR-Kategorie) ein Jahr nach NTx identifiziert werden, sind es in Hannover das Alter des Donors, die CIT, dritte- fünfte Retransplantation, das Serumkreatinin des Donors und der Empfänger*innen-BMI. Nur das Alter der Spender*innen und der BMI der Empfänger*innen sind in beiden Kohorten gemeinsam signifikant.

Im Folgenden werden mögliche Gründe für die Unterschiede in der Signifikanz genannt.

Zum einen spielt die Stichprobengröße eine entscheidende Rolle, da die statistische Power direkt davon abhängt. Dabei kann eine Variable in einer größeren Kohorte (Hannover $n = 1172$) signifikant sein, während der gleiche Effekt in einer anderen kleineren Kohorte (Graz $n = 846$) nicht signifikant wird. Wichtig dabei ist sich nicht nur die p-Werte, sondern auch die Effektgröße (Odds Ratio) und die Konfidenzintervalle zu vergleichen. (48)

Da jedoch die Arbeit von Zwirner et al. weder Odds Ratio, noch Konfidenzintervalle veröffentlicht hat, ist ein Vergleich in dieser Hinsicht nicht möglich.

Ein weiterer Grund ist die unterschiedliche Varianz und Verteilung der Variablen. Bei ordinaler Regression beeinflusst die Verteilung über die GFR- Kategorien die Schätzgenauigkeit (49). Zudem können unterschiedliche Korrelationsstrukturen zwischen den einzelnen Einflussfaktoren dazu führen, dass eine Variable in einer Kohorte durch eine andere Variable erklärt wird. Nicht zuletzt können auch Messfehler oder eine unterschiedliche Vollständigkeit der Daten zu Unterschieden in der Signifikanz führen. (50)

Zwirner et al. identifiziert die Prädiktoren und versucht mit ihnen den gesamten Transplantationsprozess abzubilden. Während Spender*innen-Alter und Kreatinin die Qualität des Transplantatorgans repräsentieren, reflektieren Empfänger*innen BMI und Re-Transplantation patientenbezogene Risikofaktoren. Die kalte Ischämiezeit stellt hingegen einen wichtigen transplantationsbezogenen Einflussfaktor dar, der durch ischämisch- reperfusionsbedingte Schäden die spätere Organfunktion beeinflusst.(24)

In der Literatur wird das Spender*innenalter als einer der am besten validierten Prädiktoren angegeben. So gibt das KTOP (Kidney Transplantation Outcome Predictions) -Modell von Miller et al aus dem Jahre 2023 eine HR (Hazard Ratio) von 1,08 pro Jahr an. Dies bedeutet, dass mit jedem zusätzlichen Lebensjahr des/der

Spender*in das Risiko für ein Transplantatversagen um 8% steigt. Demnach ist das Spender*innen-Alter ein kontinuierlicher Prädiktor, dessen Risiko sich linear mit jedem Jahr verhält und keinen fixen Schwellenwert braucht, ab dem das Risiko steigt.(51)

Demgegenüber ist die Evidenz zum Serumkreatinin des/der Spender*in als Prädiktor in der internationaler Literatur widersprüchlich. Ältere Studien wie Roodnat et al. aus dem Jahre 2003 untersuchten das langfristige Transplantatversagen als Endpunkt, während neuere Studien wie Sonnenberg et al. die eGFR 1 Jahr nach NTx untersuchten. Demzufolge ist in Roodnat et al. das Serumkreatinin des/der Spender*in ein signifikanter zeitabhängiger Einflussfaktor ($p < 0,0001$) und in Sonnenberg et al. nicht. (52)(39)

Demnach ist das Einbeziehen des Donor- Kreatinins im Zwirner et al. Modell methodisch fragwürdig und könnte die fehlende Signifikanz in der Grazer Kohorte erklären.

Ein weiterer fraglicher Prädiktor ist der Empfänger*in-BMI. Nach Liese et al. ist ein BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ mit einer signifikant niedrigeren eGFR nach 12 Monaten nach NTx assoziiert ($p = 0,015$). Zu beachten ist, dass der Effekt zeitabhängig ist und vor allem postoperativ bis nach 6 Monaten am stärksten ausgeprägt, weshalb der Prädiktor vor allem für die DGF und eine frühe Transplantatfunktion gut validiert ist, aber für die 1 Jahres Nierenfunktion, wie sie im Prognosemodell von Zwirner et al. beschrieben wird, eher ungeeignet ist. (53)

Anders imponiert der Risikofaktor der ≥ 3 Retransplantationen: Hier zeigt sich in der Literatur von Thongprayoon et al. ein signifikant höheres Risiko für Transplantatversagen (HR 1,20) und Abstoßung (OR 1,30) bei Patient*innen, die ≥ 2 Transplantationen haben (54). Auch das KTOP-Modell steht im Einklang mit der vorhin genannten Studie. Dabei wird ein HR von 3,08 pro Transplantation angegeben, was bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko mit jeder zusätzlichen Transplantation um das 3,08-Fache steigt (51).

Der fünfte Prädiktor im Prognosemodell von Zwirner et al. ist die CIT, die ein gut etablierter Risikofaktor in der Literatur ist. Das US Renal Data System Registry zeigt eine 23% Risikoerhöhung pro 6 Stunden CIT (55). Demzufolge ist die CIT besonders relevant und wichtig in Prognosemodellen, da sie ein modifizierbarer Faktor während der Organallokation ist.

4.1.2.1 ROC-Kurve nach Zwirner et al. mit den Grazer Daten

In der anschließenden ROC-Kurven Analyse (Abbildung 2 , Tabelle 7) mit den Grazer Daten war die Vorhersage nur für KDIGO- Kategorien G3b, G4 und G5 mit einer AUC > 0,700 überzeugend. Die G2 und G3a Kategorien sind mit niedrigen AUROC-Werten (0,345 vs. 0,396) bei der Vorhersage nicht klinisch nutzbar. Demnach hat das Modell eine gute Vorhersageleistung für eine schlechtere Nierenfunktion, während das Prognosemodell eine gute/mäßige Funktionsleistung der Niere mit keiner ausreichenden Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann.(29)

Zu beachten ist, dass in der Referenzgruppe G1 und in der Randgruppe G5 eine sehr kleine Zahl von Patienten*innen (20 und 28) inkludiert sind, weshalb die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Eine aktuelle externe Validierungsstudie am Universitätsklinikum RWTH Aachen von Tessmer et al. bestätigt die klinische Relevanz des Prognosemodells und kommt auf ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit. Das Modell konnte nach einer Rekalibrierung insbesondere ungünstige Empfänger*in-Spender*in Paarungen mit eGFR Kategorie G4 und G5 ein Jahr nach NTx mit einer AUC>0,700 vorhersagen. Vor der Rekalibrierung konnte das Modell nur für KDIGO G2 und G4 validiert werden, was daraufhin deutet, dass die Effektstärken der Prädiktoren zentrumspezifisch variieren und die Baseline-Risiken zwischen den Zentren unterschiedlich waren.

Die Autor*innen schlussfolgern, dass das Modell klinisch bedeutsam ist, um eine schlechte Transplantatfunktion zu identifizieren und eine mögliche erfolglose Allokation im Vorfeld zu vermeiden. (56)

Unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur sowie methodischer Gesichtspunkte lassen sich mehrere mögliche Erklärungen ableiten, warum das Prognosemodell höhere eGFR- Kategorien (G3b, G4, G5) besser vorhersagen kann als niedrigere Kategorien (G3a, G2):

Zum einen liegt das an einem Ungleichgewicht in der Verteilung der eGFR-Kategorien, da die meisten Patient*innen nach NTx in die mittleren Kategorien G3a (33,6%) und G3b (30,3%) fallen. Randkategorien wie G1 (2,6%), G4 (11,5%) und G5 (3,6%) sind seltener und haben dadurch eine höhere Spezifität für extreme Kategorien, da diese durch stärkere Risikofaktoren charakterisiert sind (57).

Zum anderen sind die im Prognosemodell verwendeten Variablen stärker mit ungünstigen Outcomes assoziiert. So führt ein hohes Spender*in-Alter und-

Serumkreatinin eher zu G4/G5 als zu G2/G3a. Auch die HR (Hazard Ratios) für Transplantatversagen steigen exponentiell mit niedriger eGFR von 1,12 (G3a) über 2,86 (G4) bis hin zu 13,2 (G5), wodurch extreme Kategorien leichter vorhersagbar sind (58).

Zudem ist die Vorhersage von G1/G2 schwieriger, da gute Outcomes von vielen zusätzlichen Faktoren wie Immunologie, Histologie und posttransplantärem Management abhängt, die nicht im Modell erfasst werden (58)(59).

Ein weiterer Grund für die schlechte Vorhersage der niedrigen Kategorien kann in den unterschiedlichen Prädiktor- Effekten auf die verschiedenen Kategorien gefunden werden. Ein Prädiktor, der gut zwischen G4/G5 unterscheidet muss nicht automatisch zwischen G2 und G3a unterscheiden können. Dies erfordert komplexerer Modelle wie mehrdimensionale Stereotype- Modelle. (60)

4.1.3 Ergebnisse der Validierung nach Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover

Beim Versuch der Rekalibrierung des Prognosemodells aus Hannover wurde mittels „Backward-Elimination“ der multivariablen linearen Regression vier signifikante Variablen für das finale neue Prognosemodell für Grazer Patient*innen ausgewählt. Dabei werden das Spender*innen-Alter, die CIT, die Wartezeit auf Tx und das Empfänger*innen Geschlecht angewendet. In der linearen Formel zur Berechnung der eGFR (Formel 6) sieht man, dass die negativen Koeffizienten für Donoralter, Wartezeit auf Tx und CIT auf eine lineare Abnahme der Nierenfunktion mit zunehmender Belastung hindeuten. Biologisch kumulative Schädigungsmechanismen, die zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen, werden auch in der internationalen Literatur bestätigt. So weisen ältere Spendernieren eine reduzierte funktionelle Reserve durch Nephron-verlust und -sklerose auf. Ab 40. Jahren nimmt die Anzahl funktionsfähiger Nephrone mit zunehmenden Alter um 1 %pro Jahr ab. Zudem kommt es zur Vernarbung der Glomeruli und Verdickung der Basalmembran.(61)(62)

Die kalte Ischämiezeit löst eine Kaskade von Ischämie-Reperfusionsschäden aus, sodass jede Stunde CIT das Risiko für Transplantatversagen um 1,3% erhöht (63). Auch die Dialysezeit vor Transplantation wirkt sich durch multiple systemische Veränderungen negativ auf die Nierenfunktion aus. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine linkventrikuläre Hypertrophie (LVH) durch Volumenüberladung und Hypertonie,

eine arterielle Gefäßsteifigkeit durch erhöhte Inflammation und urämischer Toxine oder Gefäßverkalkungen durch eine Störung des Mineralstoffwechsels sind schwerwiegende Folgen der Dialyse (64)(65)(66). Dialysepatient*innen leiden weiters an einer chronischen Inflammation und Dialysestress, der zu Multiorganschäden führen kann (67) (68).

Fu et al. haben herausgefunden, dass jedes Dialysejahr vor 3 Jahren das Sterberisiko um 42%, danach um 5% pro Jahr erhöht (69), weshalb die Wartezeit auf die Dialyse so kurz wie möglich gehalten werden sollte.

Der Effekt des Geschlechts der Empfänger*innen in Formel 6, dass männliche Empfänger durchschnittlich 6,8ml/min höhere eGFR aufweisen als Frauen weist auf mögliche biologische Unterschiede hin.

In der Literatur ist die Frage, ob männliche Empfänger einen Vorteil gegenüber weiblichen Empfängerinnen bei NTx haben komplex und altersabhängig. Bezüglich der eGFR zeigen Studien, dass die Kombination männlicher Spender und männlicher Empfänger die höchste eGFR aufweist. Jedoch ist es nicht mit einem besseren Transplantatüberleben assoziiert. (70) Vinson et al. haben in ihrer Metaanalyse mit 438.585 Patient*innen bestätigt, dass junge Frauen (13-24 Jahren) mit männlichen Spendernieren das höchste Transplantatversagensrisiko haben, während ältere Frauen (≥60Jahre) mit weiblichen Spendernieren die besten Ergebnisse erbrachten (71). Gründe für die Geschlechtsunterschiede lassen sich im Nephronmasse-Mismatch, in der immunologischen Sensibilisierung, sowie MHC (Major-Histokompatibilitätskomplex)- Antigene und den Östrogen-Schutzeffekt finden. Männer haben eine größere Körpermasse, weshalb eine weibliche Spenderniere oft unzureichend viele Nephrone aufweist (72). Weiters sind Frauen häufiger durch die Schwangerschaft sensibilisiert und weisen andere MHC- Antigene auf den Nieren auf, was bei männlichen Empfängern eine Abstoßung auslösen kann (71)(73)(74).

Nicht zuletzt wurde Östrogen ein Schutzeffekt auf die Ischämie bei Frauen zugesprochen (75). Schlussfolgernd hängen die Ergebnisse stark von der Spender*in - Empfänger*in – Kombination und dem Alter ab.

4.1.3.1 ROC- Kurve nach Rekalibrierung mit den Grazer Daten

In der anschließenden ROC-Kurvenanalyse (Abbildung 3, Tabelle 12) nach Rekalibrierung mit den Grazer Daten war die Vorhersage für keine der KDIGO-Kategorien zulässig. Demnach zeigen sich in G2 und G3a ähnlich niedrige AUROC-Werte (0,420 bzw. 0,412) und in G3b, G4 und G5 ähnlich höhere AUROC-Werte (0,682, 0,659 und 0,687), die alle aber unterhalb von 0,700 liegen.

AUROC- Werte $< 0,60$ haben eine schlechte Diskriminationsfähigkeit, können daher nicht gut zwischen Patient*innen mit der Referenzgruppe G1 und der jeweiligen GFR-Kategorie unterschieden und sind nicht besser als Zufall. Wohingegen AUROC-Werte zwischen 0,60-0,70 eine schwache Diskrimination aufweisen und möglicherweise klinisch von Nutzen sind. Erst AUROC- Werte $> 0,75$ haben eine klare Diskriminationsfähigkeit und eine gute klinische Anwendbarkeit. (29) (28)

Demzufolge ist das vorliegende neu kalibrierte Prognosemodell mit den Grazer Daten nicht zuverlässig klinisch anwendbar und bedarf noch weiterer Überarbeitung.

Mögliche Gründe, dass das Prognosemodell für die Praxis ungeeignet ist, können in der mangelnden Kalibrierungsstrategie gefunden werden. Es sollten laut den TRIPOD-Leitlinien Kalibrierungsplots und Hosmer- Lemeshow- Tests zur Anwendung kommen, um die Übereinstimmung zwischen vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten und beobachteten Häufigkeiten zu überprüfen (27). Weitere Schritte einer Rekalibrierung sind die Anpassung des Intercepts (Konstante) und des Slopes (Koeffizienten), um systemische Über-/Unterschätzung und Stärke der Prädiktoren-Effekte anzupassen. Weiters sind Entscheidungskurvenanalysen sinnvoll, um eine mögliche klinisch sinnvolle Anwendbarkeit zu zeigen. (76)

4.2 Klinische Relevanz

Das Hannover- Prognosemodell von Zwirner et al. ist von hoher klinischer Relevanz, da ungünstige Spender*in-Empfänger*in- Kombinationen vor der Transplantation zur Vermeidung von vorhersehbar schlechter Transplantatfunktion identifiziert werden können. In der Praxis kann dadurch im Vorfeld schon eine erfolglose Organallokation vermieden werden. In der vorliegenden Validierung ohne Rekalibrierung mit den Grazer Daten konnte gezeigt werden, dass ungünstige Spender*in-Empfänger*in-Paarungen mit eGFR-Kategorien von G3b, G4 und G5 ein Jahr nach NTx mit einer $AUC > 0,700$ vorhergesagt werden können. Dies entspricht einer guten Vorhersagekraft für schlechtere Transplantatfunktion. Bei der Allokation können dadurch bereits zum Zeitpunkt des Organangebots Transplantationen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Transplantatfunktion mit eGFR- Werten $< 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$ identifiziert und nicht transplantiert werden.

Besonders relevant ist dies im Zusammenhang mit der zunehmenden Nutzung von Organen mit erweiterten Spenderkriterien (ECD), deren Nierenspende mit erhöhtem Risiko für Transplantatversagen einhergeht. Definitionsgemäß sind Spender*innen mit erweiterten Kriterien, DBD-Spender*innen, die entweder ≥ 60 Jahre alt sind oder 50-59 Jahre alt mit arterieller Hypertonie, terminalen Serumkreatinin $> 1,5 \text{ mg/dl}$ oder zerebrovaskulären Insult als Todesursache haben. (77,78) Durch sie soll der Spender*innenpool erweitert werden, da die Zahl der Patienten*innen mit Niereninsuffizienz die Zahl der verfügbaren Organe übersteigt (79). Durch das Prognosemodell könnte eine evidenzbasierte Entscheidung getroffen werden, welche ECD-Organen für welche Empfänger*innen geeignet sind, anstatt alle ECD-Nieren als gleichwertig zu betrachten oder grundsätzlich abzulehnen. Vor allem weil das Prognosemodell von Zwirner et al. mit hoher Wahrscheinlichkeit schlechte Nierenfunktionskategorien (G3b, G4, G5) vorhersagen kann und bei ECD-Organen von Anfang an die Gefahr erhöht ist, dass ungünstige Kombinationen zu einer Transplantatfunktion führen, die nicht besser als Dialyse ist. (80)(81)

Das Prognosemodell hilft dabei als „Risikofilter“ sogenannte „futile transplantations“ zu vermeiden. Darunter versteht man Nierentransplantationen, bei denen der erwartete Nutzen für die Empfänger*innen minimal ist oder der Überlebensvorteil keinen Nutzen gegenüber der Dialyse bietet (82).

4.3 Vergleich mit anderen Prognosemodellen

Die systemische Literatur zeigt mehrere etablierte Modelle, die als Vergleich oder Alternative zum Hannover-Prognosemodell dienen können. Im Folgenden werden beispielhaft alternative Prognosemodelle aufgezählt:

Zum einen gibt es das KTOP (Kidney Transplantation Outcome Predictions)- Modell von Miller et al. aus dem Jahre 2023. Dieses ist das erste europäische Online-Risikotool basierend auf 32.958 Transplantationen aus dem Eurotransplant Allokationsbereich, welches Mortalität, Tod mit funktionierendem Transplantat und Transplantatverlust prädiziert. Die 10 Jahres- AUC beträgt dabei bis zu 0,81, was eine gute Diskriminationsfähigkeit für Langzeit-Outcomes ist. Das Modell verwendet ähnliche Prädiktoren wie das in Hannover, jedoch zusätzlich Empfänger*in- Diabetes und Empfänger*in- Alter und kein Spender*in- Kreatinin und Empfänger*in-BMI. Beide Modelle eignen sich zur komplementären Anwendung für die strategischen Allokationsentscheidungen.(51)

Ein weiteres Prognosemodell aus dem Jahre 2014 ist das US-amerikanische KDRI (Kidney Donor Risk Index) /KDPI (Kidney Donor Profile Index) Standardmodell mit 14 primären Spender*innen-Faktoren. KDRI quantifiziert das relative Risiko des Transplantatversagens im Vergleich zu einer Referenzniere eines gesunden 40-jährigen Spenders. KDPI rechnet den KDRI- Wert in einen Perzentilwert (0-100%) um. Das Prognosemodell hat eine moderate Diskriminationsfähigkeit (C-Statistik: 0,62) weshalb es besser für Populationsvergleiche und standardisierte Spender*innen-Bewertung als für individuelle Entscheidungen geeignet ist. Außerdem inkludiert es keine Empfänger*innen-Faktoren im Gegensatz zu KTOP und dem Hannover-Prognosemodell. (83–85)

Das aktuelle KASI (Kidney Allograft Survival Index) - Modell demonstriert, dass die Einbeziehung von Empfänger*innen- Charakteristika die Diskrimination (AUROC 0,68) und Kalibrierung von Prognosemodellen vor allem von KDRI verbessert (86). Trotzdem ist die Übertragbarkeit des für die US- Population entwickelte KASI- Modell auf die europäische Bevölkerung unklar, weshalb es noch keine Anwendung in Europa findet. Von Molnar et al. wurde ein weiteres US-amerikanische Prognosemodell „Transplant Score“ 2017 publiziert. Dabei werden nur prätransplant verfügbare Spender*innen und Empfänger*innen Daten verwendet, um die Mortalität (C-Statistik 0,7) zu

prognostizieren. Da das Modell mit dem sozioökonomischen Faktor „Versicherungstyp“ US- zentriert ist, ist eine Anwendung in Europa fragwürdig. (87)

Auch Post- Transplant- Prognosemodelle sind verfügbar: Das von Shabir et al. beschriebene Birmingham- Risk Model nutzt 1-Jahres Empfänger*innen- Daten (Alter, Geschlecht, Ethnizität, Nierenfunktion, Proteinurie, akute Abstoßung) um das Transplantatüberleben nach 5 Jahren vorherzusagen. Mit einer C- Statistik von 0,84 ist es ein sehr gut diskriminiertes posttransplantäres Prognosemodell, das für die Langzeit Überwachung und Risikostratifizierung nach dem ersten NTx Jahr geeignet ist. Es kann zu prätransplantären Modellen wie KDRI, KTOP oder das Hannover Modell verwendet werden. (88)

Schlussendlich unterscheidet sich das Hannover-Modell von den meisten anderen Prognosemodellen durch sein spezifisches Outcome der eGFR-Kategorien und nicht des Transplantatüberlebens. Zusätzlich finden nur fünf präoperative Variablen (Spender*in-Alter und Serumkreatin, Empfänger*in-BMI, Retransplantation >2., und die kalte Ischämiezeit) im Modell Verwendung. (24)

4.4 Limitationen

Das Prognosemodell von Zwirner et al. weist einige Limitationen auf, die in der vorliegenden externen Validierung mit einer Grazer Kohorte veranschaulicht werden: Das Modell funktioniert nicht zuverlässig für alle GFR- Kategorien, sondern nur für ungünstige Outcomes ($\text{eGFR} < 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Dies ist eine typische Limitation von Prognosemodellen, die sich auf Risikostratifizierung konzentrieren.

Eine weitere Rekalibrierung ist nötig, um sicherzustellen, dass das Modell auf andere Zentren übertragbar ist und Unterschiede in Patient*innenpopulation und chirurgischer Techniken erkannt und deren Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit überprüft wird. In der vorliegenden Arbeit fand eine genaue Rekalibrierung mit Anpassung der Konstante und Koeffizienten nicht statt, sondern es wurde mittels „Backward-Elimation“ und p-Werten vielversprechende Variablen ausgewählt.

Eine weitere Einschränkung in der externen Validierung des Prognosemodells ist die Tatsache, dass Zwirner et al. wenig Daten veröffentlichte und kein Zugriff auf die Rohdaten aus Hannover möglich war. So fehlen unter anderen im Paper die Auswertungen der β - Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle oder der Varianz. Ein genauer Kohortenvergleich mittels statistischer Tests gestaltete sich dadurch als schwierig.

Ein weiterer nennenswerter Punkt ist, dass in der Kohorte aus Graz DCD- Spenden nicht ausgeschlossen wurden. Da in Deutschland nur DBD-Spenden erlaubt sind, besteht die Gefahr einer Ergebnisverfälschung.

Das Modell nutzt ausschließlich präoperative verfügbare Parameter und berücksichtigt keine posttransplantären Risikofaktoren wie DGF, akute Abstoßung, oder Histologie-Befunde, die nachweislich das Langzeit- Outcome beeinflussen (89,90). Für eine umfassende Risikostratifizierung könnten weitere prätransplantäre Prädiktoren wie HLA- Mismatch, Empfänger*in-Vorerkrankungen wie Diabetes, Dialyseart oder Empfänger*in-Alter die Vorhersagekraft des Modells verbessern. Auch in anderen Modellen, wie KTOP oder TransplantScore finden diese Variablen Anwendung(51)(91).

Zu beachten ist auch, dass der Empfänger*in BMI als schwächster Prädiktor weniger geeignet ist als die anderen Variablen (53).

Zu guter Letzt stellt sich immer die ethische Frage der distributiven Gerechtigkeit. Kann eine Niere nur aufgrund einer berechneten Wahrscheinlichkeit eines Prognosemodells zur Vorhersage der Nierenfunktion ein Jahr nach NTx einem bestimmten Empfänger/ einer bestimmten Empfängerin alloziert werden.

5 Conclusio

Ziel der vorliegenden Arbeit war die externe Validierung des Prognosemodells aus Hannover von Zwirner et al. zur Vorhersage der Nierenfunktion (GFR-Kategorien) ein Jahr nach Nierentransplantation. Das vorgeschlagene Modell aus Hannover ist in der von uns untersuchten Kohorte aus Graz nur eingeschränkt klinisch anwendbar, da es nur in den höheren GFR-Kategorien (G3b, G4 und G5) eine gute Diskriminationsfähigkeit zeigte. Dadurch kann das Prognosemodell eine schlechte Transplantatfunktion gut vorhersagen. Wohingegen niedrige GFR-Kategorien (G2, G3) keine klinische Vorhersagegenauigkeit durch das Prognosemodell haben.

Trotz der genannten Einschränkungen gelang erstmals eine erfolgreiche Validierung des Modells von Zwirner et al. in einer österreichischen Kohorte für die GFR-Kategorien G3b, G4 und G5, die ungünstigen Outcomes mit einer eGFR $<44\text{ml/min/1,73m}^2$ repräsentieren.

Beim Versuch mittels Rekalisierung ein Prognosemodell für Grazer Daten für alle GFR-Kategorien zu entwickeln, konnte keine ausreichende Sensitivität und Spezifität der jeweiligen GFR-Kategorien erreicht werden, weshalb das Modell nicht zuverlässig im Klinikalltag eingesetzt werden kann.

Die Ergebnisse unterstreichen die klinische Relevanz des Prognosemodells zur Identifikation ungünstiger Empfänger*in-Spender*in Paarungen und zur Vermeidung erfolgloser Organallokationen. Insbesondere im Kontext von Nieren mit erweiterten Spenderkriterien (ECD) bietet das Prognosemodell das Potenzial, Risikokonstellationen bereits prätransplantär zu identifizieren und dadurch eine gezielte sowie klinisch sinnvolle Organallokation zu unterstützen.

Weiterführende Studien sind erforderlich, um eine erneute Rekalisierung des Prognosemodells durchzuführen, um eine genauere zentrumspezifische Anpassung zu erhalten. Dies könnte dabei helfen alle GFR-Kategorien mit dem Prognosemodell vorherzusagen.

Darüber hinaus ist es wünschenswert, dass weitere externe Validierungen bereits existierender Modelle durchgeführt werden, um die Voraussagekraft prognostischer Modelle im Bereich der Nierentransplantation weiter zu steigern und international anwendbar zu machen.

6 Literaturverzeichnis

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. März 2017;389(10075):1238–52. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
2. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, u. a. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. April 2024;105(4):S117–314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
3. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health. *Am J Kidney Dis*. Mai 2014;63(5):820–34. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.006
4. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, u. a. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 23. November 2017;3(1):17088. doi:10.1038/nrdp.2017.88
5. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. März 2016;12(3):133–46. doi:10.1038/nrneph.2015.205
6. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, Bonthuis M, Abd ElHafeez S, Arribas Monzón F, u. a. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clin Kidney J*. 1. Februar 2024;17(2):sfad281. doi:10.1093/ckj/sfad281
7. Schoot TS, Goto NA, van Marum RJ, Hilbrands LB, Kerckhoffs APM. Dialysis or kidney transplantation in older adults? A systematic review summarizing functional, psychological, and quality of life-related outcomes after start of kidney replacement therapy. *Int Urol Nephrol*. 1. November 2022;54(11):2891–900. doi:10.1007/s11255-022-03208-2
8. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, u. a. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. April 2020;104(4S1 Suppl 1):S11–103. doi:10.1097/TP.0000000000003136 PubMed PMID: 32301874.

9. Deutsche Stiftung Organtransplantation DSO Jahresbericht [Internet]. [zitiert 7. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/jahresbericht>
10. History - Eurotransplant [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/about-us/history>
11. Organspende und -transplantation | Gesundheit Österreich GmbH [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://transplant.goeg.at/organspende-tx>
12. Cesaretti M, Izzo A, Pellegrino RA, Galli A, Mavrothalassitis O. Cold ischemia time in liver transplantation: An overview. *World J Hepatol.* 27. Juni 2024;16(6):883. doi:10.4254/wjh.v16.i6.883 PubMed PMID: 38948435.
13. Nieto-Ríos JF, Ochoa-García CL, Serna-Campuzano A, Benavides-Hermosa B, Calderón-Puentes LL, Aristizabal-Alzate A, u. a. Time of Cold Ischemia and Delayed Graft Function in a Cohort of Renal Transplant Patients in a Reference Center. *Indian J Nephrol.* Februar 2019;29(1):8. doi:10.4103/ijn.IJN_162_18 PubMed PMID: 30814787.
14. Valero-Masa MJ, González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Manito-Lorite N, Sobrino-Márquez JM, u. a. Cold ischemia >4 hours increases heart transplantation mortality. An analysis of the Spanish heart transplantation registry. *Int J Cardiol.* November 2020;319:14–9. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.009
15. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M. Impact of Cold Ischemia Time on Kidney Transplant: A Mate Kidney Analysis. *Transplant Proc.* Juni 2020;52(5):1269–71. doi:10.1016/j.transproceed.2019.12.052
16. TX-Jahresbericht_2023_bf.pdf [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: https://jasmin.goeg.at/id/eprint/3715/1/TX-Jahresbericht_2023_bf.pdf
17. Zecher D, Tieken I, Wadewitz J, Zeman F, Rahmel* A, Banas* B. Regional Differences in Waiting Times for Kidney Transplantation in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 9. Juni 2023;120(23):393. doi:10.3238/arztebl.m2023.0098 PubMed PMID: 37097064.

18. Eurotransplant Manual - Eurotransplant [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual>
19. Empfehlungen zur Todesfeststellung | Gesundheit Österreich GmbH [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://transplant.goeg.at/todesfeststellung>
20. RIS - Organtransplantationsgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 10.01.2026 [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20008119>
21. Gesetzliche Regelungen der Organspende. [Internet]. [zitiert 10. Januar 2026]. Verfügbar unter: <https://www.organspende-info.de/gesetzliche-grundlagen/entscheidungsloesung/>
22. Lomero M, Gardiner D, Coll E, Haase-Kromwijk B, Procaccio F, Immer F, u. a. Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. Januar 2020;33(1):76–88. doi:10.1111/tri.13506 PubMed PMID: 31482628.
23. Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 11. August 1994;331(6):365–76. doi:10.1056/NEJM199408113310606
24. Zwirner U, Kleine-Döpke D, Wagner A, Störzer S, Gronau F, Beetz O, u. a. Prediction of Renal Graft Function 1 Year After Adult Deceased-Donor Kidney Transplantation Using Variables Available Prior to Transplantation. *Ann Transplant*. 1. Oktober 2024;29:e944603. doi:10.12659/AOT.944603 PubMed PMID: 39350474.
25. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, u. a. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem*. 1. April 2007;53(4):766–72. doi:10.1373/clinchem.2006.077180
26. Pe S, A L. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann*

- Intern Med. 6. April 2013;158(11). doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007 PubMed PMID: 23732715.
27. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Calster BV, u. a. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 16. April 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378 PubMed PMID: 38626948.
 28. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. April 1982;143(1):29–36. doi:10.1148/radiology.143.1.7063747
 29. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, u. a. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 10. Oktober 2017;318(14):1377–84. doi:10.1001/jama.2017.12126
 30. Barbachowska-Kubik A, Gozdowska J, Durlík M. Kidney Transplantation in Older Recipients: One-Year Outcomes and Complications from a Single-Center Experience. *J Clin Med*. 17. September 2025;14(18):6545. doi:10.3390/jcm14186545 PubMed PMID: 41010748; PubMed Central PMCID: PMC12471075.
 31. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, u. a. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Dezember 2012;27 Suppl 4(Suppl 4):iv39-46. doi:10.1093/ndt/gfs544 PubMed PMID: 23258810; PubMed Central PMCID: PMC3526982.
 32. Jayanti S, Beruni NA, Chui JN, Deng D, Liang A, Chong AS, u. a. Sex and gender as predictors for allograft and patient-relevant outcomes after kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 19. Dezember 2024;12(12):CD014966. doi:10.1002/14651858.CD014966.pub2 PubMed PMID: 39698949; PubMed Central PMCID: PMC11656698.

33. Yan J, Yang X, Wang J, Cai H, Che X, Ying L, u. a. Metabolic Risk Profile and Graft Function Deterioration 2 Years After Kidney Transplant. *JAMA Netw Open*. 27. Dezember 2023;6(12):e2349538. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.49538
34. Schold JD, Augustine JJ, Huml AM, Fatica R, Nurko S, Wee A, u. a. Effects of body mass index on kidney transplant outcomes are significantly modified by patient characteristics. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Februar 2021;21(2):751–65. doi:10.1111/ajt.16196 PubMed PMID: 32654372; PubMed Central PMCID: PMC8905683.
35. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, u. a. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. April 2020;104(4S1):S11–103. doi:10.1097/TP.0000000000003136
36. Boom H, Mallat MJK, Fijter JWD, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int*. 1. August 2000;58(2):859–66. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00235.x
37. Bellini MI, Nozdrin M, Pengel L, Knight S, Papalois V. How good is a living donor? Systematic review and meta-analysis of the effect of donor demographics on post kidney transplant outcomes. *J Nephrol*. April 2022;35(3):807–20. doi:10.1007/s40620-021-01231-7 PubMed PMID: 35072936; PubMed Central PMCID: PMC8995249.
38. Dielwart IJC, Kremer D, Knobbe TJ, Groothof D, Leuvenink HGD, Kootstra-Ros JE, u. a. Deceased kidney donor cystatin C and subsequent recipient measured glomerular filtration rate at one year after transplantation. *PloS One*. 2026;21(3):e0342497. doi:10.1371/journal.pone.0342497 PubMed PMID: 41805759; PubMed Central PMCID: PMC12974819.
39. Sonnenberg EM, Hsu JY, Cohen JB, Potluri VS, Geng Z, Levine MH, u. a. Acute Kidney Injury in Deceased Organ Donors and Kidney Transplant Outcomes: A National Cohort Study Using a Novel Data Source. *Ann Surg*. Dezember 2022;276(6):e982. doi:10.1097/SLA.0000000000004597

40. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl.* August 2016;22(8):1136. doi:10.1002/lt.24461
41. Shrestha S, Bradbury L, Boal M, Blackmur JP, Watson CJE, Taylor CJ, u. a. Logistical Factors Influencing Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidney Transplants. *Transplantation.* Februar 2016;100(2):422. doi:10.1097/TP.0000000000000844
42. Persijn GG. Allocation of Organs, Particularly Kidneys, Within Eurotransplant. *Hum Immunol.* 1. Juni 2006;Dedication to Jon van Rood67(6):419–23. doi:10.1016/j.humimm.2006.03.008
43. Luo Y, Dong Z, Hu X, Tang Z, Zhang J, Deng W, u. a. Donor Death Category Is an Effect Modifier Between Cold Ischemia Time and Post-transplant Graft Function in Deceased-Donor Kidney Transplant Recipients. *Front Med.* 2021;8:743085. doi:10.3389/fmed.2021.743085 PubMed PMID: 34888321; PubMed Central PMCID: PMC8649960.
44. Zecher D, Tieken I, Wadewitz J, Zeman F, Rahmel A, Banas B. Regional differences in waiting times for kidney transplantation in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 9. Juni 2023. doi:10.3238/arztebl.m2023.0098
45. Morrison LJ, Sandroni C, Grunau B, Parr M, Macneil F, Perkins GD, u. a. Organ Donation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 5. September 2023;148(10):e120–46. doi:10.1161/CIR.0000000000001125
46. Haller MC, Kainz A, Baer H, Oberbauer R. Dialysis Vintage and Outcomes after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 6. Januar 2017;12(1):122–30. doi:10.2215/CJN.04120416 PubMed PMID: 27895135; PubMed Central PMCID: PMC5220655.
47. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* Januar 2014;27(1):19–27. doi:10.1111/tri.12217 PubMed PMID: 24138291.

48. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat.* 2. April 2016;70(2):129–33. doi:10.1080/00031305.2016.1154108
49. Hua Y, Stead TS, George A, Ganti L. Clinical Risk Prediction with Logistic Regression: Best Practices, Validation Techniques, and Applications in Medical Research. *Acad Med Surg.* 7. März 2025. doi:10.62186/001c.131964
50. Gregorich M, Strohmaier S, Dunkler D, Heinze G. Regression with Highly Correlated Predictors: Variable Omission Is Not the Solution. *Int J Environ Res Public Health.* Januar 2021;18(8):4259. doi:10.3390/ijerph18084259
51. Miller G, Ankerst DP, Kattan MW, Hüser N, Vogelaar S, Tieken I, u. a. 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.* Februar 2023;83(2):173–9. doi:10.1016/j.eururo.2021.12.008 PubMed PMID: 35000822.
52. Roodnat JI, Mulder PGH, Van Riemsdijk IC, IJzermans JNM, van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation.* 27. März 2003;75(6):799–804. doi:10.1097/01.TP.0000056632.00848.8D PubMed PMID: 12660505.
53. Liese J, Bottner N, Büttner S, Reinisch A, Woeste G, Wortmann M, u. a. Influence of the recipient body mass index on the outcomes after kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* Februar 2018;403(1):73–82. doi:10.1007/s00423-017-1584-7 PubMed PMID: 28493145.
54. Thongprayoon C, Garcia Valencia OA, Miao J, Craici IM, Mao SA, Mao MA, u. a. Impact of Multiple Kidney Retransplants on Post-Transplant Outcomes in the United States. *Transplant Proc.* März 2025;57(2):214–22. doi:10.1016/j.transproceed.2024.12.016 PubMed PMID: 39826993.
55. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 13. November 2004;364(9447):1814–27. doi:10.1016/S0140-6736(04)17406-0 PubMed PMID: 15541456.

56. Tessmer P, Weigle CA, Meister FA, Wiemann BA, Gwinner W, Mühlfeld A, u. a. External validation of a prognostic model predicting renal graft function one year after brain-dead donor kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2026;411(1):77. doi:10.1007/s00423-025-03962-8 PubMed PMID: 41642347; PubMed Central PMCID: PMC12891121.
57. Cartus AR, Samuels EA, Cerdá M, Marshall BDL. Outcome class imbalance and rare events: An underappreciated complication for overdose risk prediction modeling. *Addiction.* Juni 2023;118(6):1167–76. doi:10.1111/add.16133 PubMed PMID: 36683137; PubMed Central PMCID: PMC10175167.
58. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* März 2011;57(3):466–75. doi:10.1053/j.ajkd.2010.10.054 PubMed PMID: 21257243.
59. Raynaud M, Aubert O, Reese PP, Bouatou Y, Naesens M, Kamar N, u. a. Trajectories of glomerular filtration rate and progression to end stage kidney disease after kidney transplantation. *Kidney Int.* Januar 2021;99(1):186–97. doi:10.1016/j.kint.2020.07.025 PubMed PMID: 32781106.
60. Lunt M. Prediction of ordinal outcomes when the association between predictors and outcome differs between outcome levels. *Stat Med.* 15. Mai 2005;24(9):1357–69. doi:10.1002/sim.2009 PubMed PMID: 15568208.
61. Tullius SG, Rabb H. Improving the Supply and Quality of Deceased-Donor Organs for Transplantation. *N Engl J Med.* 17. Mai 2018;378(20):1920–9. doi:10.1056/NEJMr1507080
62. Summers DM, Johnson RJ, Hudson A, Collett D, Watson CJ, Bradley JA. 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.* 2. März 2013;381(9868):727–34. doi:10.1016/S0140-6736(12)61685-7 PubMed PMID: 23261146.

63. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, u. a. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* Februar 2015;87(2):343–9. doi:10.1038/ki.2014.304 PubMed PMID: 25229341.
64. Flythe JE, Watnick S. Dialysis for Chronic Kidney Failure: A Review. *JAMA.* 12. November 2024;332(18):1559–73. doi:10.1001/jama.2024.16338
65. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet.* 16. Juli 2016;388(10041):276–84. doi:10.1016/S0140-6736(16)30508-6 PubMed PMID: 27226133.
66. Bansal N, Artinian NT, Bakris G, Chang T, Cohen J, Flythe J, u. a. Hypertension in Patients Treated With In-Center Maintenance Hemodialysis: Current Evidence and Future Opportunities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* Juni 2023;80(6):e112–22. doi:10.1161/HYP.0000000000000230
67. Canaud B, Stephens MP, Nikam M, Etter M, Collins A. Multitargeted interventions to reduce dialysis-induced systemic stress. *Clin Kidney J.* Dezember 2021;14(Suppl 4):i72–84. doi:10.1093/ckj/sfab192 PubMed PMID: 34987787; PubMed Central PMCID: PMC8711765.
68. Canaud B, Kooman JP, Selby NM, Taal MW, Francis S, Maierhofer A, u. a. Dialysis-Induced Cardiovascular and Multiorgan Morbidity. *Kidney Int Rep.* November 2020;5(11):1856–69. doi:10.1016/j.ekir.2020.08.031 PubMed PMID: 33163709; PubMed Central PMCID: PMC7609914.
69. Fu R, Kim SJ, de Oliveira C, Coyte PC. An instrumental variable approach confirms that the duration of pretransplant dialysis has a negative impact on the survival of kidney transplant recipients and quantifies the risk. *Kidney Int.* August 2019;96(2):450–9. doi:10.1016/j.kint.2019.03.007 PubMed PMID: 31146972.
70. Fang Y, Westenberg LB, Hamm JJM, van de Wetering J, Bakker SJL, de Bruin RWF, u. a. Impact of Donor and Recipient Sex on Long-Term Outcomes Following Living Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Dual-Center Study. *Clin*

Transplant. Oktober 2025;39(10):e70335. doi:10.1111/ctr.70335 PubMed PMID: 41020661; PubMed Central PMCID: PMC12478291.

71. Vinson AJ, Zhang X, Dahhou M, Süsal C, Döhler B, Sapir-Pichhadze R, u. a. Age-dependent Sex Differences in Graft Loss After Kidney Transplantation. Transplantation. 1. Juli 2022;106(7):1473–84. doi:10.1097/TP.0000000000004026 PubMed PMID: 34974454.
72. Lepeyre F, Dahhou M, Zhang X, Boucquemont J, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, u. a. Association of Sex with Risk of Kidney Graft Failure Differs by Age. J Am Soc Nephrol JASN. Oktober 2017;28(10):3014–23. doi:10.1681/ASN.2016121380 PubMed PMID: 28592422; PubMed Central PMCID: PMC5619967.
73. Fang Y, Westenberg LB, Hamm JJM, van de Wetering J, Bakker SJL, de Bruin RWF, u. a. Impact of Donor and Recipient Sex on Long-Term Outcomes Following Living Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Dual-Center Study. Clin Transplant. Oktober 2025;39(10):e70335. doi:10.1111/ctr.70335 PubMed PMID: 41020661; PubMed Central PMCID: PMC12478291.
74. Yoneda T, Iemura Y, Onishi K, Hori S, Nakai Y, Miyake M, u. a. Effect of Gender Differences on Transplant Kidney Function. Transplant Proc. 2017;49(1):61–4. doi:10.1016/j.transproceed.2016.10.015 PubMed PMID: 28104160.
75. Sancho A, Gavela E, Kanter J, Beltrán S, Castro C, Escudero V, u. a. Graft survival differences in kidney transplants related to recipient sex and age. Front Med. 2022;9:962094. doi:10.3389/fmed.2022.962094 PubMed PMID: 36226149; PubMed Central PMCID: PMC9548586.
76. Tessmer P, Weigle CA, Meister FA, Wiemann BA, Gwinner W, Mühlfeld A, u. a. External validation of a prognostic model predicting renal graft function one year after brain-dead donor kidney transplantation. Langenbecks Arch Surg. 5. Februar 2026;411(1):77. doi:10.1007/s00423-025-03962-8 PubMed PMID: 41642347.
77. Husen P, Boffa C, Jochmans I, Krikke C, Davies L, Mazilescu L, u. a. Oxygenated End-Hypothermic Machine Perfusion in Expanded Criteria Donor

Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 1. Juni 2021;156(6):517–25. doi:10.1001/jamasurg.2021.0949

78. Rao PS, Ojo A. The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD-fundamentals for the practicing nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. November 2009;4(11):1827–31. doi:10.2215/CJN.02270409 PubMed PMID: 19808229.
79. Bozkurt B, Kılıç M. Marginal Donors in Renal Transplantation. Transplant Proc. Juni 2015;47(5):1273–81. doi:10.1016/j.transproceed.2015.04.006 PubMed PMID: 26093697.
80. Yap YT, Ho QY, Kee T, Ng CY, Chionh CY. Impact of pre-transplant biopsy on 5-year outcomes of expanded criteria donor kidney transplantation. Nephrology. Januar 2021;26(1):70–7. doi:10.1111/nep.13788 PubMed PMID: 32986301.
81. Gomes VM, Dos Santos LI, de Carvalho Silva BDP, Fabreti-Oliveira RA. Impact of donor expanded criteria kidney transplantation on clinical outcomes and survival: A single-center experience. Transpl Immunol. Oktober 2024;86:102116. doi:10.1016/j.trim.2024.102116 PubMed PMID: 39233095.
82. Wekerle T, Segev D, Lechler R, Oberbauer R. Strategies for long-term preservation of kidney graft function. Lancet. 27. Mai 2017;389(10084):2152–62. doi:10.1016/S0140-6736(17)31283-7 PubMed PMID: 28561006.
83. Peters-Sengers H, Heemskerk MBA, Geskus RB, Kers J, Homan van der Heide JJ, Berger SP, u. a. Validation of the Prognostic Kidney Donor Risk Index Scoring System of Deceased Donors for Renal Transplantation in the Netherlands. Transplantation. Januar 2018;102(1):162–70. doi:10.1097/TP.0000000000001889 PubMed PMID: 28731905.
84. Watson CJE, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. Transplantation. 15. Februar 2012;93(3):314–8. doi:10.1097/TP.0b013e31823f14d4 PubMed PMID: 22179407.

85. Yu ME, Husain SA, Maclay LM, Schold JD, Mohan S. Changes in characteristics of recovered United States deceased donor kidneys lead to large changes in Kidney Donor Risk Index-to-Kidney Donor Profile Index scaling over time. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. Februar 2026;26(2):316–21. doi:10.1016/j.ajt.2025.09.008 PubMed PMID: 40962141; PubMed Central PMCID: PMC12479100.
86. Potluri VS, Rubin J, Zee J, Ratcliffe SJ, Harhay MO, Abt PL, u. a. Assessing Deceased-Donor Kidneys Through Posttransplant Survival Prediction Algorithms. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Januar 2026;87(1):18–30. doi:10.1053/j.ajkd.2025.07.016 PubMed PMID: 41135690.
87. Molnar MZ, Nguyen DV, Chen Y, Ravel V, Streja E, Krishnan M, u. a. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation*. Juni 2017;101(6):1353–64. doi:10.1097/TP.0000000000001326 PubMed PMID: 27391198; PubMed Central PMCID: PMC5219861.
88. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, u. a. Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. April 2014;63(4):643–51. doi:10.1053/j.ajkd.2013.10.059 PubMed PMID: 24387794.
89. Gonzales MM, Bentall A, Kremers WK, Stegall MD, Borrows R. Predicting Individual Renal Allograft Outcomes Using Risk Models with 1-Year Surveillance Biopsy and Alloantibody Data. *J Am Soc Nephrol JASN*. Oktober 2016;27(10):3165–74. doi:10.1681/ASN.2015070811 PubMed PMID: 26961348; PubMed Central PMCID: PMC5042663.
90. Kaboré R, Haller MC, Harambat J, Heinze G, Leffondré K. Risk prediction models for graft failure in kidney transplantation: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1. April 2017;32(suppl_2):ii68–76. doi:10.1093/ndt/gfw405 PubMed PMID: 28206633.
91. Molnar MZ, Nguyen DV, Chen Y, Ravel V, Streja E, Krishnan M, u. a. Predictive Score for Posttransplantation Outcomes. *Transplantation*. Juni 2017;101(6):1353–

64. doi:10.1097/TP.0000000000001326 PubMed PMID: 27391198; PubMed Central PMCID: PMC5219861.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurden folgende Tools verwendet:

- DeepL Translator (Version 25.10.22981688, DeepL SE, <https://www.deepl.com/de/translator> , 2026)
- ChatGPT (Version GPT-5.3, OpenAI, <https://chatgpt.com>, 2026)

Diese KI-basierten Werkzeuge wurden einzig zur Optimierung der Sprache verwendet, gemäß der geltenden Richtlinie der Medizinischen Universität Graz über Standards für gute wissenschaftliche Praxis.

7 Appendix

7.1 Ethikvotum



Ethikkommission
der Medizinischen
Universität Graz

Neue Stiftingtalstraße 6 West, Eingang P
A-8010 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
<https://ecs2.medunigraz.at>

Votum:

EK Nr: 1108/2025

Projekttitle: Entwicklung und externe Validierung eines prognostischen Modells zur Vorhersage der Nierenfunktion 1 Jahr nach Nierentransplantation anhand präoperativer Empfänger*innen- und Spender*innenvariablen - eine retrospektive Studie

Antragsteller/in: Frau Anna Gruber

Institution: Medizinische Universität Graz

Sponsor: Medizinische Universität Graz

Art des Projektes:

- **Retrospektive Datenauswertung**
- **Diplomarbeit**

Teilnehmende Prüfzentren:

Ethik-Kommission	Prüfzentrum	Prüfärztin/arzt
Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz	Universitätsklinik für Chirurgie – Klinische Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie	Herr Prof. Dr. med. Hans-Michael Hau

Die Stellungnahme der Ethik-Kommission erfolgt aufgrund folgender eingereichter Unterlagen:

Conflict of Interest

Name	Version	Datum
Erklärung_Interessenskonflikt	--	26.02.2025

Cover Letter

Name	Version	Datum
cover letter EK	--	23.02.2025



Name	Version	Datum
cover letter_ Version 2	2	25.04.2025

Sonstige

Name	Version	Datum
Bestätigung der Sponsorrolle MUG	--	23.02.2025
Antrag Gebührenbefreiung unterzeichnet	--	26.02.2025

Studienprotokoll (Prüfplan)

Name	Version	Datum
Studienprotokoll_Version2_21.02.2025	2	21.02.2025
Studienprotokoll_Version3_25.04.2025	3	25.04.2025

Unterschriftenseite

Name	Version	Datum
EK_ Antrag_ Unterschriftenseiten!!	--	26.02.2025

Die Kommission fasst folgenden Beschluss (mit X markiert):

☒	Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie. ACHTUNG: Unter Berücksichtigung der "ICH-Guideline for Good Clinical Practice" gilt dieser Beschluss ein Jahr ab Datum der Ausstellung. Gegebenenfalls hat der Antragsteller eine Verlängerung der Gültigkeit rechtzeitig zu beantragen.
-------------------------------------	---

Ergänzende Kommentare der Sitzung am 14.04.2025:

1.) Antrag:

- a.) Punkt 2.9 und Punkt 11: Diskrepanz bereinigen. (Die Angaben zur Fallzahl sollte in allen Dokumenten dieselbe sein, siehe auch Angabe im Protokoll, Zusammensetzung der Fallzahl nachvollziehbar darstellen; ggfs. sind Zentren, die nicht Gegenstand der Nachreichung sind im Antrag/ Tab Zentren zu ergänzen)
- b.) Punkt 2.12: Gesamtdauer der Studie angeben (Wie lange benötigen Sie bis zum Abschluss ihres Projektes?)
- c.) Punkt 7.2/ 7.8: Eine Studie wird als retrospektiv bezeichnet, wenn die (primäre) Datenerhebung schon vor Beginn der Studie stattgefunden hat. Bei einer retrospektiven Studie ist der Zeitraum der Datenerhebung explizit anzugeben. (In dem Fall bitte mindestens das Monat ergänzen zB.: ...bis 12/2022)

2.) Protokoll:

- a.) Eine Studie wird als retrospektiv bezeichnet, wenn die (primäre) Datenerhebung schon vor Beginn der Studie stattgefunden hat. Bei einer retrospektiven Studie ist der Zeitraum der Datenerhebung explizit anzugeben.



Auflage:

Bevor Daten/Proben zwischen der Med Uni Graz und Externen ausgetauscht werden, muss eine entsprechende Vereinbarung abgeschlossen werden.

Die Ethik-Kommission ersucht die Antragsteller, bei der Wiedervorlage von geänderten Unterlagen ein Exemplar mit hervorgehobenen Änderungen beizulegen.

Die aktuelle Mitgliederliste der Ethik-Kommission ist unter folgender Adresse abrufbar:

<https://ecs2.medunigraz.at>

Mitglieder der Ethik-Kommission, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher laut Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung/Abstimmung nicht teilgenommen haben: **keine**

Dieses Dokument ist für berechtigte Benutzer/innen in digitaler Form unter folgender Adresse abrufbar:

<https://ecs2.medunigraz.at/vote/951/download/>



	Unterzeichner	Hans Peter Dimai
	Datum/Zeit-UTC	2025-05-20T11:14:17Z
	Prüfinformation	Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur finden Sie unter: https://www.signaturpruefung.gv.at