



Sollte das Europäische Seniorenprogramm (ESP) reformiert werden?

PD Dr. med. F. Halleck

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin

Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent versichere ich, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags **keine Interessenskonflikte** bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

ESP – ein funktionelles Match

Problem: Bedürfnisse einer alternden Gesellschaft treffen auf Mangel an verfügbarer Spenderorganorganen

- Einführung des Eurotransplant Senioren Programm (ESP) neben dem Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS) am 4. Januar 1999
- ESP (old for old) = Spender \geq 65 Jahren für Empfängern \geq 65 Jahren
- Vernachlässigung HLA match + lokale bzw. regionale Zuteilung

Ziel: Verkürzung der Zeit auf der Warteliste und eine Verkürzung der kalten Ischämiezeit

25 Jahre ESP – Zeit für eine kritische Bewertung

Waitlist age	A	B	D	H	HR	NL	SLO	Total
0-15	4	16	116	3	3	2		144
16-55	340	653	3872	465	146	490	9	5975
56-64	187	283	1880	153	60	300	3	2866
65+	104	234	645	100	33	301	2	1419
Total								

Die Wartezeit für eine „junge“ Niere (< 65 Jahre) ist aktuell mit ca. 8-9 Jahren ca. doppelt so lang im Vergleich zum ESP (ca. 4,5 Jahre)

Recip	A	B	D	H	HR	NL	SLO	Total
0-15	5	11	69	8		3	2	98
16-55	110	180	649	118	67	177	27	1328
56-64	72	146	381	47	34	119	10	809
65+	67	112	415	48	29	216	13	900
Total	254	449	1514	221	130	515	52	3135

25 Jahre ESP – Zeit für eine kritische Bewertung

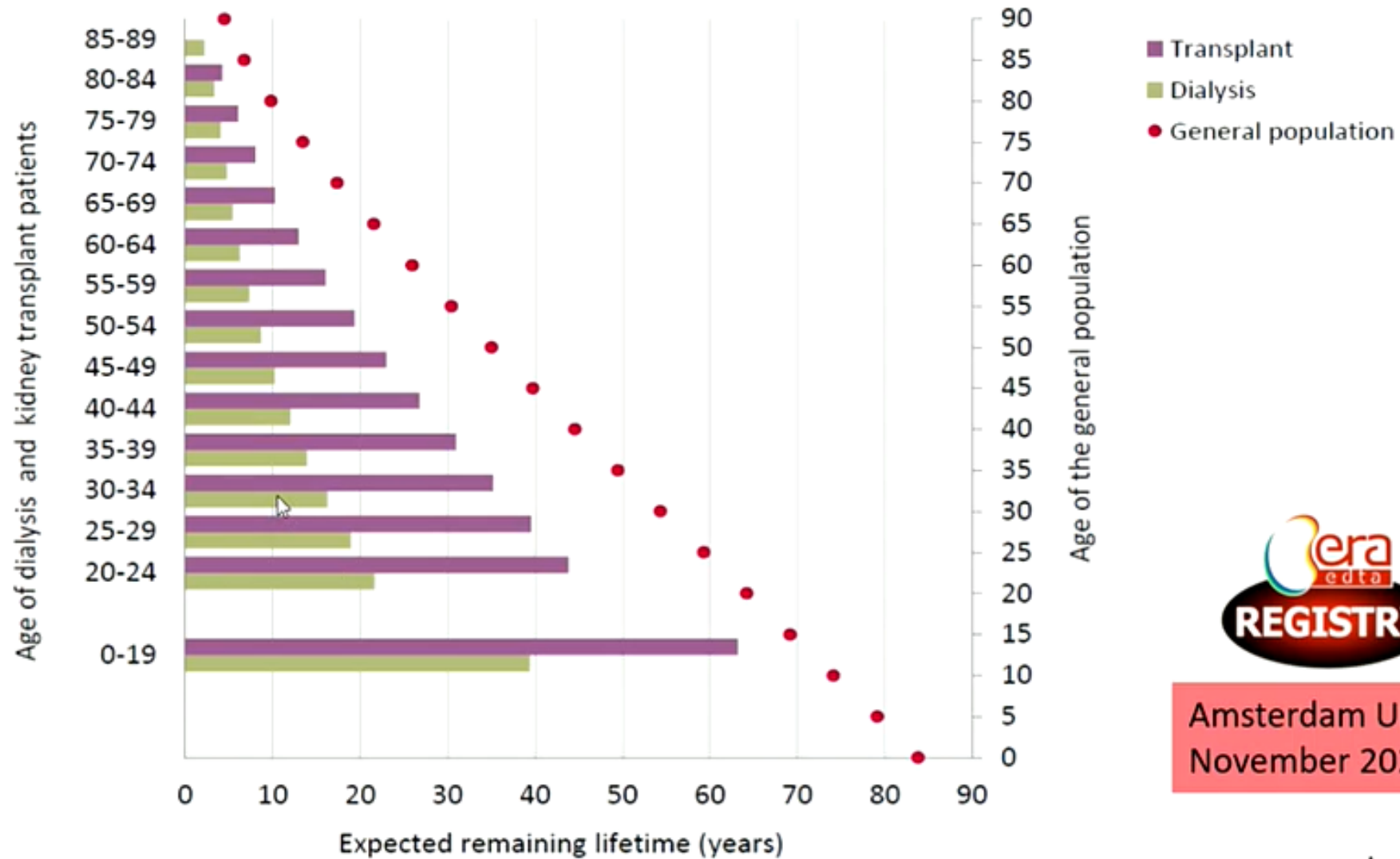
- Warum ein cut-off bei 65 Jahren?
- Ist es fair ältere Patient:innen auf der Warteliste zu priorisieren?
- ... ist es smart?

Was bedeutet eigentlich „alt“?

- Einführung des Pensionsalters v. Bismarck (>65Jahre = Anspruch auf Pension)
- Definition der WHO nicht starr, Tendenz 60+ (Regional stark unterschiedlich)
- Lebenserwartung in D. hat sich in den letzten 100 Jahren verdoppelt (Ø w. 83j, Ø m. 79)
- Biologisch definiert ist ein Mensch alt (bzw. hochbetagt), wenn die Hälfte seiner Geburtskohorte verstorben ist (also in D. ab ca. 80 Jahren...)

Der cut-off bei 65 Jahren ist aus heutiger Sicht willkürlich

Expected remaining lifetimes (years) of the general population (cohort 2014-2018) and of prevalent dialysis and kidney transplant patients (cohort 2014-2018)

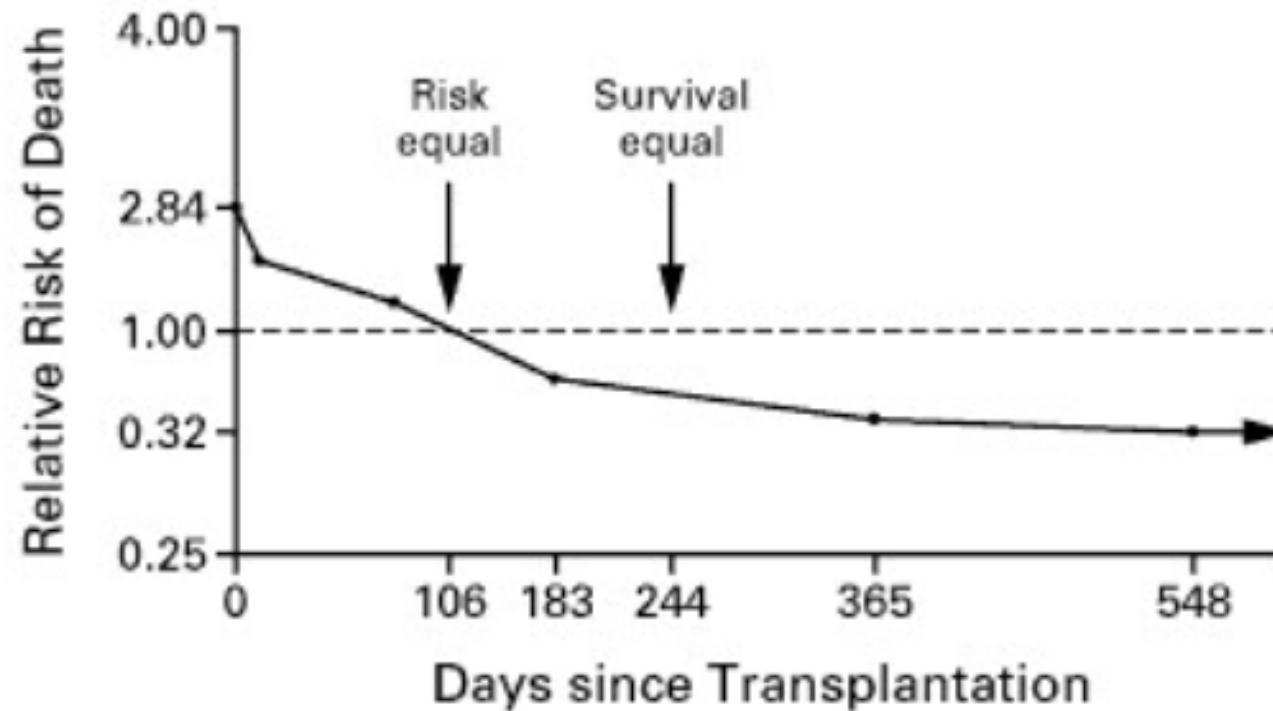


Amsterdam UMC
November 2020

Problem

Weltweit gibt es nur wenige Analysen,
die die aktuellen Überlebenszeiten von ≥ 65 Jahre alten
Transplantierten und Dialyse Pat. (im ESP) vergleichend
auswerten

Patient:innen Überleben Tx vs Dialyse



COMPARISON OF MORTALITY IN ALL PATIENTS ON DIALYSIS, PATIENTS ON DIALYSIS AWAITING TRANSPLANTATION, AND RECIPIENTS OF A FIRST CADAVERIC TRANSPLANT

ROBERT A. WOLFE, PH.D., VALARIE B. ASHBY, M.A., EDGAR L. MILFORD, M.D., AKINLOLU O. OJO, M.D., PH.D., ROBERT E. ETTINGER, M.D., LAWRENCE Y.C. AGODOA, M.D., PHILIP J. HELD, PH.D., AND FRIEDRICH K. PORT, M.D.

TABLE 3. OUTCOME AMONG RECIPIENTS OF FIRST CADAVERIC TRANSPLANTS.

2 Probleme bei dieser Studie von 1999:

- a) Schlechtes outcome bei Dialyse Pat. >60y (10% pro Jahr Mortalität)
- b) "We excluded patients who were 70 years of age or older, because only about 1% of them received a cadaveric renal transplant"

20-39 yr	0.24 (0.20-0.29)	<0.001	11	57	14	31
40-59 yr	0.33 (0.29-0.37)	<0.001	95	251	11	22
60-74 yr	0.39 (0.33-0.47)	<0.001	148	369	6	10
Sex						
Male	0.34 (0.30-0.38)	<0.001	110	255	10	19

Kidney transplantation versus wait list in age 60-74years:

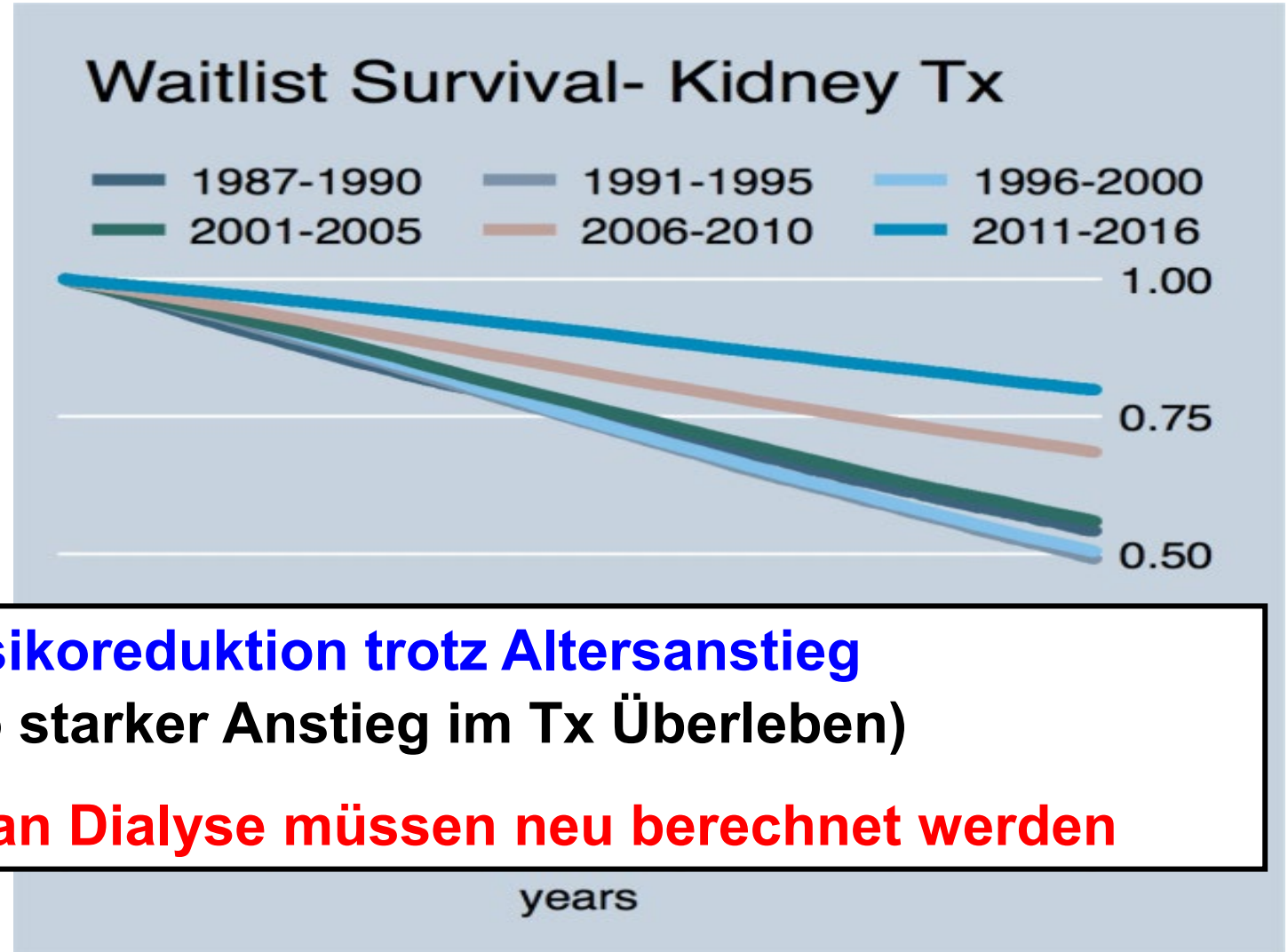
Life expectancy: +4 Years (10 vs. 6 years)

Dramatic improvements of waitlist survival in US!

5 year waitlist mortality:

1998	50%
2005	42%
2010	26%
2012	22% (4,4%/y)

Age at listing increased
from 42 to 52yrs

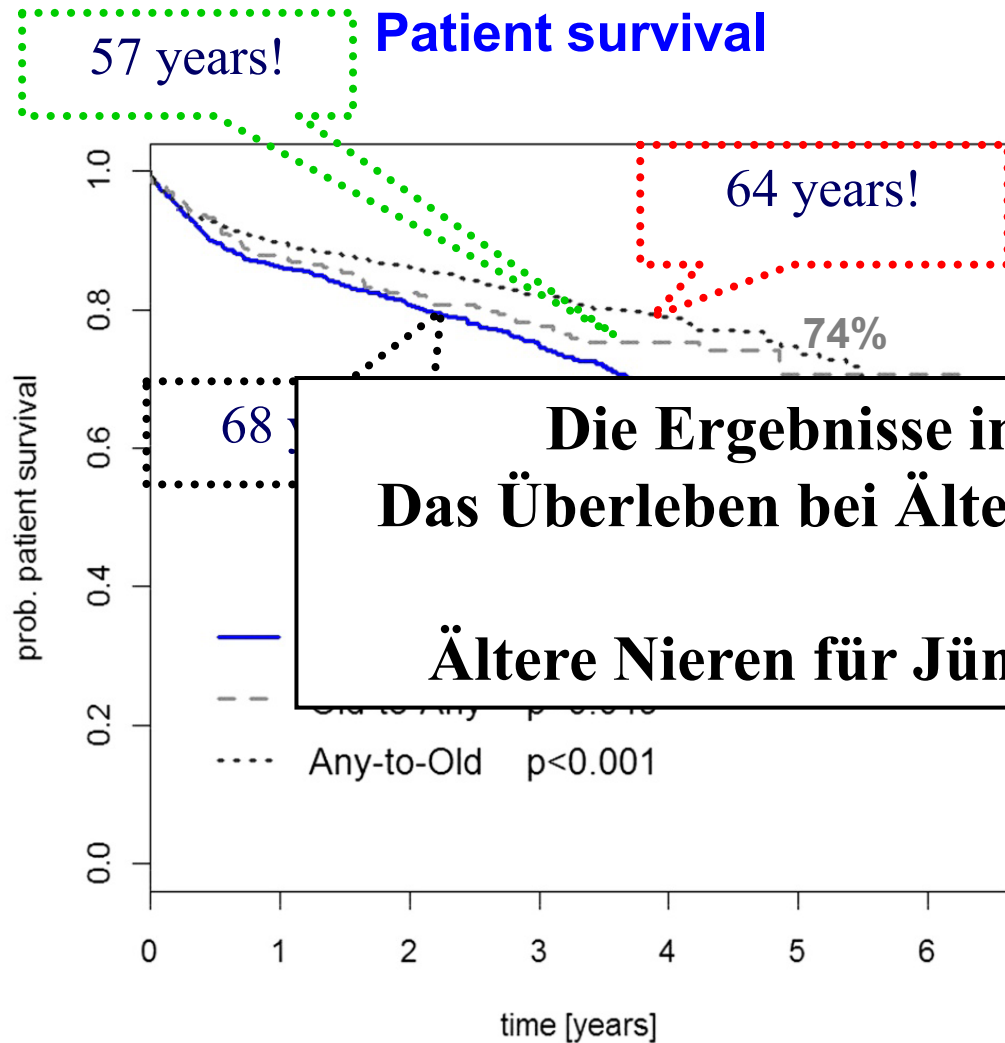


Deutliche Risikoreduktion trotz Altersanstieg
(Leider kein so starker Anstieg im Tx Überleben)

Daten zum Verbleib an Dialyse müssen neu berechnet werden

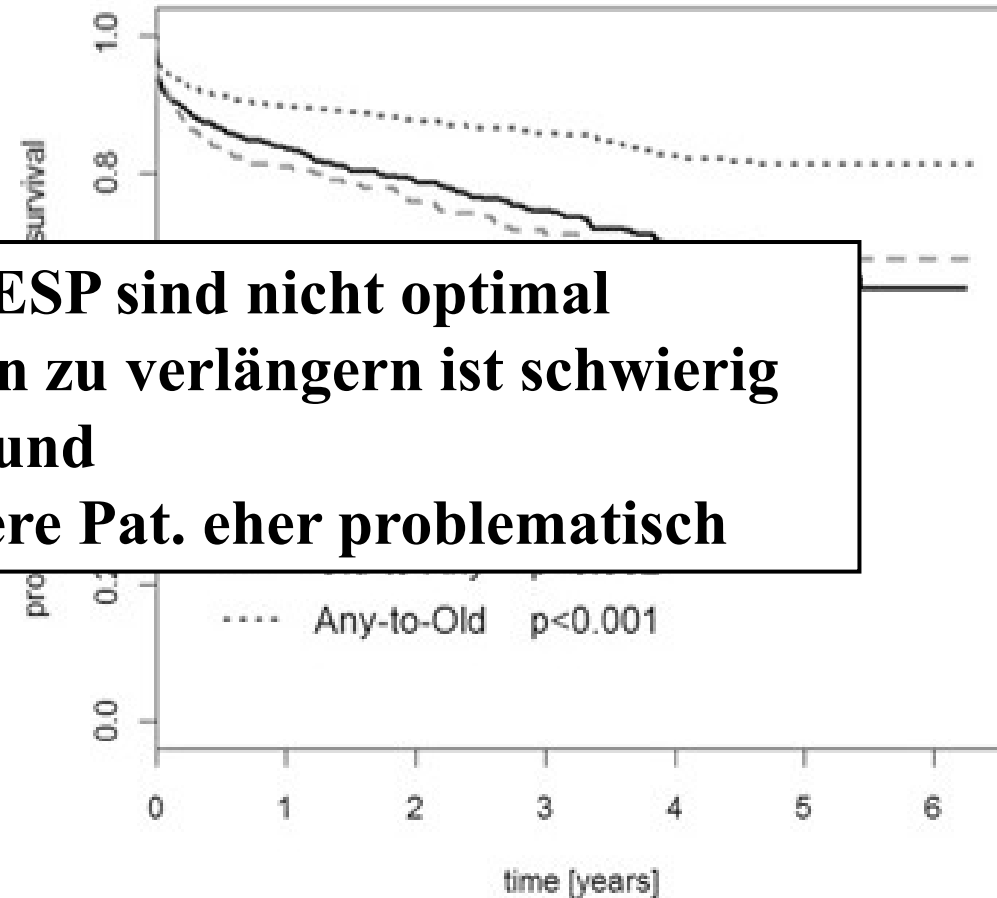
Eurotransplant Senior Program

(Evaluation after 5 Years)



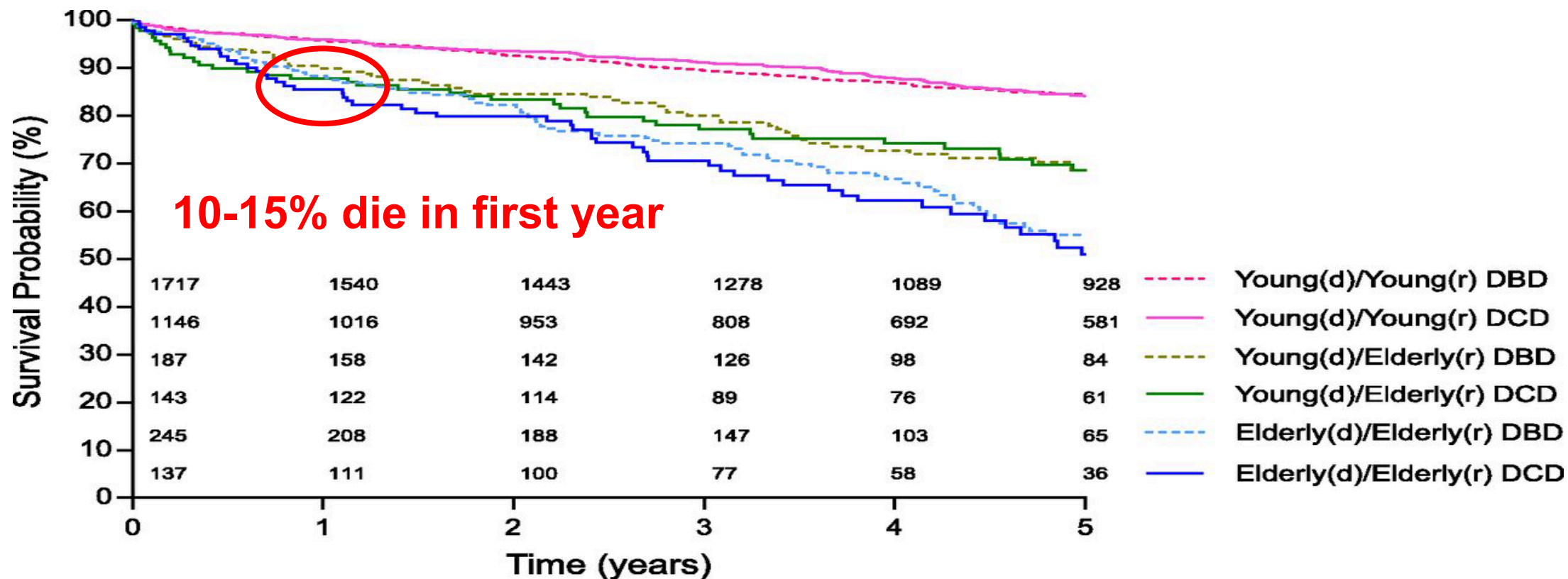
C

ESP vs. Controls



**Die Ergebnisse im ESP sind nicht optimal
Das Überleben bei Älteren zu verlängern ist schwierig
und
Ältere Nieren für Jüngere Pat. eher problematisch**

Five-year patient survival according to recipient-donor group



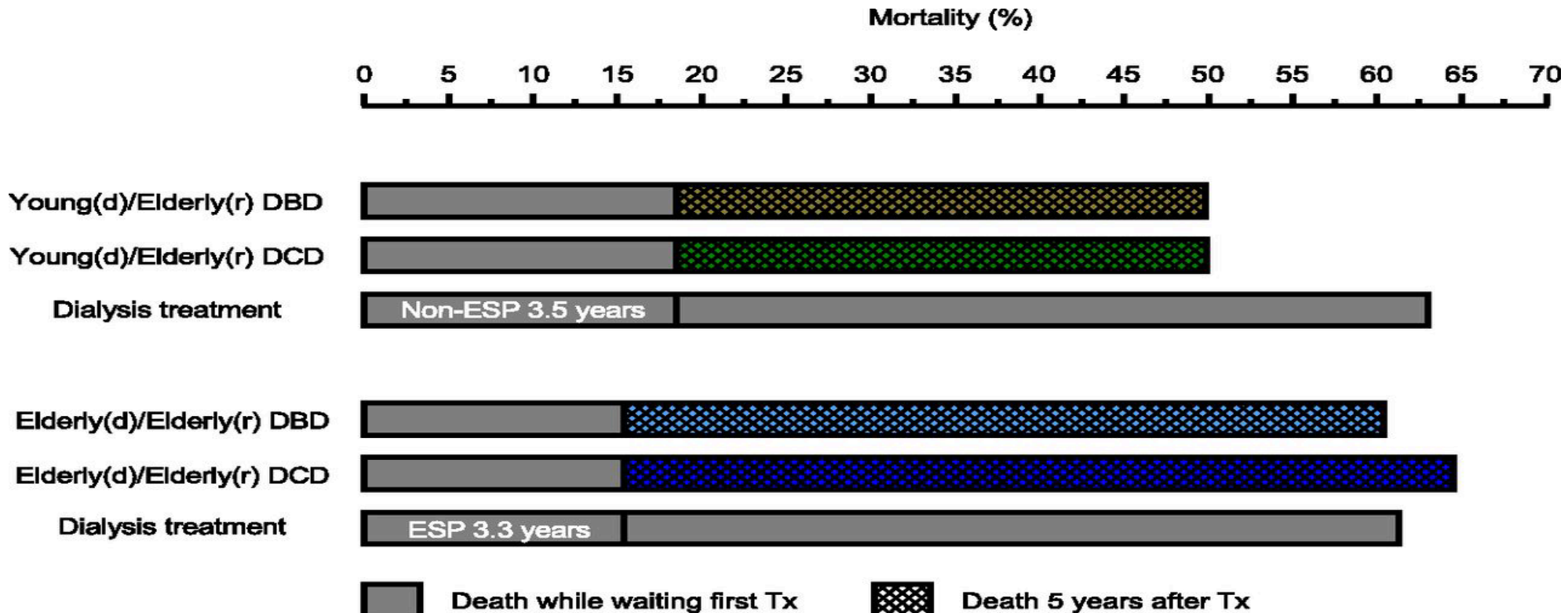
5-year ESP: 55% patient and 84% kidney survival

only 53% live with a functioning kidney

Is it worthwhile in the era of organ shortage?

Stretching the limits?

No survival benefit for ESP vs. Dialysis in Holland

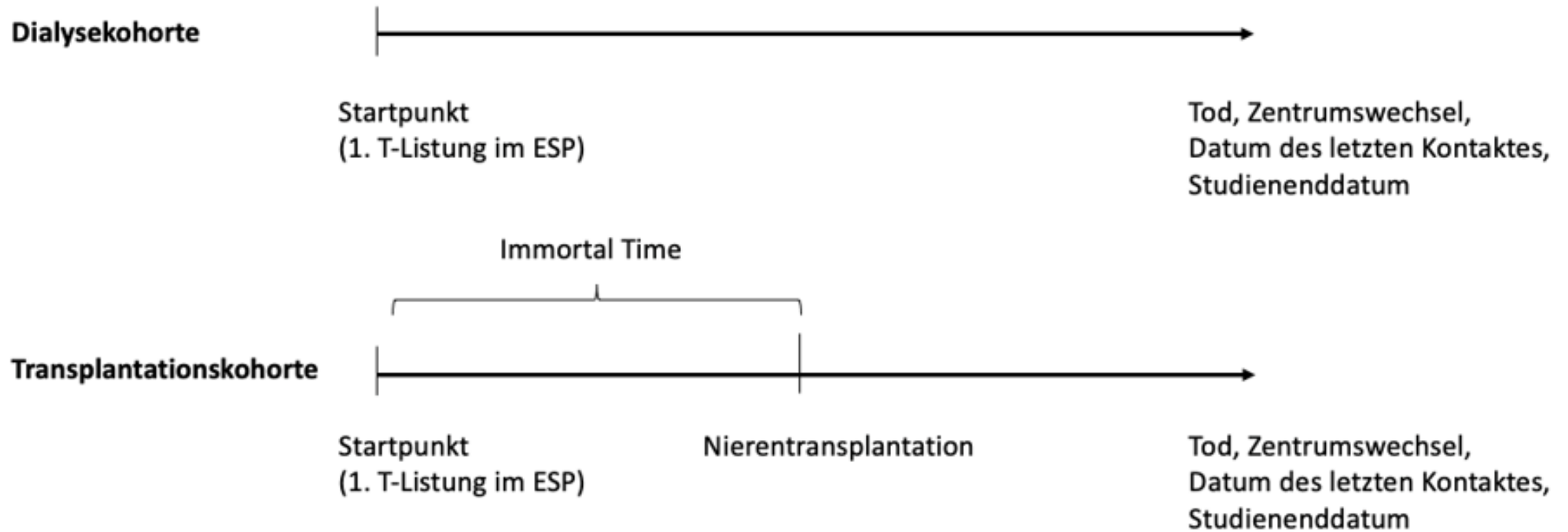


Only survival benefit for young donor kidneys

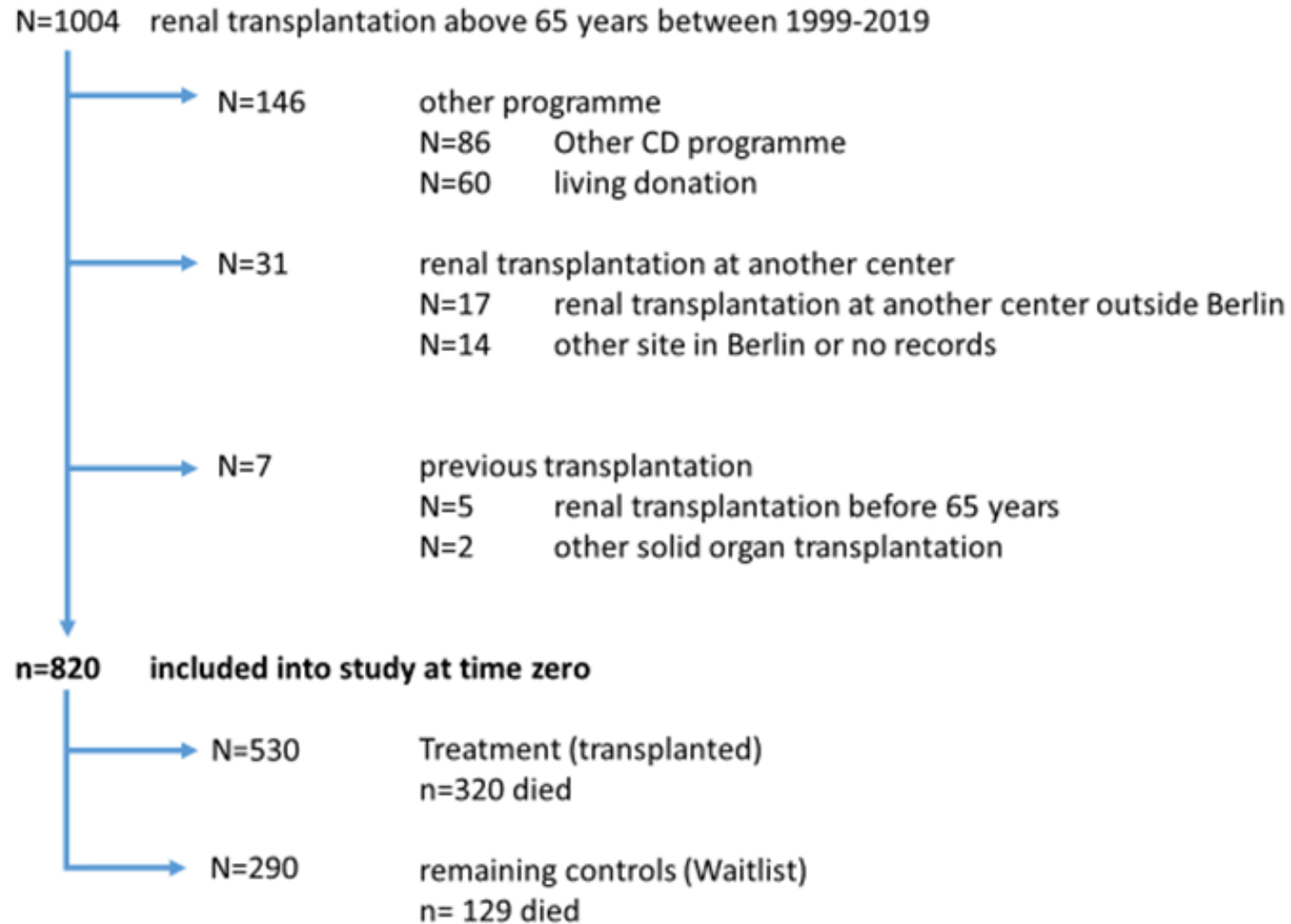
But do we want to allocate young kidneys into old recipients?

High post Tx mortality (or good dialysis?) in Holland

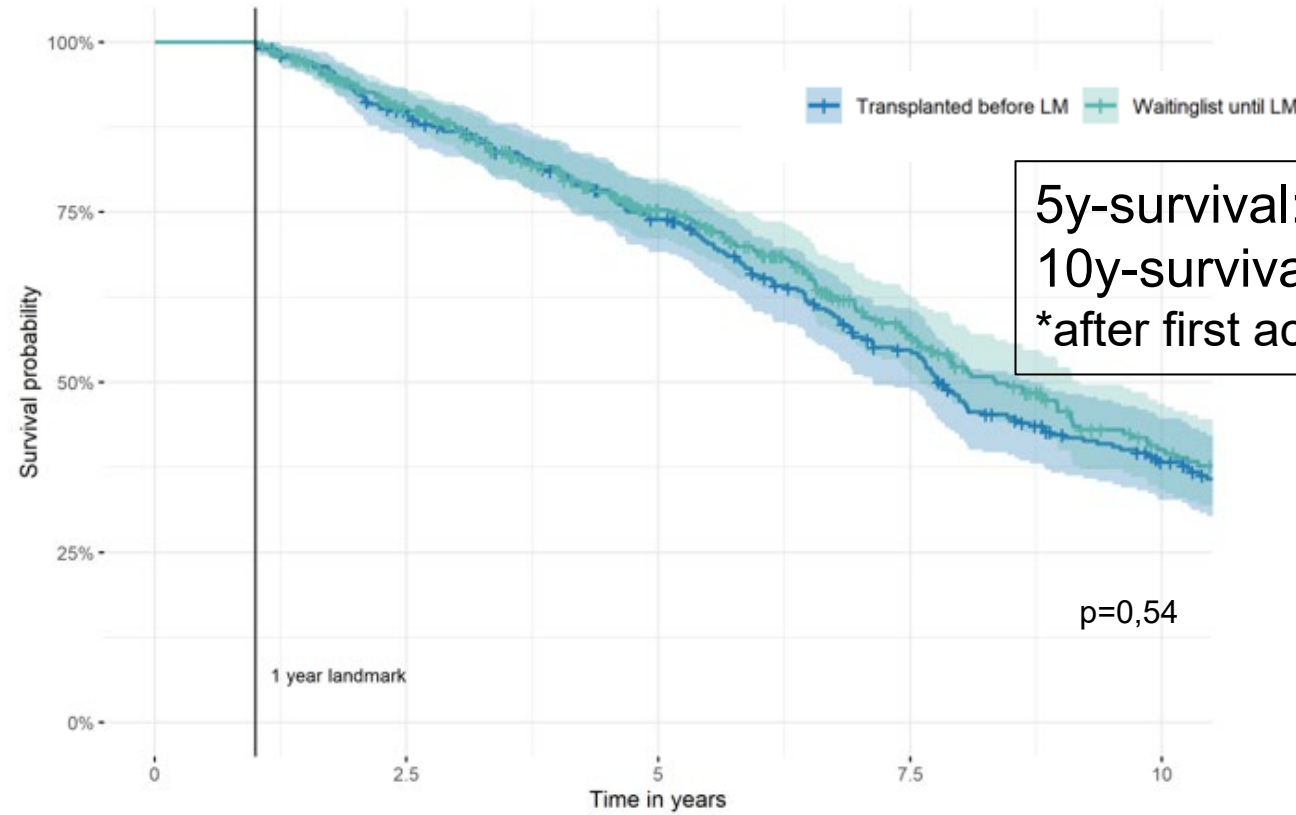
Immortal time bias



Auswertung ESP an der Charité - Studiendesign



Patient Survival (Landmark 1y) ESP

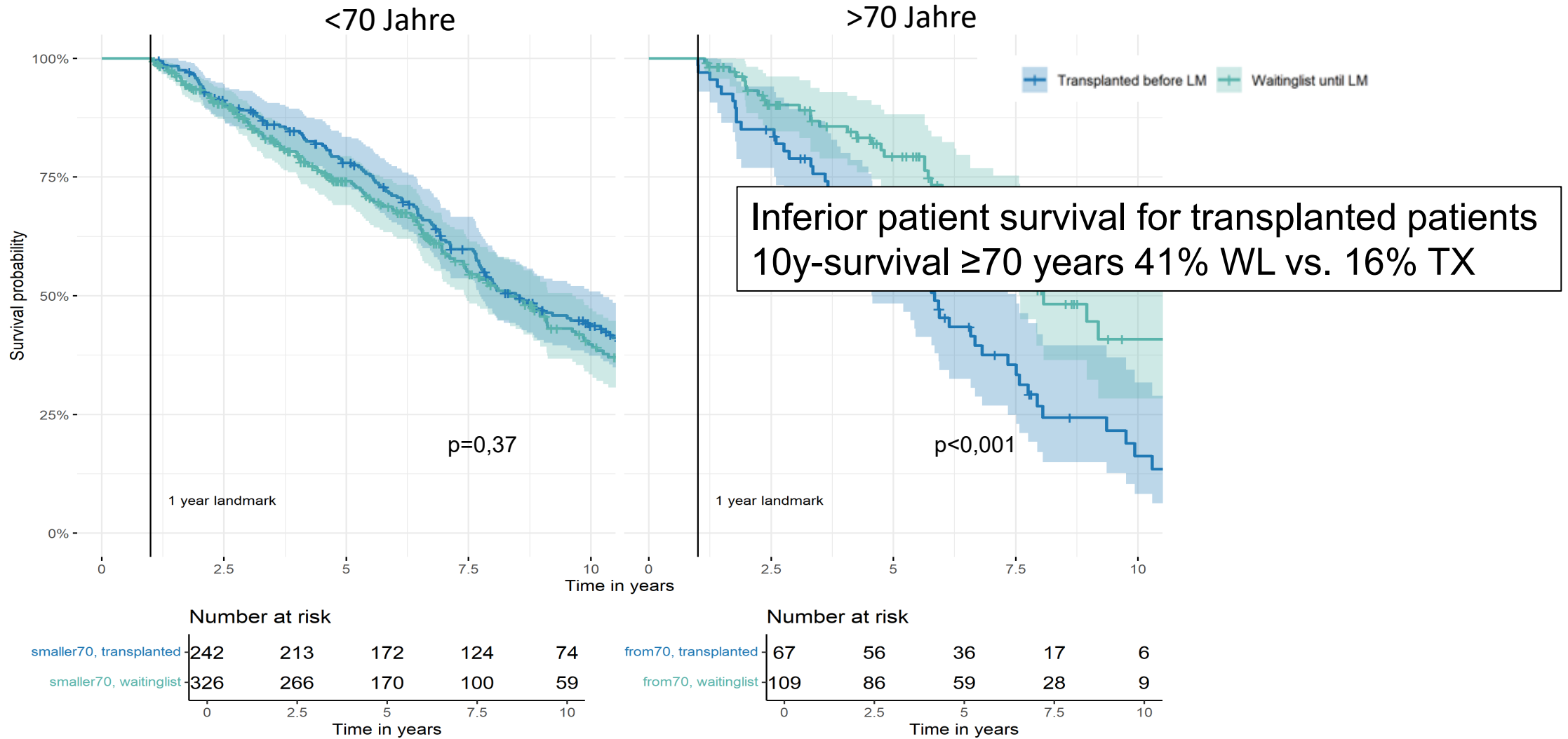


	0	2.5	5	7.5	10
Transplanted before LM	309	269	208	141	80
Waitinglist until LM	435	352	229	128	68

Time in years

unpublished

Patient Survival (Landmark 1y) ESP

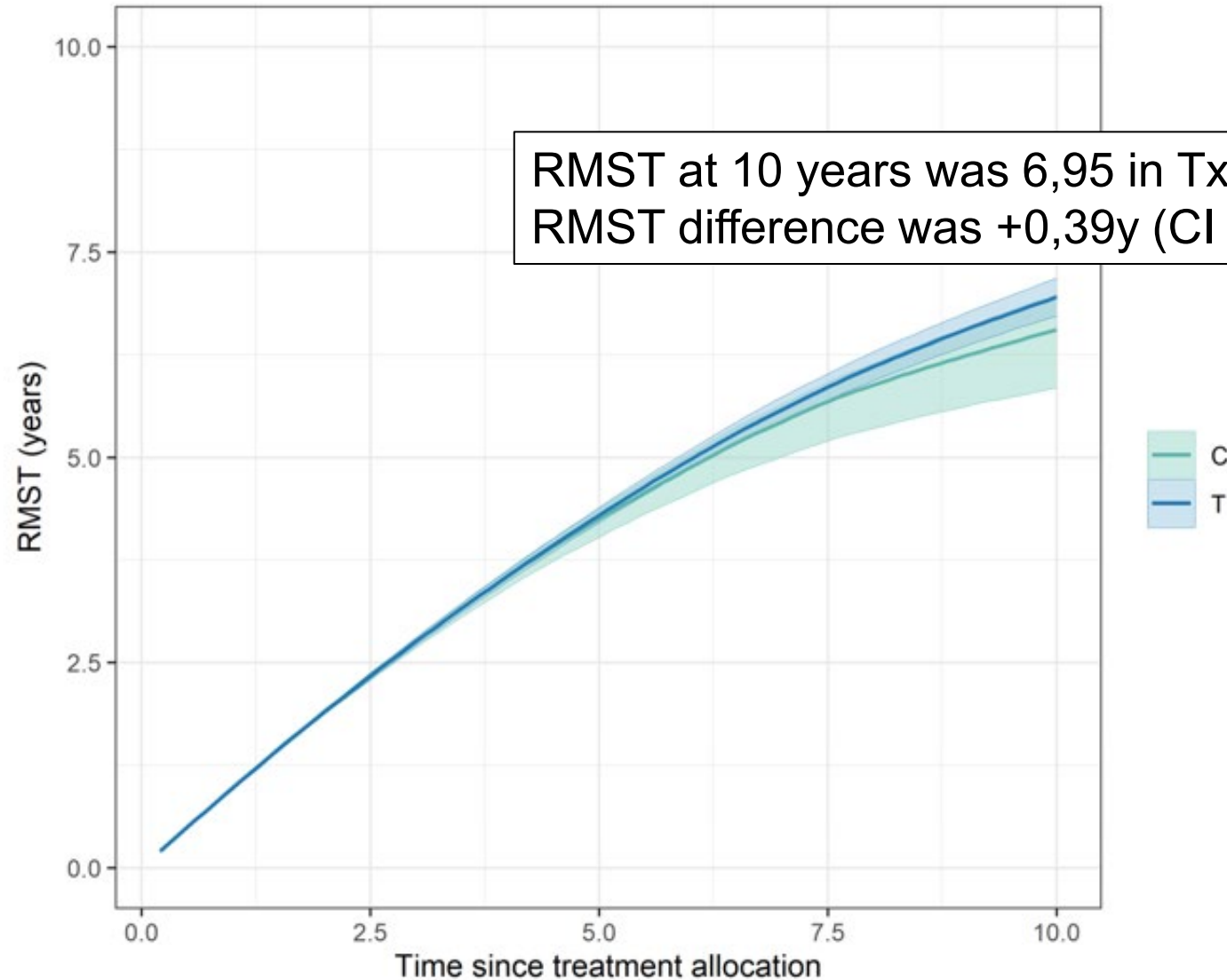


unpublished

Emulated target trial

- Datensatz mit jeweils zwei Klonen jedes Patienten
- Jeder Behandlungsstrategie zum Zeitpunkt Null wird einen Klon zugewiesen
- Mehrere Variablen wurden in das Modell einbezogen
Behandlungsarm, Alter, Geschlecht, Zeit an Dialyse, Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Listung (Diabetes, KHK, pAVK, Nikotinabusus)
- Berechnung inverser Wahrscheinlichkeit mit Zensurgewichtung (IPCW - inverse probability of censoring weighting)

Pat. Survival (emulated target trial) ESP



Pat. Survival (emulated target trial) > or < 70yrs

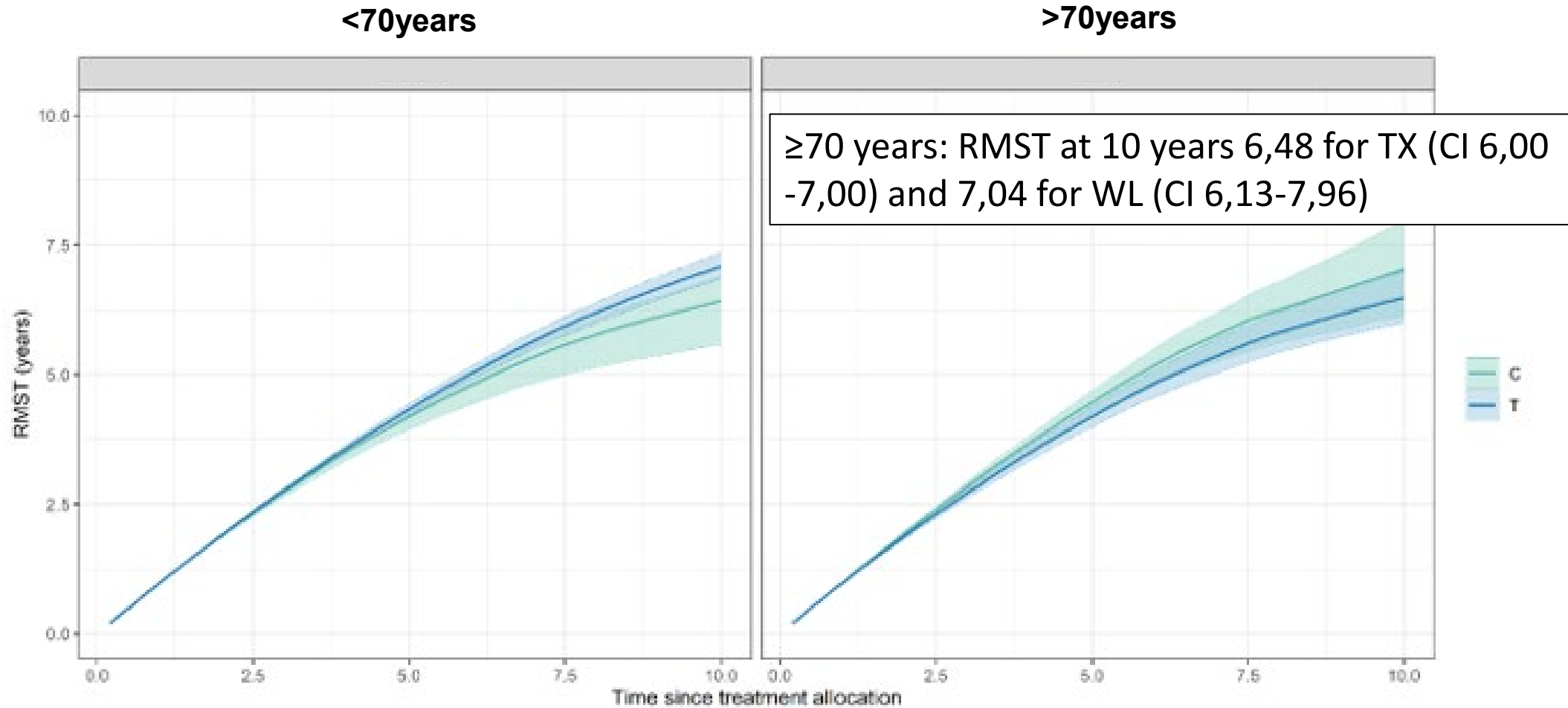


Figure 6: RMST of the treatment groups stratified by age group

Pat. Survival (emulated target trial) > or < 70yrs

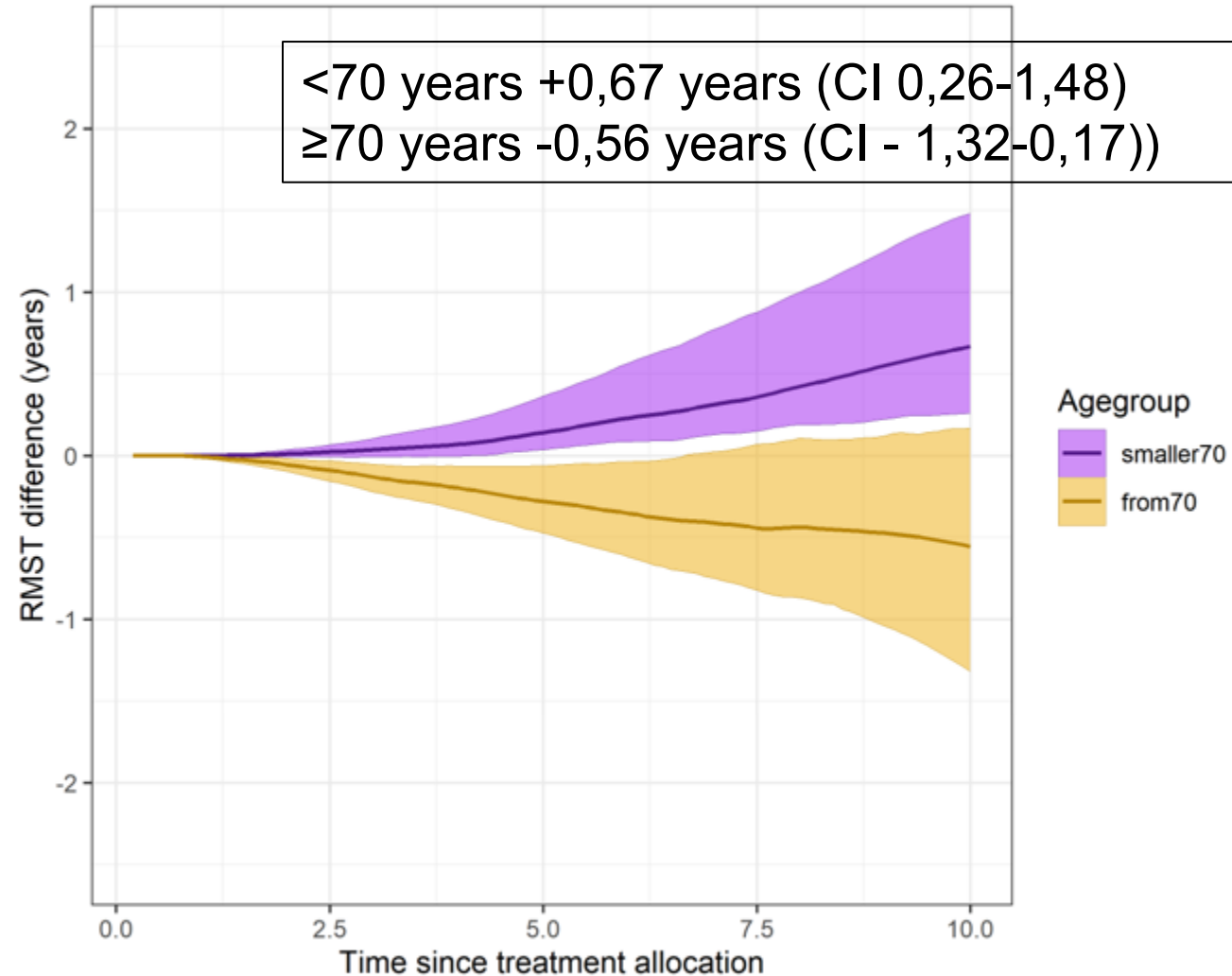


Figure 7: RMST difference between treatment groups stratified by age group

unpublished

Stärken und Limitationen

- Größte Langzeitanalyse des ESP
- Fast komplettes FU (missing: N=7, 0.89%)
- Unterschiedliche Methoden zur Vermeidung eines Immortal time bias

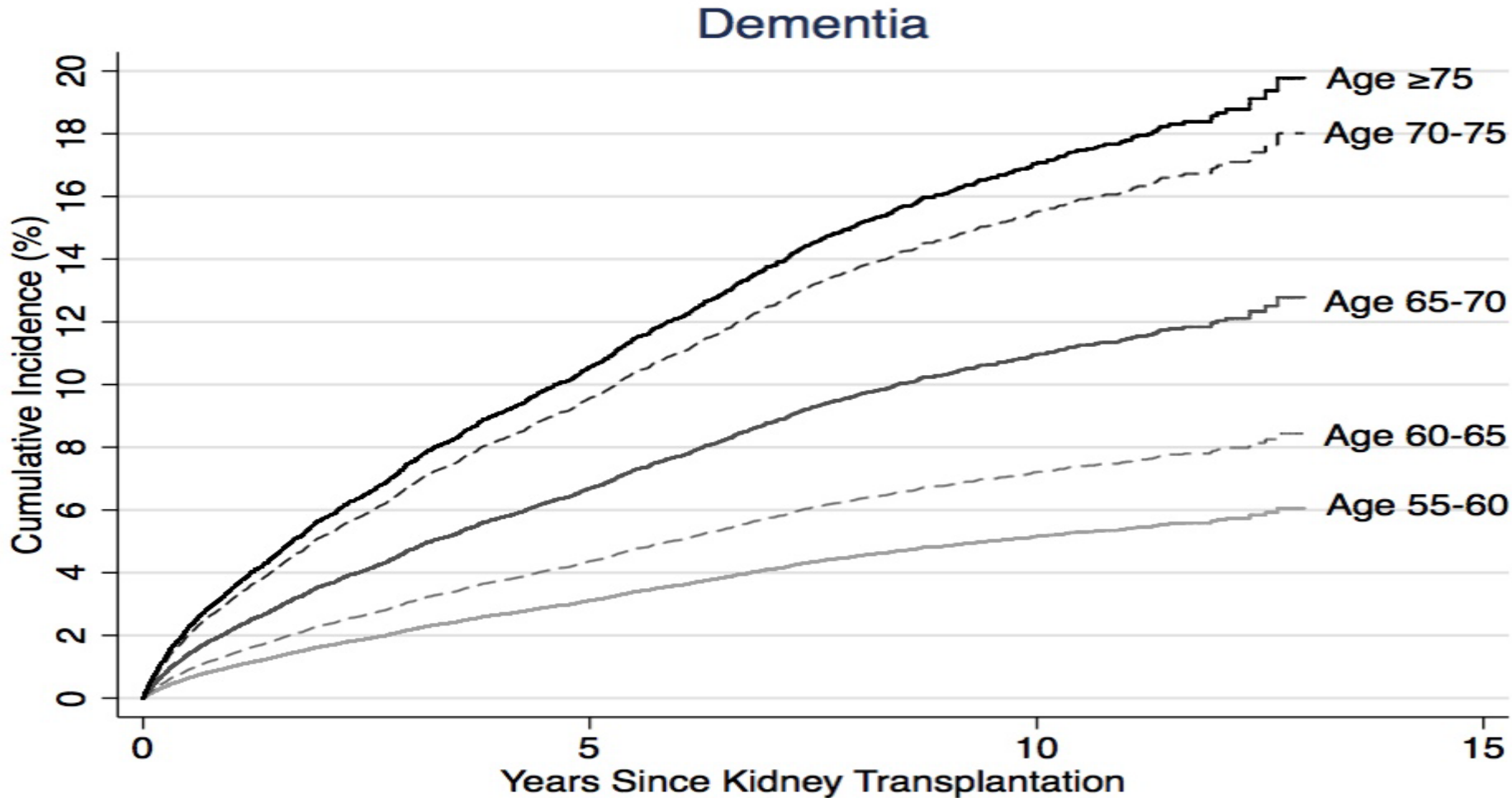
- Single center Analyse
- Retrospektiv
- Keine Daten zur Lebensqualität

Fazit der Studie

- Kein Überlebensvorteil bei Älteren (>65 jährigen Pat.) im ESP im Vergleich zur WL
- Höhere Mortalität bei Pat. >70 jährigen Pat. im Vergleich zur Dialyse

Other problems in elderly KTX patients: e.g. Dementia

N=40918 older (>65) Ktx in Medicare

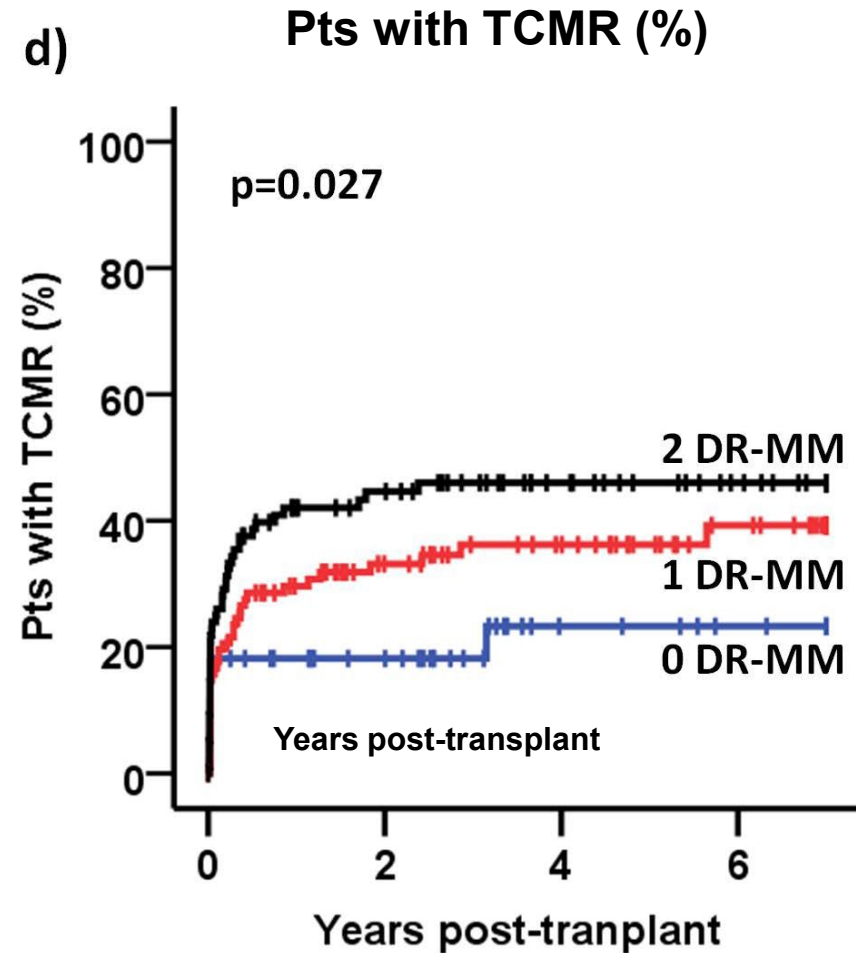
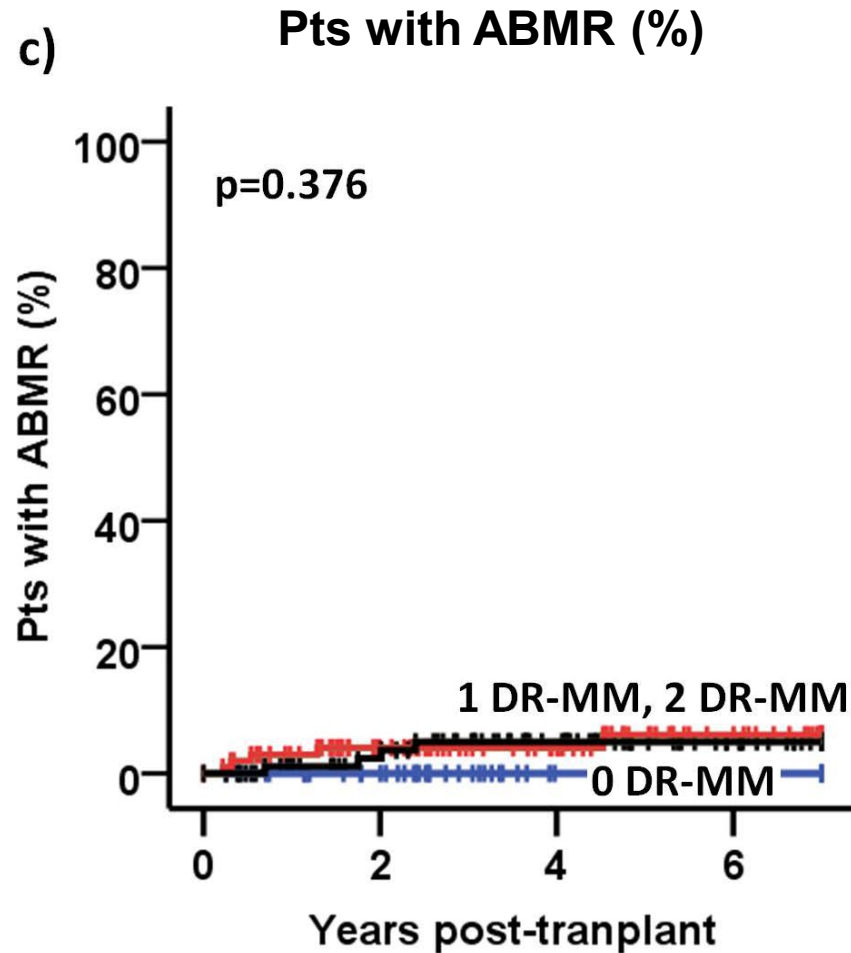


Associated with age
and pre transplant
diabetes

1,52-fold higher risk
of graft loss

2,38-fold higher
mortality

Immunologic outcomes depending on HLA-DR >65y KTR

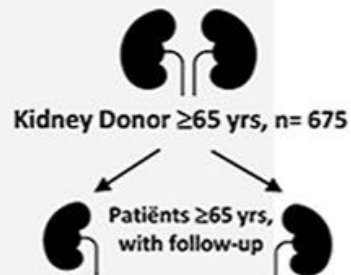


A paired-kidney allocation study found superior survival with HLA-DR compatible kidney transplants in the Eurotransplant Senior Program.

AIM: Reduce graft immunogenicity to improve old-for-old kidney transplant outcome parameters

METHOD: Paired allocation within the ESP-program with (ESDP) or w/o (ESP) matching for HLA-DR antigens

Paired allocation

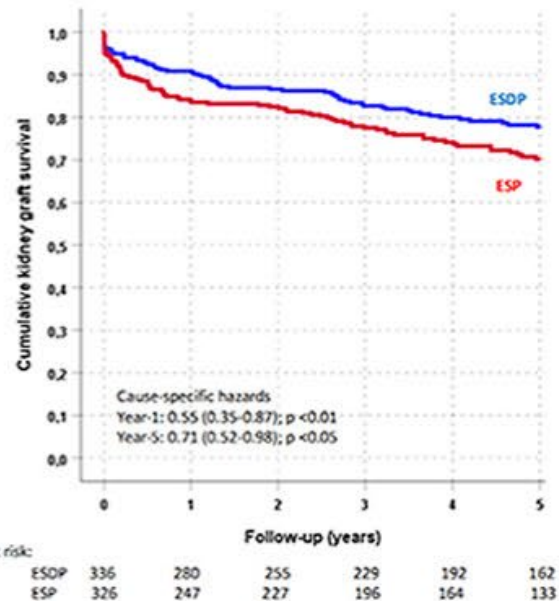
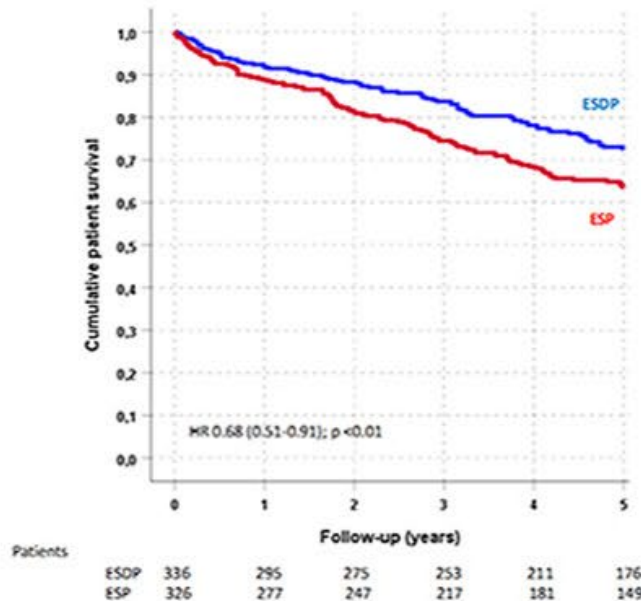


- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1. HLA-DR 0-mismatch | 1. Waiting time |
| 2. Waiting time | 2. No HLA-DR matching |
| ESDP: n= 336 | ESP: n= 326 |

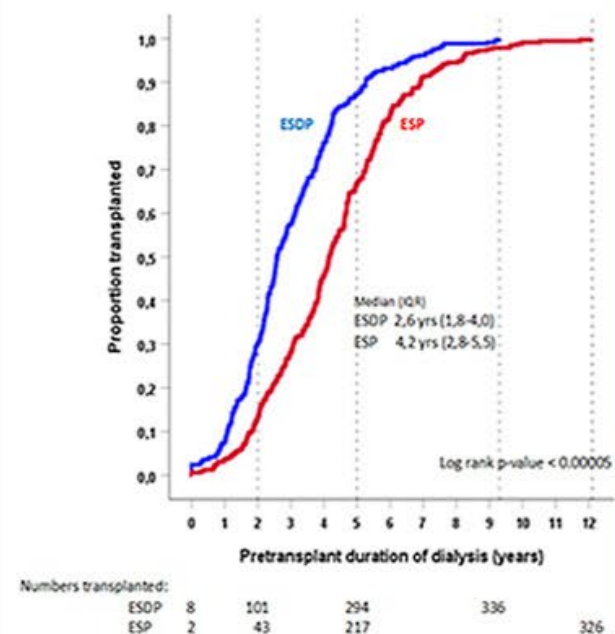
STATISTICS: Kaplan-Meier estimates, competing risk analysis (kidney graft failure) and Cox proportional hazards.

Five-year mortality and kidney graft failure

Stratified by allocation with (ESDP) or w/o (ESP) matching for HLA-DR antigens



Kidney transplants by dialysis vintage



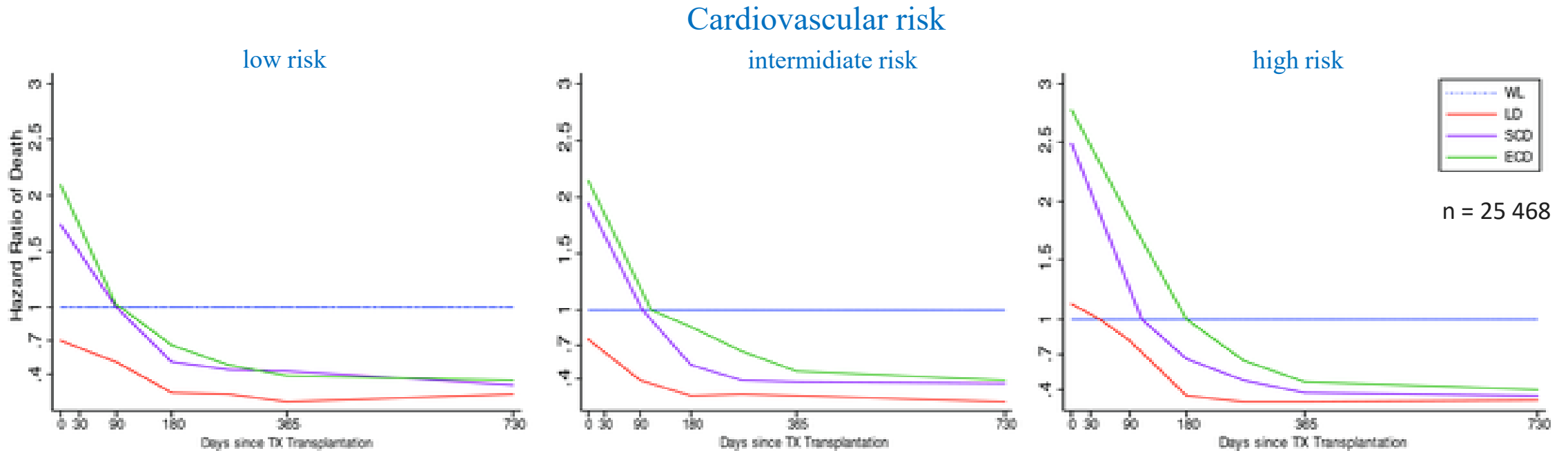
- Prospective matching for HLA-DR antigens within the Eurotransplant Senior program associated with a 30% lower chance of mortality five years after transplantation and more functioning kidney allografts.
- Allocation based on HLA-DR matching (ESDP) resulted in kidney offers with a shorter median dialysis vintage

ESP = Eurotransplant Senior Program
ESDP = Eurotransplant Senior DR compatible program
HLA = human leukocyte antigen

CONCLUSION

Allocation based on HLA-DR matching improved five-year mortality and kidney allograft survival in the context of old-for-old kidney transplantation

High early risk of death in elderly kidney transplant recipients depends on CV risk and donor quality



Elderly patients benefit from (timely) living donation
Much higher initial risk for standard and ECD donors

Offene Fragen und Fazit für ältere Tx-Kandidat:innen

- Was ist unser Ziel: Tod mit funkt. Tx? Langzeit-Tx Funktion?
 - Wie kann mit Pat. mit hohem Risiko vorzeitig zu versterben identifizieren?
- > Es bedarf einer sehr kritischen/besseren Auswahl >70Jähriger (Kritische Information über Risiken und Alternativen)**
- Ist die Organverteilung unter diesen Gesichtspunkten in allen Altersklassen fair?
 - Helfen wir dem Individuum oder verschärfen wir den Organmangel?
- > Es bedarf einer Änderung der aktuellen Organallokation**
- z.B.: DR matching, Age matching (ohne festen cut-off bei 65J)

The Eurotransplant Senior Program – an emulated target trial

M. Naik

V. Greese

L. Liefeldt

A. Kahl

M. Choi

F. Friedersdorff

R. Öllinger

M. Pigorsch

M. Kammer

E. Schäffner

K-U. Eckardt

U. Frei

K. Budde

u.w.

Vielen Dank!!

fabian.halleck@charite.de