

Änderung der Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation

Ergebnis Fachanhörungsverfahren, Stand 01.03.2024

1	Schreiben vom 19.02.2024	Dr. Andrea Dick Deutsche Gesellschaft für Immungenetik
2	E-Mail vom 26.02.2024	Dr. Aydin Er Transplantationszentrum Universitätsklinikum Augsburg
3	Schreiben vom 27.02.2024	Prof. Dr. Utz Settmacher, Prof. Dr. Martina Koch, Prof. Dr. Mario Schiffer, Prof. Dr. Barbara Suwelack, Prof. Dr. Felix Braun, Prof. Dr. Klemens Budde, PD Dr. Anja Mühlfeld, Prof. Dr. Dirk Stippel, Prof. Dr. Stefan Reuter Deutsche Transplantationsgesellschaft
4	Schreiben vom 29.02.2024	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
5	Schreiben vom 01.03.2024	Prof. Dr. Stefan Reuter Transplantationsnephrologie Universitätsklinikum Münster

Deutsche Gesellschaft für Immungenetik e.V.
Erste Vorsitzende
c/o Labor für Immungenetik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Elisabeth-Winterhalter-Weg 15
81377 München
E-Mail: vorstand@immungenetik.de

An die
Geschäftsstelle Transplantationsmedizin
der Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

per E-Mail an: transplantationsmedizin@baek.de

München, 19. Februar 2024

Stellungnahme der DGI zur Revision der Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation

Sehr geehrter Herr Prof. Lurje, sehr geehrter Herr Dr. Halleck,

der Vorstand der DGI sieht nach Prüfung des im Betreff genannten Richtlinienentwurfs keinen Bedarf an einer fachlichen Stellungnahme aus Sicht der Immungenetik und Transplantationsimmunologie.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Andrea Dick
Erste Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik

Von: Er Aydin <Aydin.Er@uk-augsburg.de>
Gesendet: Montag, 26. Februar 2024 16:33
An: Transplantationsmedizin
Cc: dtg.sekretariat@ukr.de
Betreff: [EXTERN]Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation

Kategorien:

Sehr geehrte Damen und Herren,
zu der geplanten im Betreff genannten Richtlinie darf ich höflich wie folgt Stellung nehmen.

Unter „III.1 Gründe für die Aufnahme in die Warteliste“ ist den Zeilen 414 - 417 die präemptive Lebendspende aufgeführt als weiterer Ausnahme-Grund für die Aufnahme auf die Warteliste. Hier sind als weitere Ausnahmen die Kindernierentransplantation und die kombinierte Pankreas-Nierentransplantation aufgeführt. Während für die beiden letzteren in der Richtlinie im folgenden sehr detailliert festgelegt wird, wann der Patient präemptiv auf die Warteliste aufgenommen werden kann, ist das bei der solitären präemptiven Nierentransplantation des Erwachsenen nicht der Fall.

Es heißt für die präemptive Lebendspende des Erwachsenen in diesem Fall „...sowie zur Aufnahme auf die Warteliste im Rahmen der Vorbereitung einer Lebendnierentransplantation. (Zeile 416-417)

Der Terminus „...im Rahmen der Vorbereitung einer Lebendnierentransplantation“ lässt sehr viel Spielraum.

In der Richtlinie ist nicht präzisiert, zu welchem Zeitpunkt die Setzung auf den Status T (transplantabel) für eine Verstorbenen-Spende im Falle einer präemptiven Nierenlebendspende im Rahmen der Vorbereitung einer Lebendnierentransplantation stattfinden kann/soll.

- Wenn die Transplantations-Kommission der Lebendspende zugestimmt hat?
- Wenn die Ethikkommission ein positives Votum abgegeben hat als letzten Schritt vor OP-Planung?
- Einen Tag vor geplanter OP einer Lebendnierentransplantation?
- Oder ein anderer Zeitpunkt während des Prozesses der Lebendnierenspenden-Vorbereitung?

Ich bitte höflich zu überlegen, ob hier eine Präzisierung nicht notwendig ist, um ein einheitliches Vorgehen in den Transplantationszentrum zu erreichen.

Mit freundlichen Grüßen
Aydin Er

Oberarzt Dr. Aydin Er
Internist/Nephrologe, Hypertensiologe DHL
Notfallmedizin
II. Medizinische Klinik
Transplantationszentrum
Tel.: [REDACTED] | Fax: [REDACTED]
E-Mail: aydin.er@uk-augsburg.de
UK Augsburg | Stenglinstraße 2 | 86156 Augsburg

Der Inhalt dieser E-Mail ist vertraulich und ausschließlich für den Adressaten bestimmt. Falls Sie nicht der beabsichtigte Empfänger dieser E-Mail sind, informieren Sie bitte den Absender unter den angegebenen

Kontakt Daten oder telefonisch unter +49 821 400-01 und löschen diese Nachricht nebst etwaigen Anlagen. Informationen zur Verarbeitung Ihrer Daten durch das Universitätsklinikum Augsburg AÖR können Sie unter <https://www.uk-augsburg.de/datenschutz> abrufen.

This message and any attachment are confidential and may be privileged or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, please telephone or email the sender and delete this message and any attachment from your system. If you are not the intended recipient you must not copy this message or attachment or disclose the contents to any other person. Information on the processing of your data by the University Hospital Augsburg AÖR can be found at <https://www.uk-augsburg.de/datenschutz>.

Universitätsklinikum Augsburg A.ö.R.
Stenglinstrasse 2
86156 Augsburg

Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender:

Prof. Dr. Klaus Markstaller

Kaufmännischer Direktor:

Michael Bungarten

Pflegedirektorin:

Susanne Arnold

Dekanin:

Prof. Dr. Martina Kadmon

USTID DE 320 913 762

www.uk-augsburg.de



Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG)
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

An die
 Geschäftsstelle Transplantationsmedizin
 der Bundesärztekammer
 Herbert-Lewin-Platz 1
 10623 Berlin

Per E-Mail:
transplantationsmedizin@baek.de

DTG-Sekretariat

Marion Schlauderer
 Telefon : (0941) 944-7324
 Telefax : (0941) 944-7197
 E-Mail: dtg.sekretariat@ukr.de
www.d-t-g-online.de

27.02.2024
 Schl

Stellungnahme der DTG zur Änderung der Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur oben genannten Richtlinie möchte die DTG wie folgt Stellung nehmen:

Wir beziehen uns auf den folgenden neuen Absatz in der Richtlinie:

III.4.9 Maschinenperfusion

Für Nieren von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien ist für den Organtransport grundsätzlich ein hypothermes maschinengestütztes Organkonservierungsverfahren anzuwenden.

Erweiterte Spenderkriterien sind: – Spenderalter ≥ 60 Jahre – Spenderalter 50-59 Jahre und zusätzliches Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- a. zerebrovaskuläre Todesursache,
- b. arterieller Hypertonus,
- c. Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (bzw. ≥ 132 μ mol/l)

Die DTG kann aus der vorhandenen Evidenz die Deutlichkeit der gegebenen Empfehlung "ist ... grundsätzlich... anzuwenden" nicht ableiten. Aus den publizierten Daten den Kollegen und Kolleginnen aus den Niederlanden (Brat A et al Transplantation 2022) zum routinemäßigen Einsatz der hypothermen Maschinenperfusion ergibt sich, dass die Anwendung der Maschinenperfusion sicher ist. Der Vorteil in Bezug auf DGF besteht im Wesentlichen bei DCD Nieren, die in Deutschland aktuell nicht vorkommen. Die DGF Raten bei DBD Nieren war im Vergleich

zur historischen Kontrolle gleich. Die kalte Ischämiezeit war weiterhin ein unabhängiger Risikofaktor für DGF.

Aus unserer Sicht kann aus der genannten Publikation nicht abgeleitet werden, dass Organe mit erweiterten Spenderkriterien grundsätzlich maschinengestützt perfundiert werden müssen.

Vielmehr sollte eine "Kann-Empfehlung" gegeben werden und die wissenschaftliche Begleitung, am besten in Form einer randomisierten Studie, wenigstens aber mit einem Register erfolgen.

Begründung:

Ein Teil der angeführten Studien wurde bereits vor mehr als 20 Jahren durchgeführt und entspricht in Bezug auf die aktuelle Immunsuppression nicht mehr den heutigen Standards (z.B. Moers C et al NEJM 2009 wurde 2005-2006 durchgeführt, >50% der Patienten erhielten Cyclosporin, die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 15h). Eine kürzlich hochrangig publizierte große Studie (Husen P et al JAMA Surg 2022) zur präoperativen, oxygenierten, hypothermen Perfusion (im Mittel 4,7h Perfusionsdauer) vor Implantation einer extended-donor Niere zeigte keine Vorteile in Bezug auf harte Endpunkte (Nierenfunktion, Rejektionen, Transplantatüberleben) gegenüber statischer kalter Lagerung, und auch keinen Unterschied in der DGF Rate. Die enttäuschenden Ergebnisse führen die Autoren auf die insgesamt deutlich besseren Ergebnisse und das im Vergleich zu früheren Studien deutlich bessere Transplantatüberleben zurück. Im Interventionsarm wurden signifikant mehr Todesfälle beobachtet, die von den Autoren nicht mit der Intervention in Zusammenhang gebracht werden. Eine aktuelle Metaanalyse mit Studien von 2010 bis 2022 (Ghoneima AS et al Journal Clin Med. 2023) und die Erfahrungen aus den Niederlanden (Brat A et al Transplantation 2022) bestätigen die erste Metaanalyse von 2019 (Tingle SJ et al Cochrane review 2019) in Bezug auf eine Reduktion der Delayed Graft Function (DGF definiert als mind. 1 Dialyse in der ersten Woche nach Transplantation). Allerdings zeigen weder die Metaanalysen noch die aktuellen holländischen Erfahrungen eine Verbesserung harter Endpunkte wie Nierenfunktion, Rejektionen, Transplantatversagen oder Tod.

Die Relevanz und Definition des Surrogatendpunktes DGF wird daher durchaus kontrovers diskutiert (siehe Schröppel B & Legendre C, Kidney International 2014; Collins M & Chadban S; Transplantation 2023). Es existieren mehr als 18 verschiedene Definitionen für DGF und die fehlerhafte Zuordnung multipler potentieller Ursachen (z.B. Entnahmetechnik, Transportzeit, Anästhesiemanagement, Hypotension, Volumenüberladung, Art der perioperativen Flüssigkeitsgabe, operativer Probleme, Hyperkaliämie, Restfunktion, postoperatives Management, Rejektion, Empfängerfaktoren wie Übergewicht und PRA etc.), die zu einer Dialyse in der ersten Woche führen können, zeigen die Schwächen der gebräuchlichsten DGF Definition auf. Dies könnte eine Erklärung für den fehlenden Zusammenhang der Reduktion von DGF mit der Verbesserung harter klinischer Endpunkte bei der Maschinenperfusion darstellen. Auch eine kürzlich publizierte Studie zur Verwendung intraoperativer Flüssigkeitslösungen (Kristalloide vs. NaCl) zeigte in 808 Patienten eine deutliche, hochsignifikante Reduktion der DGF Rate (30% vs. 40% mit einer Dialyse in der ersten Woche), jedoch keine Verbesserung anderer klinisch relevanter Parameter wie

Nierenfunktion, Rejektionen, Hospitalisierungsdauer oder Transplantatversagen (Collins MG et al Lancet 2023).

Die kritische Sicht auf DGF als potentieller Surrogatendpunkt, der mit dem Langzeitüberleben assoziiert ist, wird durch Analyse gepaarter Nieren unterstützt, bei dem ein Empfänger ein DGF entwickelte und der andere nicht (Kayler LK et al. AJT 2011a und AJT 2011b). In diesen Analysen wurde in beiden Gruppen ein ähnliches Langzeitüberleben beobachtet, unabhängig vom DGF. Auch Daten aus der Charité (Schrezenmeier E et al NDT 2022) zeigen, dass eine singuläre Dialyse nicht mit dem Langzeitoutcome nach Nierentransplantation assoziiert ist und die Definition eines DGF (also mind. 1 Dialyse in der ersten Woche) überdacht werden sollte. In dieser Analyse war bei Standardnieren (KDPI <85%) nur ein DGF von >14 Tagen mit dem Langzeitoutcome assoziiert, bei Nieren mit einem erhöhten KDPI (>85%) war jedoch schon ein DGF von mehr als 2 Tagen mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert. Während die optimale Definition von DGF und der komplexe Zusammenhang zwischen DGF und Langzeitüberleben weiter untersucht werden muss, ist es jedoch unstrittig, dass Dialysen den unmittelbaren postoperativen Verlauf komplizieren und eine unmittelbare medizinische, psychologische und finanzielle Belastung darstellen.

Zusammenfassend halten wir daher weitere aktuelle wissenschaftliche Analysen für unsere Patienten in Deutschland, vor allem in Hinblick auf harte Endpunkte (wie Abstoßungen, Hospitalisierungsdauer, Nierenfunktion, Transplantatüberleben, Kosteneffizienz und Lebensqualität), für dringend notwendig. Der optimale und damit kosteneffektivste Wissensgewinn kann nur durch prospektiv-randomisierte Studien erfolgen. Die Erfassung der Patienten in einem Register ist aus wissenschaftlicher und ökonomischer Sicht eine absolute Mindestanforderung, um die Effektivität und Kosteneffizienz im aktuellen deutschen Kontext mit langen Wartezeiten aber auch im internationalen Vergleich mit vergleichsweise kurzen Transportzeiten zu evaluieren.

Da die optimale Perfusionstechnik (u.a. hypotherm, normotherm, mit oder ohne Sauerstoff, controlled rewarming, präoperativ) und Perfusionslösung aktuell Gegenstand von mehreren wissenschaftlichen Studien ist, sollte eine alleinige Festlegung auf hypotherme Verfahren vermieden werden und Raum für neue innovative Studienprojekte gegeben werden.

Die DTG hat folgenden Textvorschlag:

III.4.9 Maschinenperfusion

Für Nieren von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien oder bei Nieren bei denen eine verlängerte Transportzeit erwartet wird oder ein akutes Nierenversagen besteht, kann für den Organtransport ein maschinengestütztes Organkonservierungsverfahren angewendet werden.

Erweiterte Spenderkriterien sind: – Spenderalter ≥ 60 Jahre – Spenderalter 50-59 Jahre und zusätzliches Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- a. zerebrovaskuläre Todesursache,
- b. arterieller Hypertonus,
- c. Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (bzw. ≥ 132 μ mol/l)

Zur Schaffung der notwendigen Evidenz sollte die Einführung der Maschinenperfusion von einem Register begleitet werden und die Durchführung weiterer randomisierter Studien aktiv unterstützt werden.

Wir würden uns freuen, wenn unsere Kommentare und Anmerkungen Beachtung finden und stehen gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Utz Settmacher
Präsident



Prof. Dr. Martina Koch
President-Elect



Prof. Dr. Mario Schiffer
Generalsekretär



Prof. Dr. Barbara Suwelack
Schatzmeisterin



Prof. Dr. Felix Braun
Schatzmeister



Prof. Dr. Klemens Budde
Vorsitzender der Kommission
Niere der DTG



PD Dr. Anja Mühlfeld, Aachen
Stellv. Vorsitzende der Kommission
Niere der DTG



Prof. Dr. Dirk Stippel
Stellv. Vorsitzender der Kommission
Niere der DTG



Prof. Dr. Stefan Reuter
Schriftführer der Kommission
Niere der DTG

Literatur:

Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):7-19. Brat A et al Transplantation 2022

Husen P, Boffa C, Jochmans I, Krikke C, Davies L, Mazilescu L, Brat A, Knight S, Wettstein D, Cseprekal O, Banga N, Bellini MI, Szabo L, Ablorsu E, Darius T, Quiroga I, Mourad M, Pratschke J, Papalois V, Mathe Z, Leuvenink HGD, Minor T, Pirenne J, Ploeg RJ, Paul A. Oxygenated End-Hypothermic Machine Perfusion in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021 Jun 1;156(6):517-525.

Ghoneima AS, Sousa Da Silva RX, Gosteli MA, Barlow AD, Kron P. Outcomes of Kidney Perfusion Techniques in Transplantation from Deceased Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Jun 6;12(12):3871.

Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 15;3(3):CD011671.

Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int*. 2014 Aug;86(2):251-8.

Collins MG & Chadban SJ. Dealing With Delayed Graft Function. *Transplantation* 2023; August 21, 2023. | DOI: 10.1097/TP.0000000000004764

Collins MG, Fahim MA, Pascoe EM, Hawley CM, Johnson DW, Varghese J, Hickey LE, Clayton PA, Dansie KB, McConnochie RC, Vergara LA, Kiriwandeniya C, Reidlinger D, Mount PF, Weinberg L, McArthur CJ, Coates PT, Endre ZH, Goodman D, Howard K, Howell M, Jamboti JS, Kanellis J, Laurence JM, Lim WH, McTaggart SJ, O'Connell PJ, Pilmore HL, Wong G, Chadban SJ; BEST-Fluids Investigators; Australasian Kidney Trials Network. Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 8;402(10396):105-117.

Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant*. 2011 Dec;11(12):2657-64.

Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant*. 2011 Dec;11(12):2647-56.

Schrezenmeier E, Müller M, Friedersdorff F, Khadzynov D, Halleck F, Staeck O, Dürr M, Zhang K, Eckardt KU, Budde K, Lehner LJ. Evaluation of severity of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):973-981.



**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) e. V.
vom 29.02.2024 zur
geplanten Richtlinienänderung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die
Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation in
Anlehnung an die bereits abgegebene Stellungnahme der DTG**

Vielen Dank für die Einbindung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).

Wir können dem vorgelegten Entwurf zur Änderung der Richtlinie zur Nierentransplantation nicht zustimmen, weil dieser nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnis entspricht.

Wir beziehen uns auf den folgenden neuen Absatz in der Richtlinie:

III.4.9 Maschinenperfusion

Für Nieren von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien ist für den Organtransport grundsätzlich ein hypothermes maschinengestütztes Organkonservierungsverfahren anzuwenden.

Erweiterte Spenderkriterien sind: – Spenderalter ≥ 60 Jahre – Spenderalter 50 - 59 Jahre und zusätzliches Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Kriterien:

- a. zerebrovaskuläre Todesursache,
- b. arterieller Hypertonus,
- c. Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (bzw. ≥ 132 $\mu\text{mol/l}$).

Die DGfN kann aus der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz die Voraussetzungen zu der im Richtlinienentwurf geplanten Änderung als Grundlage der Einführung einer Maschinenperfusion nach Entnahme von postmortalen Spendernieren "ist ... grundsätzlich... anzuwenden" nicht ableiten. Aus den publizierten Daten aus den Niederlanden (Brat A et al Transplantation 2022) zum routinemäßigen Einsatz der hypothermen Maschinenperfusion ergibt sich, dass die Anwendung der Maschinenperfusion sicher ist. Ein Vorteil in Bezug auf die sogenannte delayed graft function (DGF = verzögerte Funktionsaufnahme der Spenderniere) besteht zudem im Wesentlichen bei DCD (donation after circulatory death) Nieren, die in Deutschland aktuell nicht entnommen bzw. transplantiert werden dürfen. Die DGF Raten bei DBD (donation after brain death) Nieren waren im Vergleich zur historischen Kontrolle gleich. Die kalte Ischämiezeit war weiterhin ein unabhängiger Risikofaktor für DGF. Das Transplantatüberleben und die Nierenfunktion im Verlauf wurde durch die Maschinenperfusion nicht verbessert.

Auch aus Sicht der DGfN e. V. kann aus den im Richtlinienentwurf zitierten Publikationen nicht abgeleitet werden, dass Organe von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien grundsätzlich maschinengestützt perfundiert werden müssen. Ebenso wenig kann aus den Studien abgeleitet werden, dass Organe von Spendern ohne erweiterte Spenderkriterien grundsätzlich nicht maschinengestützt perfundiert werden sollten.

Daher sollte eine "Kann-Empfehlung" gegeben werden und die wissenschaftliche Begleitung der Einführung der Maschinenperfusion in Deutschland, in Form einer randomisierten Studie, zudem aber in Form eines Registers mit Erfassung aller Patienten nach post-mortaler Nierentransplantation erfolgen.

Begründung zur Stellungnahme:

Ein Teil der im Richtlinienentwurf angeführten Studien wurde bereits vor mehr als 20 Jahren durchgeführt und entspricht in Bezug auf die aktuelle Immunsuppression nicht mehr den heutigen Standards (z. B. Moers C et al NEJM 2009 wurde 2005-2006 durchgeführt, > 50% der Patienten erhielten Cyclosporin, die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 15 h) und wiesen offensichtliche methodische Schwächen auf (z. B. Moers et al. NEJM 2009 mit u. a. Änderung des Allokationsverfahrens für 25 (!) Nierentransplantationen im Rahmen der Studie wegen aberrierender Gefäßanatomie von der Maschinenperfusion zur statischen kalten Lagerung und Ausschluss von 7 Nierentransplantationen wegen technischem Versagens der Maschinenperfusion; bezüglich dieser Fragen wurde von den Autoren, trotz Nachfrage mehrerer Gremien, wie ETKAC (Eurotransplant Kidney Advisory Committee) und AG Richtlinie Niere der Bundesärztekammer mit der Bitte um Vorlage ergänzender Analysen (z. B. ITT, Ausschluss der Nierentransplantationen mit geänderter Allokation von der Analyse), wurde keine weitere Analyse vorgelegt.

Eine kürzlich hochrangig publizierte große Studie (Husen P et al JAMA Surg 2022) zur präoperativen, oxygenierten, hypothermen Perfusion (im Mittel 4,7 h Perfusionsdauer) vor Implantation einer extended-donor Niere zeigte keine Vorteile in Bezug auf harte Endpunkte (Nierenfunktion, Rejektionen, Transplantatüberleben) gegenüber statischer kalter Lagerung, und auch keinen Unterschied in der DGF-Rate. Die enttäuschenden Ergebnisse führen die Autoren auf die insgesamt deutlich besseren Ergebnisse, und das im Vergleich zu früheren Studien deutlich bessere Transplantatüberleben zurück. Im Interventionsarm wurden signifikant mehr Todesfälle beobachtet, die von den Autoren nicht mit der Intervention in Zusammenhang gebracht werden.

Eine aktuelle Metaanalyse mit Studien von 2010 bis 2022 (Ghoneima AS et al Journal Clin Med. 2023) und die Erfahrungen aus den Niederlanden (Brat A et al Transplantation 2022) bestätigen die erste Metaanalyse von 2019 (Tingle SJ et al Cochrane review 2019) in Bezug auf eine Reduktion der Delayed Graft Function (DGF definiert als mind. 1 Dialyse in der ersten Woche nach Transplantation). Allerdings zeigen weder die Metaanalysen noch die aktuellen niederländischen Erfahrungen eine Verbesserung harter Endpunkte wie Nierenfunktion, Rejektionen, Transplantatversagen oder Tod.

Die Relevanz und Definition des Surrogatendpunktes DGF wird daher durchaus kontrovers diskutiert (siehe Schröppel B & Legendre C, Kidney International 2014; Collins M & Chadban S; Transplantation 2023). Es existieren mehr als 18 verschiedene Definitionen für DGF und die fehlerhafte Zuordnung multipler potentieller Ursachen (z. B. Entnahmetechnik, Transportzeit, Anästhesiemanagement, Hypotension, Volumenüberladung, Art der perioperativen Flüssigkeitsgabe, operative Probleme, Hyperkaliämie, Restfunktion, postoperatives Management, Rejektion, Empfängerfaktoren wie Übergewicht und PRA etc.), die zu einer Dialyse in der ersten Woche führen können, zeigen die Schwächen der gebräuchlichsten DGF Definition auf. Dies könnte eine Erklärung für den fehlenden Zusammenhang der Reduktion von DGF mit der Verbesserung harter klinischer Endpunkte bei der Maschinenperfusion darstellen.

Auch eine kürzlich publizierte Studie zur Verwendung intraoperativer Flüssigkeitslösungen (Kristalloide vs. NaCl) zeigte bei 808 Patienten eine deutliche, hochsignifikante Reduktion der DGF Rate (30 % vs 40 % mit einer Dialyse in der ersten Woche), jedoch keine Verbesserung anderer klinisch relevanter Parameter wie Nierenfunktion, Rejektionen, Hospitalisierungsdauer oder Transplantatversagen (Collins MG et al Lancet 2023).

Eine weitere aktuelle 3-armige randomisierte Studie aus den USA hat 1349 Nieren von 725 Spendern einer Spenderhypothermie-Gruppe (n = 359), die nach Interimsanalyse vorzeitig gestoppt wurde und einer Maschinenperfusion-Gruppe (n = 511) und einer Kombinations-Gruppe (n = 479) zugeteilt (Malinoski D et al NEJM 2023). Obwohl die DGF-Rate (ebenfalls definiert als eine Dialyse innerhalb der ersten Woche) mit einer Risk Ratio von 1,72 (Spenderhypothermie vs Maschinenperfusion) bzw. 1,57 (Spenderhypothermie vs Kombinationstherapie) signifikant höher in der Spenderhypothermie-Gruppe war, fand sich eine numerisch, jedoch nicht signifikant niedrigere Risk Ratio von 0,74 bzw. 0,91 für ein Transplantatversagen nach einem Jahr (Malinoski D et al NEJM 2023). Die Einjahresmortalität betrug im Hypothermiearm 2 % und in den beiden anderen Armen jeweils 4 % was zumindest im Trend den Ergebnissen der Studie von Husen et al. entspricht (Malinoski D et al NEJM 2023).

Die kritische Sicht auf DGF als potentiellen Surrogatendpunkt, der mit dem Langzeitüberleben assoziiert ist, wird durch Analyse gepaarter Nieren unterstützt, bei dem ein Empfänger ein DGF entwickelte und der andere nicht (Kayler LK et al. AJT 2011a und AJT 2011b). In diesen Analysen wurde in beiden Gruppen ein ähnliches Langzeitüberleben beobachtet, unabhängig von DGF. Auch Daten aus der Charité (Schrezenmeier E et al NDT 2022) zeigen, dass eine singuläre Dialyse nicht mit dem Langzeitoutcome nach Nierentransplantation assoziiert ist und die Definition eines DGF (als mind. 1 Dialyse in der ersten Woche) überdacht werden sollte. In dieser Analyse war bei Standardnieren (KDPI <85%) nur ein DGF von > 14 Tagen mit dem Langzeitoutcome assoziiert, bei Nieren mit einem erhöhten KDPI (> 85%) war jedoch schon ein DGF von mehr als 2 Tagen mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert. Während die optimale Definition von DGF und der komplexe Zusammenhang zwischen DGF und Langzeitüberleben weiter untersucht werden muss, ist es jedoch unstrittig, dass Dialysen den unmittelbaren postoperativen Verlauf komplizieren und eine unmittelbare medizinische, psychologische und finanzielle Belastung darstellen.

Weiterhin muss bedacht werden, dass eine flächendeckende Umsetzung der Maschinenperfusion in Deutschland eine enorme logistische Herausforderung angesichts der bestehenden Strukturen darstellen würde, mit der Notwendigkeit der Schulung aller Entnahmechirurgen der DSO. Darüber hinaus müssen bei Einführung der Maschinenperfusion alle Transplantationszentren in der Lage sein, die Niere von der Maschine wieder abzubauen. Auch dies erfordert einen erheblichen Schulungsaufwand, da zu jeder Zeit mindestens ein Mitarbeiter im Transplantationszentrum verfügbar sein muss, der diese Technik beherrscht. Zudem gelingt es selbst unter Studienbedingungen aktuell nicht, die Maschinenperfusion flächendeckend zu realisieren (beschrieben sind Ausfallquoten von z.B. 269 von 989 Nieren (27%) aus Gründen der Spenderniere oder logistischen Gründen (Malinoski D et al NEJM 2023), 115 von 681 Nieren (17%) unter Einsatz von sogenannten „Perfusion Hubs“ (Brat A et al Transplantation 2022), 25 von 170 Nieren (15%) aus verschiedenen Gründen (Hosgood SA et al Nature Med 2023)).

Zusammenfassend halten wir daher weitere aktuelle wissenschaftliche Analysen für unsere Patienten in Deutschland vor allem in Hinblick auf harte Endpunkte (wie Abstoßungen, Hospitalisierungsdauer, Nierenfunktion, Transplantatüberleben und Kosteneffizienz, Lebensqualität) für unverzichtbar. Der optimale und damit kosteneffektivste Wissensgewinn kann nur durch prospektiv-randomisierte Studien erfolgen. Zur Finanzierung wäre beispielsweise ein gemeinsamer Antrag mit allen Krankenkassen von DTG, der DGfN, der Fachgesellschaften für Chirurgie und Urologie und weiterer Beteiligter beim Innovationsfonds des G-BA ein erfolgsversprechender Ansatz, insbesondere wenn alle Beteiligten

den Antrag durch einen überzeugenden „Letter of Intention“ unterstützen. Die Erfassung aller Patienten in einem Register ist aus wissenschaftlicher und ökonomischer Sicht eine absolute zusätzliche Mindestanforderung, um die Effektivität und Kosteneffizienz im aktuellen deutschen Kontext mit langen Wartezeiten, aber im internationalen Vergleich recht kurzen Transportzeiten, zu evaluieren.

Da die optimale Perfusionstechnik (u.a. hypotherm, normotherm, mit oder ohne Sauerstoff, controlled rewarming, präoperativ) und Perfusionslösung aktuell Gegenstand von mehreren wissenschaftlichen Studien sind, sollte eine alleinige Festlegung auf hypotherme Verfahren vermieden werden und vielmehr Raum für neue innovative Studienprojekte gegeben werden.

Die DGfN hat damit folgenden Textvorschlag für eine Richtlinienänderung:

III.4.9 Maschinenperfusion

Für Nieren von postmortalen Spendern mit erweiterten Spenderkriterien() oder bei denen eine verlängerte Transportzeit erwartet wird oder bei denen ein akutes Nierenversagen besteht kann für den Organtransport ein hypothermes maschinengestütztes Organkonservierungsverfahren angewendet werden.*

*(*Erweiterte Spenderkriterien sind: – Spenderalter ≥ 60 Jahre – Spenderalter 50–59 Jahre und zusätzliches Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Kriterien:*

- a. zerebrovaskuläre Todesursache,*
- b. arterieller Hypertonus,*
- c. Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (bzw. ≥ 132 μ mol/l))*

Zur Schaffung der notwendigen Evidenz muss die Einführung der Maschinenperfusion von einem Register begleitet werden und die Durchführung weiterer randomisierter Studien in Deutschland verpflichtend erfolgen.

Literatur:

Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. N Engl J Med. 2009 Jan 1;360(1):7-19. Brat A et al Transplantation 2022

Husen P, Boffa C, Jochmans I, Krikke C, Davies L, Mazilescu L, Brat A, Knight S, Wettstein D, Cseprekal O, Banga N, Bellini MI, Szabo L, Ablorsu E, Darius T, Quiroga I, Mourad M, Pratschke J, Papalois V, Mathe Z, Leuvenink HGD, Minor T, Pirenne J, Ploeg RJ, Paul A. Oxygenated End-Hypothermic Machine Perfusion in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2021 Jun 1;156(6):517-525.

Ghoneima AS, Sousa Da Silva RX, Gosteli MA, Barlow AD, Kron P. Outcomes of Kidney Perfusion Techniques in Transplantation from Deceased Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 Jun 6;12(12):3871.

Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 15;3(3):CD011671.

Schröppel B, Legendre C. Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):251-8.

Collins MG & Chadban SJ. Dealing With Delayed Graft Function. *Transplantation* 2023; August 21, 2023. | DOI: 10.1097/TP.0000000000004764

Collins MG, Fahim MA, Pascoe EM, Hawley CM, Johnson DW, Varghese J, Hickey LE, Clayton PA, Dansie KB, McConnochie RC, Vergara LA, Kiriwandeniya C, Reidlinger D, Mount PF, Weinberg L, McArthur CJ, Coates PT, Endre ZH, Goodman D, Howard K, Howell M, Jamboti JS, Kanellis J, Laurence JM, Lim WH, McTaggart SJ, O'Connell PJ, Pilmore HL, Wong G, Chadban SJ; BEST-Fluids Investigators; Australasian Kidney Trials Network. Balanced crystalloid solution versus saline in deceased donor kidney transplantation (BEST-Fluids): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2023 Jul 8;402(10396):105-117.

Kayler LK, Srinivas TR, Schold JD. Influence of CIT-induced DGF on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* 2011 Dec;11(12):2657-64.

Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant.* 2011 Dec;11(12):2647-56.

Schrezenmeier E, Müller M, Friedersdorff F, Khadzhynov D, Halleck F, Staeck O, Dürr M, Zhang K, Eckardt KU, Budde K, Lehner LJ. Evaluation of severity of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Apr 25;37(5):973-981.

Malinoski D, Saunders C, Swain S, Groat T, Wood PR, Reese J, Nelson R, Prinz J, Kinosh K, Walker CVD, Geraghty PJ, Broglio K, Niemann CU. Hypothermia or machine perfusion in kidney donors. *N Engl J Med* 2023;388:418-426.

Hosgood SA, Callaghan CJ, Wilson CH, Smith L, Mullings J, Mehew J, Oniscu GC, Phillips BL, Bates L, Nicholson ML. *Nature Med* 2023;29:1511-1519.



Universitätsklinikum Münster · 48129 Münster · [12800]

An die
Geschäftsstelle Transplantationsmedizin
der Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Per E-Mail: transplantationsmedizin@baek.de

Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik D

Allg. Innere Medizin und Notaufnahme
sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und
Rheumatologie

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt
Direktor

Transplantationsnephrologie

Prof. Dr. med. Stefan Reuter

Stellv. Klinikdirektor

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude W1
Anfahrtsadresse: Waldeyerstr. 1
48149 Münster
www.ukm-lageplan.de

NTX-Ambulanz:

T +49 251 83-47540

F +49 251 83-45813

NTX-Hotline

T +49 251 83-47579

Nierentransplantationsambulanz@ukmuenster.de

Servicezentrale T +49 251 83-55555

Stefan.Reuter@ukmuenster.de

www.ukm.de

Münster, 01.03.2024

Stellungnahme der DTG zur Änderung der Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5
TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur oben genannten Richtlinie möchte ich wie folgt Stellung nehmen bzw. Änderungen
anregen.

Ist der folgende Passus in dieser Form sinnvoll?

1. Der Patient ist jeweils über seinen Meldestatus auf der Warteliste von einem Arzt des
Transplantationszentrums zu informieren.

Meines Erachtens sollte es ausreichen, wenn die Entscheidung der Interdisziplinären
Transplantationskonferenz auf dem Postweg mitgeteilt wird.



2. Bezugnehmend auf und ergänzend zu den Regelungen der Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 546 Nr. 4 a) und b) TPG betreffend die Anforderungen an die im Zusammenhang mit einer 547 Organentnahme zum Schutz der Organempfänger erforderlichen Maßnahmen (RL BÄK Empfängerschutz) legt die interdisziplinäre Transplantationskonferenz des Transplantationszentrums NAHA für alle zur Nierentransplantation vorgesehenen Patienten nach folgenden Prinzipien fest:

Um das Verfahren in den Zentren praktikabel zu halten, sollte meines Erachtens ergänzt werden, dass dies auch auf der Grundlage einer von der Transplantationskonferenz beschlossenen SOP (Standard Operating Procedure) erfolgen kann.

3. HU Listung

In Einzelfällen, in denen eine lebensbedrohliche Situation vorliegt bzw. absehbar ist, besteht eine besondere Dringlichkeit zur Transplantation, die eine vorrangige Organzuteilung rechtfertigt. Unter diese Regelung fallen insbesondere Patienten, die keine weitere Shuntmöglichkeit oder die Möglichkeit zur Peritonealdialyse haben.

Dieser Punkt sollte meiner Meinung nach geändert werden, da hier sonst die Dialysekatheterversorgung nicht berücksichtigt ist: Neu: Unter diese Regelung fallen insbesondere Patienten, die keine weitere Dialysemöglichkeit haben.

4. Wartezeit:

Die Wartezeit beginnt mit dem ersten Tag der chronischen Dialysebehandlung (Hämo- oder Peritonealdialyse).

Schwierig finde ich hier, dass berichtet wurde, dass dies seitens der PÜK zum Teil so interpretiert wird, dass die Zeit der Akutdialyse im Krankenhaus (Andialyse im Rahmen einer akuten Nierenschädigung, die später in eine chronische Dialysepflichtigkeit mündet) nicht zu berücksichtigen ist. Ich finde das schwierig, denn wenn jemand seit Beginn der Akutdialyse weiterhin dialysepflichtig ist, gibt es m.E. keinen Grund, diese Zeit nicht als Wartezeit anzuerkennen. Eine Präzisierung wäre hier wünschenswert.

Ich freue mich, wenn meine Kommentare und Anmerkungen Beachtung finden und stehe gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line that curves to the right and then loops back down and left.