

**Ungleichheiten in der Behandlung und dem Ausgang von  
Nierenersatztherapien bei Kindern mit Begleiterkrankungen:  
Eine ESPN/ERA Registry Studie**

-

**Disparities in treatment and outcome of kidney replacement  
therapy in children with comorbidities:  
An ESPN/ERA Registry study**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Simeon Dupont

aus

Aachen

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Jun Oh

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Ulrike Ravens-Sieberger

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Ulrike Ravens-Sieberger

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Angela Buchholz

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Uta Herden

Datum der mündlichen Prüfung: 28.10.2025

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Darstellung der Publikation	
1) Einleitung	2
2) Material und Methoden	3
3) Ergebnisse	7
4) Diskussion	10
2. Artikel in gedruckter Originalversion	15
3. Zusammenfassung	
1) deutsch	26
2) english	27
4. Literaturverzeichnis	28
5. Erklärung des Eigenanteils	31
6. Eidesstattliche Versicherung	32
7. Danksagung	33

# 1. Darstellung der Publikation mit Literaturverzeichnis

## 1) Einleitung

Das terminale chronische Nierenversagen (CNV) bei pädiatrischen Patienten stellt ein komplexes Krankheitsbild mit hoher Lebenseinschränkung dar. Die assoziierte Mortalität entspricht etwa dem Dreißigfachen der Mortalität gesunder Kinder (Harambat et al. 2012).

Bei der Auswahl, Planung und Organisation einer adäquaten Nierenersatztherapie (NET) sind viele Variablen zu berücksichtigen. Die nachweislich bessere Lebensqualität und Mortalität nach Nierentransplantation im Vergleich zur chronischen Dialyse (Chesnaye et al. 2016) kollidiert oft mit individuellen Umständen und Erwartungen, lokalen Kapazitäten, psychosozialen Bedingungen und sogar moralischen Konflikten (Wightman 2016).

Desweiteren leiden Kinder mit Nierenerkrankung in NET häufig unter nicht-renalen Begleiterkrankungen. Diese haben oft umfangreiche Auswirkungen auf die klinische Situation der Patienten inklusive Behandlung und Prognose und stellen die behandelnden Ärzte vor weitere Herausforderungen (Neu et al. 2012, Harambat und Ekulu 2016).

Eine Studie des International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPDN) zeigte eine hohe Prävalenz von Komorbiditäten bei Kindern mit CNV unter Peritonealdialyse (PD) sowie einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Komorbiditäten und einem schlechteren *outcome* (repräsentiert durch höhere Hospitalisations- und Mortalitätsraten) (Neu et al. 2012).

In der erwachsenen NET-Population wurden Komorbiditäten bereits mit einer höheren Sterblichkeit (Ceretta et al. 2018, van de Luijtgarden et al. 2011, van Manen et al. 2007) und mit einem schlechteren Zugang zur Nierentransplantation (Stel et al. 2005) assoziiert. Die Ausarbeitung von Komorbiditäts-Scores zur Vorhersage von Mortalität und Transplantatfunktion (Rattanasompattikul et al. 2012, bzw. Garonzik-Wang et al. 2012) unterstreicht die Wichtigkeit der Implementierung dieses Themas in die klinische Praxis.

In der pädiatrischen Population ist jedoch wenig über die Auswirkungen von Komorbiditäten auf verschiedene *outcomes* wie Mortalität unter der jeweiligen NET, Dauer der Evaluation zur Transplantation, oder Transplantatversagen bekannt.

Mit Fortschritten in der medizinischen und chirurgischen Versorgung in den letzten Jahrzehnten wurde das Überleben von Kindern mit CNV signifikant verbessert (Harambat et al. 2012, Groothoff et al. 2002, McDonald and Craig 2004, Mitsniefes et al. 2013). Dies führte auch zu Veränderungen in der Demografie der NET-Population, da mehr Kinder mit komplexeren Erkrankungen in NET-Programme aufgenommen werden konnten (Burns und Davenport 2010, Goldberg et al. 2015). Entscheidungen



bezüglich der Evaluation oder des Zeitpunkts einer Transplantation bei diesen Patienten bleiben aber häufig eine Herausforderung (Goldberg et al. 2015).

Unsere retrospektive Studie wurde daher konzipiert, um das Vorkommen sowie die Auswirkungen von Begleiterkrankungen bei europäischen Kindern unter NET genauer zu untersuchen, besonders im Hinblick auf mögliche Einflüsse auf Mortalität, Auswahl der NET, und Transplantatüberleben.

Dadurch sollen Einblicke in aktuelle Vorgehensweisen, Auswirkungen und Einschränkungen gewonnen, sowie regionale und soziale Unterschiede identifiziert werden.

Das Ziel ist es, klinische Entscheidungsfindung bei multimorbiden oder komplex kranken Kindern mit notwendiger Nierenersatztherapie zukünftig genauer reflektieren und verbessern zu können.

## **2) Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei unserer longitudinalen Studie "Disparities in treatment and outcome of kidney replacement therapy in children with comorbidities: An ESPN/ERA Registry study" handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Sie basiert auf der epidemiologischen Auswertung der großen europäischen Datensätze aus dem "ESPN/ERA Registry" (European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association).

### **2.2 Datengewinnung**

Das "ESPN/ERA Registry" mit Sitz in Amsterdam ist ein europäisches, bevölkerungs-basiertes Register, welches seit 2007 jährlich Daten über alle Kinder, die in Europa eine Nierenersatztherapien erhalten, sammelt und zusammenstellt (ESPN/ERA Registry website: [<http://www.espn-reg.org/>] ). Hierzu werden Informationen aus den nationalen Patientenregistern von 37 Ländern zusammengetragen. Die unterschiedlichen Herkünfte und die große Anzahl an Patienten im ESPN/ERA-Register ermöglichen eine höhere Aussagekraft statistischer Untersuchungen. Bei Erkrankungen mit niedriger Prävalenz kann demnach der Einfluss teils sehr heterogener individueller Merkmale über die Größe der untersuchten Population ausgeglichen werden.

## 2.3 Verwendung geschützter Patientendaten ESPN/ERA

Die Zustimmung und Lizenzierung zur Weitergabe und Verarbeitung der Patientendaten erfolgt bereits in den ursprünglichen nationalen Patientenregistern. Die Anonymisierung und Pseudonymisierung vor der Datenanalyse findet im zentralen Register statt.

## 2.4 Studienpopulation

Wir schlossen Daten von Patienten im Alter von <20 Jahren bei Beginn der NET zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2017 aus 22 europäischen Ländern ein.

Die Ursprungsländer haben wir nach ihrem Bruttoinlandsprodukt (BIP) pro Kopf in Länder mit niedrigem, mittlerem und hohem Einkommen eingeteilt: Albanien, Weißrussland, Bulgarien, Georgien, Republik Nordmazedonien, Serbien und Türkei (einkommensschwach), Kroatien, Estland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Russland und die Slowakei (mittleres Einkommen) sowie die Tschechische Republik, Griechenland, Irland, Portugal, Slowenien, Spanien und die Schweiz (hohes Einkommen). Die BIP-Daten wurden der Datenbank der Weltbank entnommen (The WorldbankDatabase website: [<http://www.data.worldbank.org>]).

In den Analysen wurden nur Länder berücksichtigt, die die gesamte pädiatrische Population mit NET abdecken (z. B. sowohl Dialyse als auch Nierentransplantation).

## 2.5 Patientenmerkmale und Datenverarbeitung

Aus den Daten der teilnehmenden Länder wurden für diese Studie Informationen über folgende Parameter zusammengestellt: Geburtsdatum, Geschlecht, Behandlungsland, ursprüngliche Nierenerkrankung, Anfangsmethode und -datum der NET sowie Änderungen während des Beobachtungszeitraums, Information zu Zeitpunkt, Art und Verlauf einer Transplantation, Datum und Details zu Versterben sowie Präsenz, Anzahl und Details an Begleiterkrankungen (zu Beginn der NET). Die Ursache des Nierenversagens wurde nach vorbestehenden, pädiatrisch angepassten ERA-Gruppen klassifiziert und die Todesursachen nach dem ERA-Kodierungssystem definiert (ERA-EDTA Registry Annual Report 2018, ERA-EDTA Registry 2020).

Komorbiditäten wurden definiert als das gleichzeitige Vorliegen einer oder mehrerer, nicht-renaler Erkrankungen neben der primären Nierenerkrankung zum Zeitpunkt des NET-Beginns.

Um Eintragungen zu Begleiterkrankungen zu machen, bestand für das behandelnde pädiatrisch-nephrologische Zentrum zunächst die Möglichkeit, zwischen 'ja', 'nein' oder 'unbekannt' zu wählen.

Außerdem konnten neben der Anzahl auch Angaben zur Art bzw. Herkunft der Begleiterkrankungen gemacht werden.

Im Register sind 14 Komorbiditätskategorien vordefiniert. Zudem gibt es die Möglichkeit für Freitexteingaben. Falls es zur genaueren Einordnung notwendig war, wurden daher im Rahmen dieser Untersuchung weitere geschaffen, sodass sich insgesamt 19 Kategorien ergaben:

Box 1 Comorbiditycategories

Comorbidity category pre-specified in Registry	Comorbidity category used in present study
Acquired cardiovascular disease	Acquired cardiovascular disease
Congenital cardiovascular disease	Congenital cardiovascular disease
Chronic inflammatory disease	Immunological and hematological disorders
Chronic intestinal disease	Intestinal disease
Liver disease	Liver disease
Multiple malformative syndrome	Syndromic disorder
Malignancy	Malignancy
Neurological disorders	Neurological and motor disorders
Chronic pulmonary disease	Pulmonary disease
Systemic disease	Systemic disease
Preterm birth	Preterm birth
Developmental delay	Cognitive impairment
Chromosomal anomaly	Syndromic disorders
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
	Endocrinological disorder
	Hearing disorder
	Skeletal malformation
	Urogenital disorder
	Vision disorder
	Unspecified comorbidity

Das Vorliegen einer bestimmten Komorbidität wurde entweder als „ja“, „nein“, „unbekannt“ oder „fehlend“ kodiert. Freitext-Komorbiditäten wurden basierend auf Expertenmeinungen weiter nach Schweregrad (mild, schwerwiegend, nicht klassifiziert) eingestuft. Komorbiditäten wurden als schwerwiegend eingeschätzt, wenn zu erwarten war, dass sie zu einer signifikanten und dauerhaften Beeinträchtigung des Gesundheitszustands oder einer Beeinträchtigung der allgemeinen Lebenserwartung führen, wie z. B. syndromale Erkrankungen, Zerebralparesen, schwere neurologische Entwicklungsstörungen oder maligne Erkrankungen.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit der R-Software (Version 3.6.3) und dem SAS-Statistik-Softwarepaket 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) analysiert. Deskriptive Statistiken wurden verwendet, um Ausgangsmerkmale zwischen Patienten mit und ohne Komorbiditäten zu vergleichen. Wir verwendeten Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen und Kruskal-Wallis-Tests für numerische Variablen. Trends wurden unter Verwendung des JoinPoint-Regressionsprogramms untersucht, das vom Surveillance Research Programm des US National Cancer Institute bereitgestellt wird, wie zuvor in anderen Arbeiten des ESPN/ERA-Registers beschrieben (Kramer et al. 2009). In die Trendanalyse wurden nur Länder einbezogen, die Daten für das gesamte Zeitintervall zwischen 2007 und 2017 beigesteuert haben. Das univariate/eindimensionale Patientenüberleben unter NET und die Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeiten nach fünf Jahren wurden unter Verwendung von Kaplan-Meier-Überlebensraten untersucht. Für die Analyse des Zugangs zur NT wurde ein CICR-Modell (*cumulative incidence competing risks*) verwendet, mit dem Versterben während der Dialyse als konkurrierendem Ereignis. CICR-Kurven wurden mittels der Gray-Methode verglichen (Gray 1988). Zum Vergleich des Zugangs zur NT, des Patienten- und Transplantatüberlebens in verschiedenen Untergruppen von Komorbiditäten wurden die *Hazard Ratios* (HR) mithilfe von Cox-Regressionsanalysen (*Cox model / Cox-Proportional-Hazard-Regression*) berechnet, einschließlich eines *Frailty*-Terms für das Land. Darüber hinaus wurde eine statistische Anpassung für mögliche Störeffekte von Geschlecht, Alter bei NET-Beginn, primärer Nierenerkrankung und Einkommenskategorie des Landes vorgenommen. Für die Analyse des Transplantatüberlebens wurde eine zusätzliche Adjustierung für den Spendertyp (Lebend- vs post mortem Spende) vorgenommen. Zusätzlich untersuchten wir das Patientenüberleben unter Dialyse, wobei wir Patienten ab dem Moment der NT zensierten.

Ein erfolgreiches 5-Jahres-Überleben des Transplantats wurde als 'Patient am Leben mit einem funktionierenden Transplantat 5 Jahre nach der NT' definiert. Zusätzlich berechneten wir das Transplantatüberleben zensiert für Versterben. Hierzu wurden verstorbene Patienten ab dem Todeszeitpunkt zensiert, um *Confounding*/Störfaktoren durch eventuell von der Nierenerkrankung und Transplantation unabhängige Todesursachen zu reduzieren.

Vergleiche wurden nacheinander in den Gruppen „Komorbiditäten: Nein vs. Ja“, „Schwere: leicht vs. schwer (vs. fehlende Angabe)“ und „Anzahl der Komorbiditäten: 0, 1, 2, 3 oder mehr“ durchgeführt. Dieses Schema wurde auf den gesamten Datensatz, sowie auch separat für die verschiedenen Untergruppen angewandt.

Um eventuelle Berichtsverzerrung (*reporting bias*) bezüglich der Ätiologie der einzelnen Komorbiditäten zu untersuchen, führten wir mehrere Sensitivitätsanalysen durch. Erstens wiederholten wir alle Analysen mit Ausnahme von Patienten mit erworbenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, da diese auch häufig eher Folgen eines Nierenversagens (z. B. Bluthochdruck oder linksventrikuläre Hypertrophie) als echte vorbestehende Komorbiditäten sein könnten und daher unterschiedliche Auswirkungen auf die Ergebnisse bei dem einzelnen Patienten haben könnten. In den Hauptanalysen wurden alle Patienten mit fehlenden Angaben zum Komorbiditätsstatus (N=1620; 39 %) als frei von Begleiterkrankungen kategorisiert. In einer zweiten Sensitivitätsanalyse haben wir daher nur Patienten mit bekannten Angaben zu ihrem Komorbiditätsstatus eingeschlossen. Drittens wiederholten wir Analysen unter der Annahme, dass Patienten mit fehlenden Informationen zu ihrem Komorbiditätsstatus an mindestens einer Begleiterkrankung litten. Darüber hinaus analysierten wir den jeweiligen Zusammenhang mit Zugang zu NT und dem Überleben von Patienten und Transplantatenseparat für die häufigsten Komorbiditätsgruppen.

### 3) Ergebnisse

#### 3.1 Grundlegende Merkmale

Wir schlossen insgesamt 4127 Kinder ein, die zwischen 2007 und 2017 in Europa mit einer NET begannen. Bei etwa einem Drittel der Patienten (33 %) war mindestens eine Komorbidität vorhanden, von denen 24 % als "schwerwiegend" eingestuft wurden und 28 % angeboren waren. Die meisten dieser Patienten hatten eine einzelne Komorbidität (71 % von den Patienten mit Begleiterkrankungen), im Gegensatz zu 29 % mit mehreren berichteten Komorbiditäten.

Angeborene Anomalien der Niere und der Harnwege (CAKUT, *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) waren die häufigste Ursache für Nierenversagen (34 %), gefolgt von Glomerulonephritiden (18%) und zystischer Nierenerkrankung (12%).

Patienten ohne Komorbiditäten waren eher männlich, stammten aus einem Land mit niedrigem Einkommen und hatten als ursächliche Nierenerkrankung häufiger ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) oder CAKUT. Andererseits stammten Patienten mit Komorbiditäten öfter aus einem Land mit hohem Einkommen und hatten häufiger eine zystische Nierenerkrankung, eine hereditäre Nephropathie oder ein ischämisches Nierenversagen als primäre Nierenerkrankung.

Das mediane Alter zu Beginn der NET betrug 10,4 Jahre (*interquartile range* (IQR): 5,1–14,1). PD war die häufigste Methode zu Beginn der NET in beiden Gruppen. Eine präventive Transplantation wurde

seltener bei komorbiden (12 %) als bei nicht komorbiden Patienten (18 %) durchgeführt. Jeweils 52 % bzw. 56 % dieser präemptiven Transplantationen stammten von Lebendspendern.

### 3.2 Untergruppen und Trend von Komorbiditäten

Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (41 %) – meist erworben (34 %) und nicht angeboren – gefolgt von neurologischen und motorischen Störungen (22 %) und kognitiver Beeinträchtigung (16 %). Die Trendanalyse zeigte zwischen 2007 und 2017 einen stetigen Anstieg der Patienten mit mindestens einer Komorbidität zu Beginn der NET. Seit 2007 stieg die Prävalenz von Begleiterkrankungen in dieser Population von 26 % auf 42 % im Jahr 2017, was einem durchschnittlichen Anstieg von 5 % pro Jahr entspricht (95 %-KI: 3–7). Während des Studienzeitraums gab es keine signifikanten Änderungen des Schweregrads oder einer bestimmten Untergruppe von Komorbidität.

### 3.3 Zugang zur Nierentransplantation

In den ersten fünf Jahren seit Beginn der NET erhielten insgesamt 2318 Patienten (56 %) eine erste NT. Von den Patienten mit Komorbiditäten erhielten 54 % eine NT im Vergleich zu 57 % der Kinder ohne Komorbiditäten. Im Gegensatz dazu starben 9 % der Patienten mit Komorbiditäten und 6 % der Patienten ohne Komorbiditäten während der Dialyse noch vor Erhalt einer NT. Das mediane Alter bei NT betrug 11,8 Jahre (IQR: 7,0–14,8), ohne statistische Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Komorbiditäten. Bei Patienten mit Komorbiditäten wurde seltener eine Lebendspende durchgeführt (29 % vs. 37 %). Insgesamt war der nicht adjustierte Zugang zur NT bei Patienten mit Komorbiditäten etwas geringer als bei Patienten ohne Komorbiditäten. Der geringere Zugang zur NT bei Patienten mit Komorbiditäten war jedoch in Ländern mit niedrigem BIP am stärksten ausgeprägt, wie die nach Einkommenskategorien (per BIP) stratifizierte *competing risks* Analyse zeigt. Diese Verteilung war bei allen wichtigen Gruppen von Komorbiditäten vorhanden. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, primäre Nierenerkrankung, Land und Einkommen war der 5-Jahres-Zugang zur NT bei Patienten mit Komorbiditäten um 33 % geringer (aHR 0,67, 95 %-KI: 0,61–0,74). In ähnlicher Weise waren eine größere Anzahl (3 oder mehr: aHR 0,54, 95 %-KI: 0,42–0,70) oder schwerere Komorbiditäten (aHR 0,59, 95 %-KI: 0,50–0,70) mit einem noch geringeren Zugang zu einer Transplantation verbunden.

### 3.4 Patientenüberleben unter Nierenersatztherapie

Insgesamt starben 277 Patienten während der ersten fünf Jahre unter NET. Die Fünf-Jahres-Sterblichkeit war in der Gruppe mit Komorbiditäten höher (10 %) als in der Gruppe ohne Komorbiditäten (7 %). Das Sterberisiko war bei Patienten mit Begleiterkrankungen signifikant höher als bei Patienten ohne Begleiterkrankungen (aHR: 1,79; 95 %-KI: 1,38–2,32) und noch höher bei drei oder mehr (aHR: 3,32, 95 %-KI: 1,98–5,58). ), oder schwerwiegenden Komorbiditäten (aHR: 2,86, 95 %-KI: 1,98–4,13). Nach einer erfolgten NT bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen Vorliegen, Anzahl oder Schweregrad von Komorbiditäten und Mortalität, wohingegen Dialysepatienten mit Komorbiditäten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Dialysepatienten ohne Komorbiditäten aufwiesen. Dieser Zusammenhang war ebenfalls stärker ausgeprägt bei 3 oder mehr (aHR: 2,80, 95 %-KI: 1,63–4,84) oder schwerwiegenden Komorbiditäten (aHR: 2,65, 95 %-KI: 1,79–3,91).

### 3.5 Transplantatüberleben

Nach der Transplantation lebten 92 % (N = 2125) der Patienten fünf Jahre nach der NT mit einem funktionierenden Transplantat, während 8 % (N = 193) während dieser Zeit ein Transplantatversagen erlitten. Es gab keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Komorbiditäten und der Wahrscheinlichkeit eines Transplantatversagens innerhalb der ersten 5 Jahre. Die *hazard ratios* für Transplantatversagen waren nicht signifikant unterschiedlich im Fall von Begleiterkrankungen (aHR: 1,18, 95 %-KI: 0,84–1,65) im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten, auch nicht bei größerer Anzahl (3 oder mehr, aHR: 1,66, 95 %-KI: 0,79–3,50) oder höherem Schweregrad (aHR : 1,39, 95 %-KI: 0,82–2,38) der Komorbiditäten. Auch nach Zensur für Versterben war das Vorhandensein von Komorbiditäten nicht mit Transplantatversagen assoziiert.

### 3.6 Sensitivitätsanalysen

Nach Ausschluss von Patienten mit erworbenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen aus den Analysen waren die Ergebnisse ähnlich wie bei der Gesamtkohorte.

Auch hier sahen wir einen deutlich geringeren Zugang zur NT [aHR 0,62 (95 %-KI 0,55–0,69)] und ein höheres Mortalitätsrisiko [aHR 1,88 (95 %-KI 1,43–2,48)] für Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten.

Bei der Analyse von Untergruppen mit neurologischen und motorischen Störungen, kognitiven Problemen und syndromalen Störungen, sahen wir ebenfalls einen signifikant geringeren Zugang zur NT, eine höhere Sterblichkeit und ein ähnliches Transplantatüberleben im Vergleich zu Patienten ohne gemeldete Komorbidität.

Bei Berücksichtigung ausschließlich von Patienten mit bekannten Komorbiditätsangaben, fanden wir darüber hinaus ähnliche Resultate wie bei der Hauptkohorte. Die Ergebnisse unterschieden sich ebenso nicht nach Annahme mindestens einer Komorbidität bei Patienten mit fehlenden Informationen zum Komorbiditätsstatus.

#### **4) Diskussion**

Kinder unter NET in Europa scheinen häufig und zunehmend von Begleiterkrankungen betroffen zu sein. Während diese Komorbiditäten insbesondere für dialysepflichtige Kinder das Überleben beeinträchtigen sowie deren Zugang zur NT, sind die Verläufe nach NT nicht in gleichem Maße betroffen. Dieser Effekt war am ausgeprägtesten bei Patienten mit schweren oder multiplen Komorbiditäten und in Ländern mit niedrigerem Einkommen.

##### **4.1 Prävalenz von Komorbiditäten**

Die Prävalenz von Komorbiditäten in unserer Studie war vergleichbar mit einer früheren globalen Registerstudie bei Kindern mit PD (Neu et al. 2012) und war mit dem BIP des Landes assoziiert. Tatsächlich war der Anteil der Patienten mit nicht-renalen Komorbiditäten zu Beginn der KRT in Ländern mit hohem Einkommen fast doppelt so groß wie in Ländern mit niedrigem Einkommen (43 % in Ländern mit hohem Einkommen gegenüber 24 % in Ländern mit niedrigem Einkommen und 33 % in Ländern mit mittlerem Einkommen). Als mögliche Ursache hierfür könnte für Kinder mit Begleiterkrankungen in diesen Ländern eine geringere Bereitschaft für den Beginn einer NET stehen.

In vorigen Registerstudien des ESPN-ERA wurde bereits gezeigt, dass die Verfügbarkeit von NET bei europäischen Kindern mit dem BIP des Landes zusammenhängt (Chesnaye et al. 2015, Schaefer et al. 2012). Daher könnten die Hürden für Kinder mit vorbestehenden Komorbiditäten in Ländern mit begrenzten nierenersatztherapeutischen Ressourcen unverhältnismäßig hoch sein. Obwohl von Chesnaye et al. hauptsächlich makroökonomische Ursachen hierfür genannt wurden, könnten auch unterschiedliche ethische oder religiöse Hintergründe eine Rolle spielen. Aufgrund von



Unterschieden in Patientencharakteristika sowie auch in Genese und Verlauf der verschiedenen Komorbiditäten bei der erwachsenen NET-Population, sind Vergleiche zu pädiatrischen Patienten nicht sinnvoll (Ceretta et al. 2018). Desweiteren liegen nach unserem Kenntnisstand aktuell keine Daten zur zeitlichen Prävalenz von Komorbiditäten bei Kindern unter den verschiedenen Methoden der NET vor.

Wir haben eine Zunahme der Prävalenz von Komorbiditäten bei Kindern, die in den letzten zehn Jahren mit einer NET begonnen haben, festgestellt.

Auf der einen Seite könnte dies einen tatsächlichen Anstieg der Prävalenz multipler Morbiditäten bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung widerspiegeln, welcher durch verbesserte Überlebenschancen aufgrund medizinischer Fortschritte in der neonatalen und pädiatrischen Versorgung, Krankenpflege und Ernährung erklärbar wäre.

Andererseits kann auch eine insgesamt gestiegene Verfügbarkeit pädiatrischer NET und damit ein höherer Zugang zu NET für Kinder mit Komorbiditäten eine mögliche Erklärung für unsere Beobachtung sein. Dies könnte sowohl durch eine Verbesserung der wirtschaftlichen Situation und der damit einhergehenden medizinischen Ressourcen, als auch durch ein Umdenken der behandelnden Ärzte in Bezug auf die Behandlung von Kindern mit multiplen Organerkrankungen begründet sein.

Eine Zunahme der Inzidenz der pädiatrischen KRT in Europa wurde für den Zeitraum 1980 – 1990 beschrieben, blieb danach aber stabil (van der Heijden et al. 2004, Bonthuis et al. 2021). Daher erscheint es plausibel, dass Verbesserungen in der medizinischen Versorgung in den letzten Jahrzehnten zu einer gesteigerten Verfügbarkeit von NET für Kinder mit Komorbiditäten geführt haben könnten. Gleichzeitig bleiben einige Kinder heutzutage aufgrund von Fortschritten im Management von chronischen Nierenerkrankungen von einer NET verschont, was zu einer konstanten Inzidenz von NET, aber einer höheren relativen Komorbiditätsrate führt.

#### 4.2 Zugang zu Nierentransplantation und Assoziation mit Mortalität

Kinder unter Dialyse haben ein mehrfach höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Kindern nach NT, insbesondere nach präemptiver Transplantation (Harambat et al. 2012, Groothoff et al. 2002, McDonald and Craig 2004).

Vergleichbar mit früheren Ergebnissen (Neu et al. 2012) fanden auch wir ein höheres Sterblichkeitsrisiko bei europäischen Kindern mit Komorbiditäten unter Dialyse. Nach Nierentransplantation haben wir jedoch keine übermäßige Sterblichkeit bei den Patienten mit Begleiterkrankungen beobachtet. Dies könnte darauf hinweisen, dass diese Patientengruppe

anfälliger ist für die negativen Auswirkungen der Dialyse auf das Überleben. Beispielsweise könnten Komplikationen oder Nebeneffekte wie Infektionen oder Dysbalancen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt bei vorerkrankten Kindern stärker ausgeprägt, oder komplizierter zu behandeln sein.

Das höhere Mortalitätsrisiko bei Kindern mit Komorbiditäten in Europa könnte daher teilweise mit dem von uns beobachteten schlechteren Zugang zu einer (präemptiven) NT erklärt werden. Einige Patienten mit schweren Komorbiditäten wurden möglicherweise nicht als geeignete Transplantationskandidaten angesehen und sind damit gezwungen, bei der Dialyse als einzig verbleibende NET zu bleiben. Das längere Verbleiben in der Dialysetherapie bei begleiterkrankten Kindern könnte daher direkt mit der höheren Mortalität zusammenhängen, sodass besonders Kinder mit Komorbiditäten von einer früheren NT profitieren könnten.

Generell kann jedoch die Präsenz eines tendenziell kränkeren Patientenkollektivs in der Kohorte dialysierter Patienten nicht ausgeschlossen werden. Als Konsequenz könnten die schlechteren *outcomes* dieser Patientengruppe, zumindest anteilig, weniger auf die unterschiedlichen NET, als auf schlechtere medizinische Ausgangssituationen aufgrund der ursprünglichen Erkrankungen zurückzuführen sein.

In dieser Hinsicht war in unserer Kohorte die Rate schwerer Komorbiditäten bei Patienten, die in der Dialyse blieben, etwas höher als bei Patienten, die transplantiert wurden (9 % vs. 7 %).

Aufgrund dieser Ursache-Wirkung-Beziehung ist der beschriebene Effekt als Verzerrung (*confounding*) zu sehen, sodass Komorbiditäten in zukünftigen NET-Studien als Störvariable (*confounder*) berücksichtigt werden sollten.

In unserer Kohorte hatten Kinder mit Komorbiditäten aus Ländern mit niedrigem BIP den geringsten Zugang zu NT. Sowohl bei den präemptiven als auch den insgesamten NT-Raten zeigte sich Assoziationen mit den Einkommensgruppen. Somit scheinen begleiterkrankte Kinder aus Ländern mit geringeren ökonomischen Ressourcen stärker von den Beschränkungen zur NT betroffen zu sein.

Eine aktuelle Studie des ESPN/ERA-Registers hat gezeigt, dass das wirtschaftliche Vermögen eines Landes großen Einfluss auf den Zugang zu NT hat und für 67 % der Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern verantwortlich ist (Bonthuis et al. 2020). Darüber hinaus könnten infrastrukturelle und logistische Gründe (Freeman und Myaskovsky 2015), politische/staatliche Transplantationspolitiken (Harambat et al. 2013, van Huis et al. 2013) und andere Faktoren im Zusammenhang mit der Makroökonomie des Landes beitragen.

Letztendlich ist über unsere Studie, neben der Darstellung dieser intra-europäischen Differenzen, eine genauere Ursachenfindung jedoch nicht möglich.

#### 4.3 Ergebnis nach Nierentransplantation

Unsere Studie legt nahe, dass das Vorhandensein von Komorbiditäten das Überleben von Patienten oder Transplantaten nach NT nicht wesentlich beeinträchtigt, selbst im Falle von schweren oder multiplen Begleiterkrankungen. Dies ist ein wertvolles Ergebnis, da die Entscheidung zu einer NT bei diesen Patienten oft schwierig ist. Die verbesserte Lebensqualität und das geringere Krankheitsleiden sind zwei entscheidende Beweggründe für eine NT. Eine der zentralen Fragen bei jedem einzelnen Patienten ist jedoch auch, ob sich das Überleben nach NT verbessert (Chadban et al. 2020, Gilbert et al. 2018, Willem et al. 2018). Noch bis in die 1980er Jahre galt eine schwere geistige Retardierung als Kontraindikation für eine Transplantation. Neuere Studien bei Kindern mit solchen Erkrankungen haben jedoch bereits gute Ergebnisse nach NT gezeigt (Chen et al. 2017, Galante et al. 2010, Ohta et al. 2006) und aktuelle Richtlinien empfehlen, Kandidaten nicht aufgrund einer nicht progredienten intellektuellen, entwicklungsbedingten oder kognitiven Behinderung von einer NT auszuschließen.

#### 4.4 Stärken und Einschränkungen

Wie bereits zuvor angesprochen, können wegen des Beobachtungscharakters dieser Studie keine definitiven Aussagen zum unterschiedlichen Ergebnis der Behandlungsmodalitäten, wie auch deren Ursachengemacht werden. Hierzu trägt auch die zuvor benannte Verzerrung aufgrund Selektionsprozessen und *confounding* bei. Individuelle Entscheidungen für NET und NT werden wahrscheinlich durch das Vorhandensein von Komorbiditäten beeinflusst, was zu einem Auswahlfehler (*selection bias*) führt. Darüber hinaus können einige der vorbestehenden Begleiterkrankungen zu Beginn der NET als Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz interpretiert werden, wie beispielsweise die häufig vorkommenden Komorbiditäten von Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie. Solche Beschwerden zeigen sich typischerweise regredient durch NET und besonders durch eine NT. Deshalb könnten sie einen anderen Einfluss auf die Entscheidung des Arztes haben, eine NET einzuleiten oder eine NT durchzuführen, als Komorbiditäten, die vollständig unabhängig von der renalen Grunderkrankung sind. Um diese mögliche Verzerrung auszuschalten, haben wir eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patienten mit erworbener Herz-Kreislauf-Erkrankung ausgeschlossen wurden. Hierbei haben sich vergleichbare Ergebnisse gezeigt. Um auch mögliche Selektionsverzerrung zwischen den verschiedenen Komorbiditätsgruppen (Beispiel: besonders zurückhaltendes

Transplantationsverhalten bei bestimmten Komorbiditätsgruppen) zu reduzieren, ergänzten wir Sensitivitätsanalysen zu den anderen häufigsten Begleiterkrankungen. Auch hier zeigten sich jedoch Ergebnisse, die derer der Gesamtanalyse entsprachen und damit eher nicht auf einen Auswahl Effekt hinwiesen.

Da es sich beim ESPN-ERA-Register um ein multinationales Register handelt, können sich die Meldegewohnheiten zwischen Ländern und Zeiträumen unterscheiden. Diese Verzerrungsmöglichkeit, auch selektive Berichterstattung (*reporting bias*) genannt, kann ebenfalls große Einflüsse auf die Ergebnisse einer Analyse haben. Bezüglich unserer Fragestellung waren besonders die verschiedenen Angaben zum Komorbiditätsstatus der Patienten relevant.

Auch hierzu haben wir mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um mögliche Unklarheiten in fehlenden Informationen zu Komorbiditäten zu erkennen und eventuelle Differenzen auszugleichen. Keine dieser Analysen veränderte unsere Ergebnisse, was darauf hindeutet, dass es in den Daten keine systematische Berichtsverzerrung gibt.

#### 4.5 Übersicht

Kinder unter NET in Europa scheinen häufig von Komorbiditäten betroffen zu sein, mit steigender Tendenz in den letzten Jahren.

Während diese Komorbiditäten das Überleben, insbesondere für dialysepflichtige Kinder, sowie deren Zugang zu NT beeinträchtigen, sind die Ergebnisse nach NT nicht im gleichen Maße betroffen.

Eine NT sollte wegen der positiven Auswirkungen sowohl auf das Überleben, als auch auf die Lebensqualität des Patienten und seiner Familie, bei allen Kindern mit Komorbiditäten so früh wie möglich in Betracht gezogen werden.

Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um Hindernisse für eine NT bei Kindern mit Komorbiditäten in ganz Europa zu identifizieren.

## 2. Artikel in gedruckter Originalversion



Clinical Kidney Journal, 2023, vol. 16, no. 4, 745–755

<https://doi.org/10.1093/ckj/sfad008>

Advance Access Publication Date: 12 January 2023

Original Article

### ORIGINAL ARTICLE

## Disparities in treatment and outcome of kidney replacement therapy in children with comorbidities: an ESPN/ERA Registry study

Raphael Schild<sup>1,\*</sup>, Simeon Dupont<sup>1,\*</sup>, Jérôme Harambat<sup>2</sup>, Enrico Vidal<sup>3</sup>, Ayşe Balat<sup>4</sup>, Csaba Bereczki<sup>5</sup>, Beata Bieniasz<sup>6</sup>, Per Brandström<sup>7</sup>, Francoise Broux<sup>8</sup>, Silvia Consolo<sup>9</sup>, Ivana Gojkovic<sup>10</sup>, Jaap W. Groothoff<sup>11</sup>, Kristine Hommel<sup>12</sup>, Holger Hubmann<sup>13</sup>, Fiona E. M. Braddon<sup>14</sup>, Tatiana E. Pankratenko<sup>15</sup>, Fotios Papachristou<sup>16</sup>, Lucy A. Plumb<sup>17</sup>, Ludmila Podracka<sup>18</sup>, Sylwester Prokurat<sup>19</sup>, Anna Bjerre<sup>20</sup>, Carolina Cordinhã<sup>21</sup>, Juuso Tainio<sup>22</sup>, Enkelejda Shkurti<sup>23</sup>, Giuseppina Spartà<sup>24</sup>, Karel Vondrak<sup>25</sup>, Kitty J. Jager<sup>26</sup>, Jun Oh<sup>1</sup> and Marjolein Bonthuis<sup>26</sup>

<sup>1</sup>Division of Pediatric Nephrology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany,

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Bordeaux University Hospital, Bordeaux Population Health Research Center UMR 1219, University of Bordeaux, Bordeaux, France, <sup>3</sup>Division of Pediatrics, Department of Medicine, University of Udine, Udine, Italy, <sup>4</sup>Department of Pediatric Nephrology, Gaziantep University Medical Faculty, Gaziantep, Turkey, <sup>5</sup>Department of Pediatrics, University of Szeged, Szeged, Hungary, <sup>6</sup>Department of Paediatric Nephrology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland, <sup>7</sup>Pediatric Uro Nephrology Center, Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden,

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, Rouen University Hospital, Rouen, France, <sup>9</sup>Pediatric Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, Fondazione IRCSS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy, <sup>10</sup>Department of Nephrology, University Children's Hospital, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, <sup>11</sup>Department of Pediatric Nephrology, Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, <sup>12</sup>Department of Medicine, Holbæk Hospital, Holbæk, Denmark, <sup>13</sup>Department of Pediatrics, Medical University Graz, Graz, Austria, <sup>14</sup>UK Renal Registry, Bristol, UK, <sup>15</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia, <sup>16</sup>Pediatric Nephrology Unit, 1st Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, <sup>17</sup>Population Health Sciences, University of Bristol Medical School, Bristol, UK, <sup>18</sup>Pediatric Department, National Institute of Children's Health, Comenius University, Bratislava, Slovakia, <sup>19</sup>Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland, <sup>20</sup>Division of Paediatric and Adolescent Medicine, Department of Specialised Medicine and Transplantation, Oslo University Hospital,

Received: 7.4.2022; Editorial decision: 21.12.2022

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the ERA. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

745

Rikshospitalet, Oslo, Norway, <sup>21</sup>Pediatric Nephrology Unit, Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal, <sup>22</sup>Department of Pediatric Nephrology and Transplantation, New Children's Hospital, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland, <sup>23</sup>University of Medicine of Tirana, Public Health, Tirana, Albania, <sup>24</sup>Pediatric Nephrology Unit, University Children's Hospital Zurich, Zurich, Switzerland, <sup>25</sup>Department of Pediatric Nephrology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic and <sup>26</sup>ESPN/ERA Registry, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Medical Informatics, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam, The Netherlands

\*These authors are shared first authors.

Correspondence to: Marjolein Bonthuis; E-mail: [m.bonthuis@amsterdamumc.nl](mailto:m.bonthuis@amsterdamumc.nl)

## ABSTRACT

**Background.** Data on comorbidities in children on kidney replacement therapy (KRT) are scarce. Considering their high relevance for prognosis and treatment, this study aims to analyse the prevalence and implications of comorbidities in European children on KRT.

**Methods.** We included data from patients <20 years of age when commencing KRT from 2007 to 2017 from 22 European countries within the European Society of Paediatric Nephrology/European Renal Association Registry. Differences between patients with and without comorbidities in access to kidney transplantation (KT) and patient and graft survival were estimated using Cox regression.

**Results.** Comorbidities were present in 33% of the 4127 children commencing KRT and the prevalence has steadily increased by 5% annually since 2007. Comorbidities were most frequent in high-income countries (43% versus 24% in low-income countries and 33% in middle-income countries). Patients with comorbidities had a lower access to transplantation [adjusted hazard ratio [aHR] 0.67 [95% confidence interval (CI) 0.61–0.74]] and a higher risk of death [aHR 1.79 (95% CI 1.38–2.32)]. The increased mortality was only seen in dialysis patients [aHR 1.60 (95% CI 1.21–2.13)], and not after KT. For both outcomes, the impact of comorbidities was stronger in low-income countries. Graft survival was not affected by the presence of comorbidities [aHR for 5-year graft failure 1.18 (95% CI 0.84–1.65)].

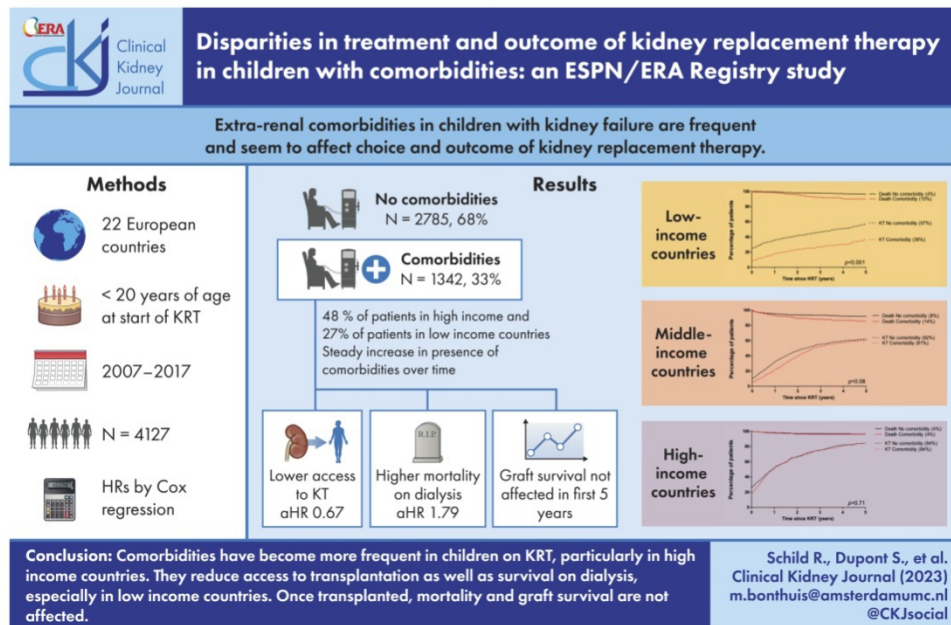
**Conclusions.** Comorbidities have become more frequent in children on KRT and reduce their access to transplantation and survival, especially when remaining on dialysis. KT should be considered as an option in all paediatric KRT patients and efforts should be made to identify modifiable barriers to KT for children with comorbidities.

## LAY SUMMARY

Kidney transplantation (KT) is considered the optimal treatment for children who suffer from permanent kidney failure, because it leads to a lower mortality and higher quality of life compared with dialysis. Children on dialysis frequently suffer from diseases of other organs (comorbidities) that can directly lower their life expectancy and could potentially represent a barrier for transplantation, posing an additional disease burden for these children. In this study we looked at data from a large multinational registry for children with kidney failure who require kidney replacement. Using these data, we studied whether these children suffered from comorbidities and whether these impact their life expectancy or their access to KT. We found that more and more children with kidney failure suffer from comorbidities when starting kidney replacement therapy. We also found that these children have a lower access to KT and a higher mortality on dialysis compared with children without comorbidities, especially in low-income countries. After KT, children with comorbidities have a similar mortality and graft survival compared with children without comorbidities. We concluded that reduced access to a kidney transplant might represent a modifiable barrier to KT in children with comorbidities, especially in low-resource countries. We suggest that children with comorbidities in need for kidney replacement therapy should be rapidly evaluated for eligibility for KT.



## GRAPHICAL ABSTRACT



**Keywords:** children, chronic kidney disease, comorbidities, epidemiology, kidney transplantation

## INTRODUCTION

Paediatric patients with end-stage kidney disease (ESKD) requiring kidney replacement therapy (KRT) typically present with a complex medical condition bearing high morbidity and mortality. Extrarenal comorbidities are present in about one-third of paediatric KRT patients [1]. Comorbidities are known to have large implications on the management and prognosis of these patients and therefore pose further challenges for the clinician [1, 2].

In the adult KRT population, comorbidities are associated with higher mortality [3–5] and lower access to transplantation [6]. Comorbidity scores predictive for mortality and graft function [7, 8] help in providing adequate counselling for patients and their families.

In contrast to adult KRT patients, in the paediatric KRT population, little is known about the implications of different comorbidities on outcomes like access to kidney transplantation (KT) and patient and graft survival. With progress in medical and surgical treatment, survival of children with advanced chronic kidney disease (CKD) requiring KRT has significantly improved in recent decades [9–12]. This also resulted in changes in the demographics of the KRT population. Children with more complex conditions are now accepted into KRT programs [13, 14]. In a study from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN), an association between the presence of comorbidities and higher hospitalization and mortality rates in children on peritoneal dialysis (PD) was reported [1].

Differences in the frequency and patterns of comorbidities between paediatric and adult ESKD patients, as well as limited information on the prevalence and burden of extrarenal comorbidities in children on KRT, indicate the importance of a more in-depth investigation in paediatric patients. Therefore, the aim of this study was to assess the impact of extrarenal comorbidities on access to KT and patient and graft survival in European paediatric KRT patients in order to guide future recommendations for the management of these patients.

## METHODS

## Data source and study population

On an annual basis, the European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association (ESPN/ERA) Registry collects data from 37 European countries on all children receiving KRT in Europe [15]. We included data from patients <20 years of age when commencing KRT between 1 January 2007 and 31 December 2017 from 22 European countries. We grouped countries into low, middle and high income according to their gross domestic product per capita (GDP) tertiles: Albania, Belarus, Bulgaria, Georgia, Republic of North Macedonia, Serbia and Turkey (low income); Croatia, Estonia, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Russia and Slovakia (middle income); and the Czech Republic, Greece, Ireland, Portugal, Slovenia, Spain and Switzerland (high income). GDP data were obtained from the World Bank database

[16]. Only countries covering the entire paediatric population on KRT (e.g. both dialysis and KT) were considered in the analyses.

The following parameters were collected for each subject: country, date of birth, sex, primary disease, treatment modality at the start of KRT and all (dates of) subsequent changes in treatment modalities, date and cause of death if applicable and the presence of comorbidities at KRT initiation. Comorbidities were defined as the presence of one or more medical conditions besides the primary kidney disease recorded at KRT initiation. The registry predefined 14 comorbidity categories. Additional ones were created when necessary, resulting in a total of 19 categories (Supplementary Table S1). A free-text field for further detailed description was available and entries were classified into the pre-existing categories. The presence of a particular comorbidity was coded as either 'yes', 'no', 'unknown' or missing. When information was missing, we assumed the patient did not have any comorbidity. Free-text comorbidities were further graded by severity (mild, severe, ungraded) based on expert opinion. Comorbidities were classified as severe if expected to lead to a significant and permanent impaired health status or an impairment of general life expectancy, such as syndromic disorders, cerebral palsy, severe neurodevelopmental disorders or malignancies. The cause of kidney failure was classified according to pre-existing ERA groups adapted for children and causes of death were defined by the ERA coding system [17].

### Statistical analyses

Data were analysed using R version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SAS statistical software package 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Descriptive statistics were used to compare baseline characteristics between patient groups. We used the chi-squared test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for numerical variables.

Trends were studied using the JoinPoint regression program, as described previously [18]. Only countries contributing data for the entire time interval between 2007 and 2017 were included in the trend analysis.

Univariate patient and graft survival at 5 years was explored using Kaplan-Meier survival estimates. A cumulative incidence competing risks (CICR) model was used for access to KT, with death during dialysis as a competing event. CICR curves were compared with the Gray method [19]. For comparison of access to KT and patient and graft survival in different subgroups of comorbidities, hazard ratios (HRs) were calculated using Cox proportional hazards regression, including a frailty term for country. Furthermore, adjustment was made for possible confounding effects of sex, age at KRT initiation, primary kidney disease and country income category. For the analysis of graft survival, an additional adjustment was made for donor type. Additionally, we studied patient survival on dialysis, censoring patients at KT.

Five-year graft survival was defined as being alive with a functioning graft 5 years after KT. Additionally, we calculated death-censored graft survival.

In order to test for reporting bias concerning the aetiology of the comorbidities, we performed several sensitivity analyses. First, we repeated all analyses by excluding patients with acquired cardiovascular diseases, as these might be consequences of kidney failure rather than true pre-existing comorbidities and might therefore have a different impact on outcomes in the individual patient. In the main analyses, all patients with missing information regarding comorbidity status [ $n = 1620$  (39%)] were assumed to be comorbid-free. In a second sensitivity analysis we included only patients with known information about their

comorbidity status. Third, we repeated analyses assuming that patients with missing information on their comorbidity status suffered from at least one comorbidity. Moreover, we analysed associations with access to KT and patient and graft survival for the most prevalent comorbidity groups separately.

## RESULTS

### Baseline characteristics

We included 4127 children starting KRT between 2007 and 2017 in Europe. At least one comorbidity was present in about one-third of the patients (33%), of which 24% were classified as 'severe' (Table 1). Among patients with comorbidities, most patients had a single comorbidity (71%) and 28% had a congenital condition with an extrarenal manifestation. Multiple comorbidities were reported in 29% (Table 1).

The characteristics of our study population are shown in Table 2. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract were the most common cause of kidney failure (34%). The median age at KRT start was 10.4 years [interquartile range (IQR) 5.1–14.1]. PD was the most frequent initial KRT modality in both groups. Pre-emptive transplantation was less often performed in comorbid (12%) than in non-comorbid patients (18%). Respectively, 52% and 56% of those pre-emptive transplants came from living donors.

Patients without comorbidities were more likely to be male, from a low-income country and to have haemolytic uremic syndrome (HUS) or congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) as primary kidney diseases. Patients with comorbidities were more likely to come from a high-income country and have cystic kidney disease, hereditary nephropathy or ischaemic renal failure as the primary kidney disease.

### Subgroups and trend of comorbidities

The most common comorbidities were cardiovascular diseases (41%), followed by neurological and motor disorders (22%) and cognitive impairment (16%; Table 1). The prevalence of comorbidities steadily increased by 5% per year on average [95% confidence interval (CI) 3–7], from 26% in 2007 to 42% in 2017 (Fig. 1). There were no significant changes in severity grade or any specific subgroup of comorbidity over the study period.

### Access to KT

During the first 5 years since KRT start, a total of 2318 patients (56%) received a first KT. Among patients with comorbidities, 54% received a KT compared with 57% of children without comorbidities. In contrast, 9% of the patients with comorbidities and 6% of the patients without comorbidities died on dialysis prior to receiving a KT.

The median age at KT was 11.8 years (IQR 7.0–14.8), with no statistical differences between patients with or without comorbidities. Living donor transplantation was less frequently performed in patients with comorbidities (29% versus 37%; Supplementary Table S1).

Overall unadjusted access to KT was slightly lower in patients with than without comorbidities. However, lower access to KT among patients with comorbidities was most pronounced in low-income countries, as shown by competing risk analysis stratified by GDP income categories (Fig. 2). This was the case for all major groups of comorbidities (Supplementary Table S5A).



Table 1: Patients by comorbidity category.

Specifications of comorbidities	Total, N (%)	Low-income countries, n (%)	Middle-income countries, n (%)	High-income countries, n (%)
Comorbidities				
1	950 (71)	218 (69)	309 (69.9)	423 (72.6)
2	260 (19)	65 (21)	92 (20.8)	103 (17.7)
≥3	132 (10)	34 (11)	41 (9.3)	57 (9.8)
Severity				
Mild	100 (8)	17 (5)	17 (3.8)	66 (11.3)
Ungraded	917 (68)	214 (68)	331 (74.9)	372 (63.8)
Severe	325 (24)	86 (27)	94 (21.3)	145 (24.9)
Categories <sup>a</sup>				
Cardiovascular disease	552 (41)	72 (16)	144 (33)	336 (58)
Acquired	451 (34)	49 (16)	95 (22)	307 (53)
Congenital	101 (8)	23 (7)	49 (11)	29 (5)
Neurological and motor disorder	298 (22)	71 (22)	129 (29)	98 (17)
Syndromic disorder <sup>b</sup>	226 (17)	60 (19)	66 (15)	100 (17)
Cognitive impairment	220 (16)	84 (27)	69 (16)	67 (12)
Liver disease	141 (11)	25 (8)	73 (17)	43 (7)
Skeletal disorder	82 (6)	36 (11)	25 (6)	21 (4)
Vision disorder	50 (4)	16 (5)	6 (1)	28 (5)
Pulmonary disease	48 (4)	14 (4)	21 (5)	13 (2)
Urogenital disorder	46 (3)	35 (11)	4 (1)	7 (1)
Immunological or haematological disorder	44 (3)	12 (4)	21 (5)	11 (2)
Intestinal disease	33 (3)	5 (2)	19 (4)	9 (2)
Malignancy	31 (2)	4 (1)	16 (4)	11 (2)
Endocrinological disorder	1 (0.07)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)
Preterm birth	4 (0.3)	0 (0)	3 (0.7)	1 (0.2)
Diabetes mellitus	8 (0.6)	0 (0)	2 (0.5)	6 (1.0)
Hearing disorder	17 (1.3)	2 (0.6)	6 (1.4)	9 (1.5)
Systemic disease	38 (2.8)	10 (3.2)	6 (1.4)	22 (3.8)
Unspecified	111 (8)	43 (14)	32 (7)	36 (6)

<sup>a</sup>Percentages sum to >100, as they are calculated per total of comorbid patients (not per number of comorbidities) and as one patient could have multiple comorbidities.

<sup>b</sup>Including Turner syndrome (1), Patau syndrome (1), Down syndrome (2), DiGeorge syndrome (1), Prader-Willi syndrome (1), Frasier syndrome (1), Schimke syndrome (3), Wolf Hirschhorn syndrome (1), Williams syndrome (1), Klippel-Trenaunay syndrome (1), WAGR syndrome (1), Alagille syndrome (1), Pierson syndrome (1), Mainzer-Saldino syndrome (1), Nail-Patella syndrome (1), Star syndrome (1), Denys-Drash syndrome (1), Joubert syndrome (5), Cogan syndrome (2), Seckel syndrome (1), VACTERL (4), Noonan syndrome (1), Cornelia de Lange syndrome (1), Siamese twin (1), Toriello-Carey syndrome (1), Freeman-Sheldon syndrome (1), Marfan syndrome (2), Bardet-Biedl syndrome (5), Klippel-Feil syndrome (1), Silver-Russell syndrome (1), Mowat-Wilson syndrome (1), Goldenhar syndrome (1), Smith-Lemli-Optiz syndrome (1), renal coloboma syndrome (1), branchio-oto-renal syndrome (4), Ochoa syndrome (4), neurofibromatosis (3), polyglandular type 1 syndrome (1), Kallmann syndrome (1), Recklinghausen disease (1) and Goldman-Favre syndrome (1).

After adjustment for age, sex, primary kidney disease, country and income, 5-year access to KT was 33% lower for patients with comorbidities [adjusted hazard ratio (aHR) 0.67 (95% CI 0.61–0.74)]. Similarly, a greater number or more severe comorbidities were associated with a lower access to transplantation (Table 3).

#### Patient survival on KRT

In total, 277 patients died during the first 5 years on KRT. Five-year mortality was higher in the comorbidities group (10%) than in the group without comorbidities (7%; Fig. 3). The risk of death was significantly higher in patients with than without comorbidities [aHR 1.79 (95% CI 1.38–2.32)] and was even higher in case of three or more [aHR 3.32 (95% CI 1.98–5.58)] or severe comorbidities [aHR 2.86 (95% CI 1.98–4.13)] (Table 4). However, after KT there was no association between the presence, number or severity of comorbidities and mortality, whereas dialysis patients with comorbidities showed a significantly higher mortality risk compared with dialysis patients without any comorbidities. This association was even stronger in case of three or more [aHR 2.80 (95% CI 1.63–4.84)] or severe comorbidities [aHR 2.65 (95% CI 1.79–3.91)].

#### Kidney graft survival

Once transplanted, 92% ( $n = 2125$ ) of the patients were still alive with a functioning graft 5 years after KT while 8% ( $n = 193$ ) experienced graft failure during this time (Fig. 4). There was no association between the presence of comorbidities and the likelihood of experiencing graft failure. HRs for graft failure were not significantly different in case of the presence [aHR 1.18 (95% CI 0.84–1.65)], greater number [three or more; aHR 1.66 (95% CI 0.79–3.50)] and severity [aHR 1.39 (95% CI 0.82–2.38)] of comorbidities compared with patients without comorbidities (Supplementary Table S2). Moreover, the presence of comorbidities was not associated with death-censored graft failure.

#### Sensitivity analyses

After excluding patients with acquired cardiovascular diseases from the analyses, results were similar to the total cohort, with significantly lower access to KT [aHR 0.62 (95% CI 0.55–0.69)] and a higher mortality risk [aHR 1.88 (95% CI 1.43–2.48)] for patients with comorbidities compared with those without (Supplementary Table S3A–C).

Table 2: Patient characteristics according to the absence or presence of comorbidities.

Characteristics	Comorbidity		Total (N = 4127), n (%)	P-value for statistical difference <sup>a</sup>
	Absent [n = 2785 (68%)], n (%)	Present [n = 1342 (33%)], n (%)		
Sex				<.001
Female	1117 (40)	631 (47)	1748 (42)	
Male	1668 (60)	711 (53)	2379 (58)	
Age at KRT (years)				.16
0–<5	699 (25)	325 (24)	1024 (25)	.54
5–≤10	608 (22)	334 (25)	942 (23)	.03
10–≤15	993 (36)	450 (34)	1443 (35)	.18
≥15	485 (17)	233 (17)	718 (17)	.97
Age at KRT start (years), median (IQR)	10.5 (5.0–14.1)	10.2 (5.2–14.0)	10.4 (5.1–14.1)	.46
Primary kidney disease				<.001
CAKUT	993 (36)	400 (30)	1393 (34)	.002
Glomerulonephritis	520 (19)	236 (18)	756 (18)	.40
Cystic kidney disease	297 (11)	213 (16)	510 (12)	<.001
HUS	158 (6)	26 (2)	184 (5)	<.001
Hereditary nephropathy	105 (4)	73 (5)	178 (4)	.013
Metabolic disease	87 (3)	34 (3)	121 (3)	.29
Vasculitis	42 (2)	26 (2)	68 (2)	.31
Ischaemic kidney failure	19 (0.7)	31 (2)	50 (1)	<.001
Miscellaneous	335 (12)	191 (14)	526 (13)	.05
Unknown/missing	229 (8)	112 (8)	341 (8)	.89
Treatment modality at KRT start				<.001
HD	1024 (37)	539 (40)	1563 (38)	.04
PD	1228 (44)	641 (48)	1869 (45)	.03
Pre-emptive KT	509 (18)	158 (12)	667 (16)	<.001
Deceased donor	161 (32)	68 (43)	229 (34)	.008
Living donor	285 (56)	82 (51.9)	367 (55)	.37
Unknown donor	63 (12)	8 (5.1)	71 (11)	.009
Unknown/missing	24 (0.9)	4 (0.3)	28 (0.7)	.004
GDP				<.001
Low (<\$12 665)	848 (31)	317 (24)	1165 (28)	<.001
Middle (\$12 665–<\$22 934)	1299 (47)	442 (33)	1741 (42)	<.001
High (≥\$22 934)	638 (23)	583 (43)	1221 (30)	<.001

Percentages are sums over column for each category.

Abbreviations: KRT, kidney replacement therapy; IQR, interquartile range; CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; HUS, hemolytic uremic syndrome; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; GDP, gross domestic product.

<sup>a</sup>Using Chi-square, except for median age (Kruskal-Wallis).

When considering only patients with reported comorbidity status, we found similar results compared with the main cohort. Similarly, after assuming at least one comorbidity for patients with missing information on comorbidity status, results did not differ from our main analyses (Supplementary Table S4A–C).

Furthermore, when analysing subgroups with neurological and motor disorders, cognitive problems and syndromic disorders, these patients had significantly lower access to KT, higher mortality and a similar graft survival compared with patients without any reported comorbidity (Supplementary Table S5A–C).

## DISCUSSION

We found a high prevalence of comorbidities in European children starting KRT, with a steady increase over the past decade. Comorbidities are significantly less frequent in KRT patients from lower-income countries. Patients with comorbidities had a higher mortality on dialysis, while there was no such difference after KT. Paediatric patients with comorbidities had lower overall

access to KT and a lower rate of living donation. This effect was most pronounced for patients with severe or multiple comorbidities and in lower-income countries. However, once transplanted, graft survival was similar in patients with and without comorbidities.

## Prevalence of comorbidities

The prevalence of comorbidities in our study was comparable to that of a previous global registry study in children on PD [1] and was associated with country GDP. In fact, the proportion of patients presenting with non-renal comorbidities at KRT start was almost two times higher in high-income countries compared with low-income countries (43% in high-income versus 24% in low-income and 33% in middle-income countries). This might result from a lower access to KRT for children with comorbidities in these countries. It has been shown previously that provision of KRT in European children is associated with country GDP [20, 21]. Thus, in countries where KRT is a scarce resource, hurdles for children with pre-existing comorbidities could be disproportionately high. Moreover, although the effect described by Chesnaye

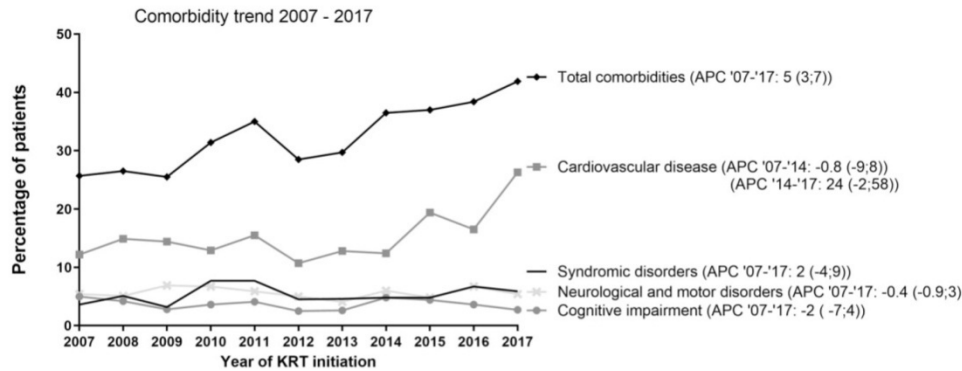


Figure 1: Comorbidity trend plot for Croatia, Czech Republic, Estonia, Greece, Portugal, Russia, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain and Switzerland.

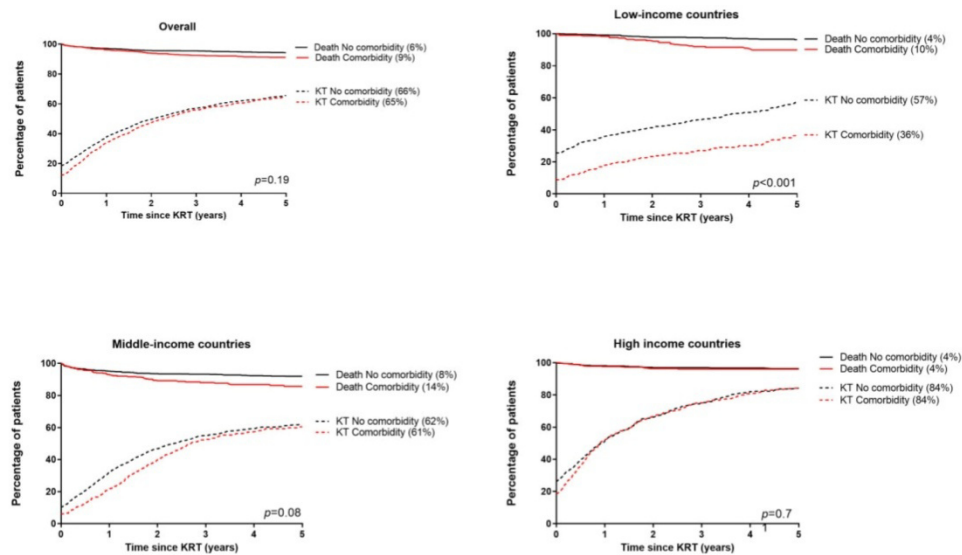


Figure 2: Cumulative incidence of receiving a KT adjusted for the competing event (death) in the first 5 years after initiating KRT stratified by income group.

et al. [20] was mainly explained by country macroeconomics, different ethical and religious considerations might also play a role.

To our knowledge, there are no data on the prevalence of comorbidities over time in children on KRT, and data in adults are not transferable due to the inherent differences in patient characteristics and comorbidities [3]. Here we have found an increase in the prevalence of comorbidities in children commencing KRT over the past decade. This might reflect an actual increase in the prevalence of multiple morbidities in CKD children due to improved survival through medical advances in neonatal and paediatric care, nursing and nutrition. On the other hand, it may be caused by an overall increase in the avail-

ability of paediatric KRT and therefore greater access to KRT for children with comorbidities promoted by improvements in the economic situation, as well as by physicians' change in mindset with respect to management of children with multiple organ disease. An increase in the incidence of paediatric KRT in Europe was seen for the period 1980–1990, but remained stable thereafter [22, 23]. Thus it seems plausible that improvements in medical care could have led to greater access to KRT for children with comorbidities while simultaneously some children are spared from KRT due to improvements in the management of CKD, leading to a steady incidence of KRT but a higher rate of comorbidities.

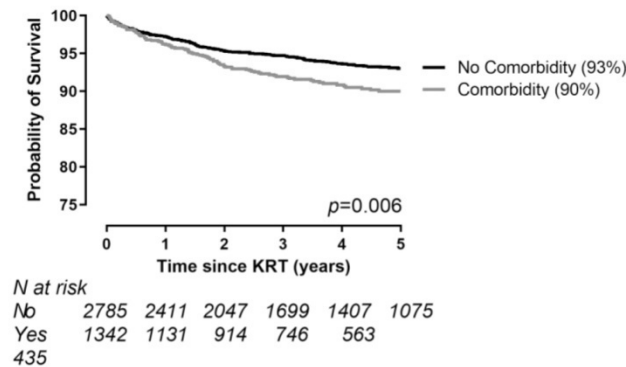


Figure 3: Kaplan-Meier patient survival on KRT by comorbidity status.

Table 3: HRs for access to KT 5 years after initiating KRT.

Variables	Unadjusted		Adjusted <sup>a</sup>	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Comorbidity yes versus no	0.69	0.63–0.76	0.67	0.61–0.74
Comorbidities versus 0				
1	0.73	0.66–0.81	0.71	0.64–0.78
2	0.64	0.54–0.77	0.61	0.51–0.74
≥3	0.56	0.43–0.73	0.54	0.42–0.70
Severity of comorbidity versus no				
Mild	0.68	0.52–0.87	0.66	0.51–0.85
Ungraded	0.73	0.65–0.81	0.70	0.63–0.78
Severe	0.73	0.65–0.81	0.59	0.50–0.70

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, primary kidney disease, income and country.

### Mortality

Similar to previous findings, we found a higher mortality risk in children with comorbidities on dialysis [1]. However, we did not observe excess mortality among KT patients. This could indicate that patients with comorbidities are more vulnerable to the detrimental effects of dialysis on mortality compared with those without comorbidities. On the other hand, this effect might be partly explained by selection since some patients with severe comorbidities might not have been deemed suitable transplant candidates and therefore remained on dialysis. Accordingly, in our cohort, the rate of severe comorbidities was slightly higher in patients who stayed on dialysis than in those who were transplanted (9% versus 7%).

### Access to KT and association with mortality

Children on dialysis have a several-fold higher mortality risk compared with children after KT, particularly after pre-emptive transplantation [9–11]. We showed that children with comorbidities in Europe have a lower access to (pre-emptive) KT. The higher mortality risk observed in these children could therefore be partially explained by their lower access to KT. Consequently, children with comorbidities might benefit from earlier KT. However, it should be noted that the dialysis population had a higher rate of comorbidities in our cohort, likely due to selection of

healthier patients for transplantation. Therefore, comorbidities should be considered as a confounder in future KRT outcome studies. A recent ESPN/ERA Registry study showed that country wealth has a major impact on access to KT, being responsible for 67% of the variation between countries [24]. Infrastructural and logistic reasons [25], political/governmental transplantation policies [26, 27] and other factors related to country macroeconomics might contribute to this. In our cohort, children with comorbidities from low-GDP countries had the lowest access to KT. Thus comorbid children from these countries seem to be more severely affected by restrictions to KT.

### Outcome after KT

Our study suggests that the presence of comorbidities does not profoundly impair patient or graft survival after KT, even for those with severe or multiple comorbidities (Supplementary Table S2). This is a significant finding since the decision for KT in these patients is often difficult. Besides improved quality of life and reduced suffering, one of the key questions in each individual patient is whether survival will improve after KT [28–30]. Until the 1980s, severe mental retardation was considered a contraindication for transplantation, but more recent studies have shown a good outcome after KT in children with these conditions [31–33] and current guidelines recommend not to exclude candidates from KT because of non-progressive intellectual, developmental or cognitive disability.

### Strengths and limitations

Our study has several limitations. Due to the observational nature, we cannot make definite statements on differential outcomes of treatment modalities. Individual decisions for KRT and KT are likely to be influenced by the presence of comorbidities, resulting in selection bias. Furthermore, some of the pre-existing comorbidities at KRT initiation can be interpreted as complications of CKD, namely frequent findings of hypertension and left ventricular hypertrophy. Since these conditions typically improve through KRT and KT, they might have a different influence on the physician's decision to initiate KRT or perform KT compared with comorbidities that are truly unrelated to CKD. Therefore, we performed a sensitivity analysis excluding patients with



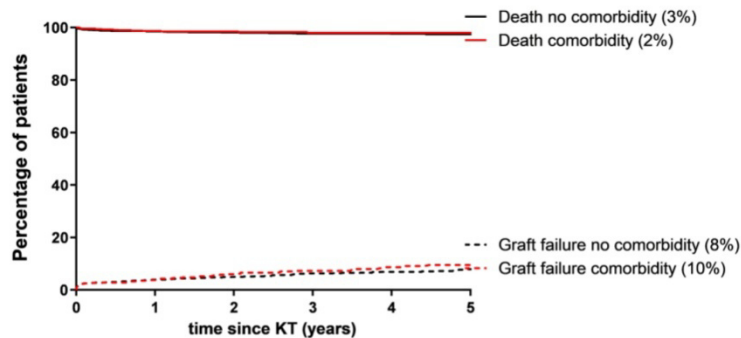


Figure 4: Cumulative incidence of graft failure after KT with subsequent need for dialysis and death by comorbidity status 5 years after KT.

Table 4: HRs for the association between comorbidity status and mortality on KRT.

Characteristics	Unadjusted		Adjusted <sup>a</sup>	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Total population				
Comorbidity yes versus no	1.80	1.40–2.33	1.79	1.38–2.32
Comorbidities versus 0				
1	1.51	1.12–2.04	1.53	1.13–2.07
2	2.21	1.45–3.36	2.14	1.40–3.28
≥3	3.55	2.14–5.89	3.32	1.98–5.58
Severity of comorbidity versus no				
Mild	1.29	0.52–3.21	1.30	0.52–3.24
Ungraded	1.52	1.13–2.05	1.50	1.12–2.02
Severe	2.77	1.93–3.96	2.86	1.98–4.13
Dialysis population <sup>b</sup>				
Comorbidity yes versus no	1.67	1.27–2.21	1.60	1.21–2.13
Comorbidities versus 0				
1	1.40	1.01–1.94	1.39	1.00–1.94
2	2.02	1.28–3.17	1.82	1.15–2.88
≥3	3.14	1.85–5.32	2.80	1.63–4.84
Severity of comorbidity versus no				
Mild	1.38	0.55–3.43	1.39	0.55–3.49
Ungraded	1.37	0.98–1.90	1.29	0.92–1.80
Severe	2.63	1.80–3.84	2.65	1.79–3.91
Transplant population <sup>c</sup>				
Comorbidity yes versus no	1.04	0.50–2.14	1.41	0.67–2.93
Comorbidities versus 0				
1	0.94	0.41–2.13	1.23	0.54–2.82
2	1.45	0.43–4.95	2.40	0.68–8.48
≥3	1.06	0.14–8.15	1.47	0.19–11.42
Severity of comorbidity versus no				
Mild	– <sup>d</sup>		– <sup>d</sup>	
Ungraded	1.11	0.51–2.42	1.49	0.67–3.31
Severe	1.18	0.35–4.04	1.74	0.50–6.09

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, primary kidney disease, income and country.

<sup>b</sup>Patients were censored at KT.

<sup>c</sup>Follow-up since KT. Additional adjustment was made for donor type.

<sup>d</sup>Number of patients was too low to obtain an effect estimate.

acquired cardiovascular disease, showing similar results. Moreover, since the ESPN/ERA Registry is a multinational registry, reporting habits may differ between countries and time periods. However, we performed several sensitivity analyses to account

for possible ambiguities in missing information on comorbidities. None of these analyses changed our results, indicating that there is no systematic reporting bias in the data.

## CONCLUSION

Children on KRT in Europe seem to be increasingly affected by comorbidities. While these comorbidities impair survival, especially for children on dialysis, as well as their access to KT, outcomes after KT are not affected to the same extent. KT should be considered as early as possible in all children with comorbidities because of its impact not only on survival, but also on the quality of life of the patient and his/her family. Especially in low-income countries, improvements in kidney care might result in an increase in children initiating KRT with comorbidities in the future. Further studies should be undertaken to identify barriers to KT for children with comorbidities across Europe.

## SUPPLEMENTRY DATA

Supplementary data are available at [ckj](#) online.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the patients, their parents and the staff of all the dialysis and transplant units who have contributed data via their national registries and contact persons. We also would like to thank R. Topaloglu, J. Oh, Z. Massy, T. Jahnukainen and M.D. Sinha for being members of the ESPN/ERA Registry Committee; D. Shtiza, F. Engler, J. Kerschbaum, G. Mayer, R. Kramar, D. Pokrajac, K. van Hoeck and the centre contributors to the Belgian Registry Committee; D. Roussinov, S. Baiko, O. Raikevich-Liachovskaya, A. Duderavich, I. Sheuchuk, E. Maurer, G.F. Laube, C.E. Kuehni, P. Paprvex, S. Tschumi, L. Mader and the Swiss Paediatric Renal Registry; A. Elia, T. Seeman, K. Vondrak, K. Rascher, E. Nüsken, L. Weber, G. von Gersdorff, J. Dötsch, F. Schaefer, K. Krupka, B. Höcker, L. Pape, B. Tönshoff, K. Hommel, Ü. Toots, A. Alonso Melgar and the Spanish Paediatric Registry; J. Helve, P. Finne, P.-H. Groop, C. Couchoud, M. Lassalle, E. Berard, T. Davitaia, G. Moustakas, A. Kapogiannis, A. Mitsioni, N. Printza, D. Milosevic, M. Ban, J. Slavicek, D. Arapovic, S. Abdovic, G. Reusz, C. Berecki, A. Szabó, T. Szabó, A. Barczy, O. Lakatos, A. Végh, A. Awan, T. Raftery, C. Sweeney, N. Dolan, R. Palsson, V. Edvardsson,

B. Gianoglio, I. Guzzo, E. La Porta, F. Paglialonga, C. Pecoraro, E. Verrina, A. Popova, V. Kuzema, H. Čerņevskis, A. Jankauskiene, S. Rudiat, E. Sahpazova, N. Abazi, V. Said-Conti, S. Gatcan, O. Berbeca, N. Zaikova, N. Revenco, S. Pavičević, L. Heuveling, S. Vogelaar and M. Hemmelder on behalf of the Nefrovisie Foundation; J.W. Groothoff and all centres participating in the RichQ study; A. Åsberg, A.V. Reiser, A. Bjerre, A. Zurowska, I. Zagodzón, C. Mota, R. Stone, M. Kostić, B. Spasojević, M. Cvetković, I. Gojković, D. Paripović, G. Miloševski-Lomić, E.A. Molchanova, E.V. Zakharova, A.M. Andrushev, N. Battelino, G. Novljan, J. Buturovic-Ponikvar, L. Podracka, G. Kolvek, G. Prütz, M. Stendahl, M. Evans, S. Schön, M. Segelmark, T. Lundgren, S. Bakkaloglu, D.D. Ivanov, S.P. Fomina, L. Plumb, F. Braddon, A. Casula and S.D. Marks for contributing data to the ESPN/ERA Registry. This article was written by Raphael Schild, Simeon Dupont, Jérôme Harambat, Enrico Vidal, Ayşe Balat, Csaba Bereczki, Beata Bieniasz, Per Brandström, Françoise Broux, Silvia Consolo, Ivana Gojkovic, Jaap W. Grothoff, Kristine Hommel, Holger Hubmann, Fiona E. M. Braddon, Tatiana E. Pankratenko, Fotios Papachristou, Lucy A. Plumb, Ludmila Podracka, Sylwester Prokurat, Anna Bjerre, Carolina Cordinhã, Juuso Tainio, Enkelejda Shkurti, Giuseppina Spartà, Karel Vondrak, Kitty J. Jager, Jun Oh, and Marjolein Bonthuis on behalf of the ESPN/ERA Registry and the ERA Registry which is an official body of the ERA (European Renal Association).

## FUNDING

The ESPN/ERA Registry is funded by the ESPN and the ERA. Furthermore, Amgen has agreed to provide an unrestricted grant to assist the ERA with financial support of the ESPN/ERA Registry.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

R.S. and S.D. contributed equally to this work. R.S., S.D. and M.B. designed the study, revised and analysed data and wrote the manuscript. J.H., E.V., J.W.G. and K.J.J. designed the study and reviewed and edited the manuscript. A.B., C.B., B.B., P.B., F.B., S.C., I.G., K.H., H.H., F.E.M.B., T.E.P., F.P., L.A.P., L.P., S.P., A.B., C.C., J.T., E.S., G.S., K.V. and J.O. contributed patient data and reviewed and edited the manuscript.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data underlying this manuscript cannot be shared with any third party because the national registries that provided data to the ESPN/ERA Registry remain the owners of the data.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

## REFERENCES

1. Neu AM, Sander A, Borzych-Duzalka D et al. Comorbidities in chronic pediatric peritoneal dialysis patients: a report of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. *Perit Dial Int* 2012;32:410–8.
2. Harambat J, Ekulu PM. Inequalities in access to pediatric ESRD care: a global health challenge. *Pediatr Nephrol* 2016;31:353–8.
3. Ceretta ML, Noordzij M, Luxardo R et al. Changes in comorbidity pattern in patients starting renal replacement

- therapy in Europe—data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1794–804.
4. van de Luijckgaarden MW, Noordzij M, Stel VS et al. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2940–7.
5. van Manen JG, van Dijk PC, Stel VS et al. Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:187–95.
6. Stel VS, van Dijk PC, van Manen JG et al. Prevalence of comorbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2803–11.
7. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1813–23.
8. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2012;147:190–3.
9. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363–73.
10. Grothoff JW, Gruppen MP, Offringa M et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002;61:621–9.
11. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004;350:2654–62.
12. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M et al. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990–2010. *JAMA* 2013;309:1921–9.
13. Burns A, Davenport A. Maximum conservative management for patients with chronic kidney disease stage 5. *Hemodial Int* 2010;14(Suppl 1):S32–7.
14. Goldberg AM, Amaral S, Moudgil A. Developing a framework for evaluating kidney transplantation candidacy in children with multiple comorbidities. *Pediatr Nephrol* 2015;30:5–13.
15. ESPN/ERA Registry. ESPN/ERA Registry. [www.espn-reg.org](http://www.espn-reg.org) (13 January 2021, date last accessed).
16. World Bank. World Bank Database. <https://www.worldbank.org> (28 November 2020, date last accessed).
17. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2018. Amsterdam: Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, 2020.
18. Kramer A, Stel V, Zoccali C et al. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3557–66.
19. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141–54.
20. Chesnaye NC, Schaefer F, Grothoff JW et al. Disparities in treatment rates of paediatric end-stage renal disease across Europe: insights from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1377–85.
21. Schaefer F, Borzych-Duzalka D, Azocar M et al. Impact of global economic disparities on practices and outcomes of chronic peritoneal dialysis in children: insights from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. *Perit Dial Int* 2012;32:399–409.
22. van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K et al. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004;19:213–21.
23. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol* 2021;36:2337–48.

24. Bonthuis M, Cuperus L, Chesnaye NC et al. Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe. *Kidney Int* 2020;**98**:464–75.
25. Freeman MA, Myaskovsky L. An overview of disparities and interventions in pediatric kidney transplantation worldwide. *Pediatr Nephrol* 2015;**30**:1077–86.
26. Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant* 2013;**13**:2066–74.
27. van Huis M, Schoenmaker NJ, Groothoff JW et al. Policy variation in donor and recipient status in 11 pediatric renal transplantation centers. *Pediatr Nephrol* 2013;**28**:951–7.
28. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation* 2020;**104**(4 Suppl 1):S11–103.
29. Gilbert J, Lovibond K, Mooney A et al. Renal replacement therapy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2018;**363**:k4303.
30. Willem L, Knops N, Mekahli D et al. Renal replacement therapy in children with severe developmental disability: guiding questions for decision-making. *Eur J Pediatr* 2018;**177**:1735–43.
31. Chen A, Farney A, Russell GB et al. Severe intellectual disability is not a contraindication to kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2017;**21**:e12887.
32. Galante NZ, Dib GA, Medina-Pestana JO. Severe intellectual disability does not preclude renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:2753–7.
33. Ohta T, Motoyama O, Takahashi K et al. Kidney transplantation in pediatric recipients with mental retardation: clinical results of a multicenter experience in Japan. *Am J Kidney Dis* 2006;**47**:518–27.

### 3. Zusammenfassung

#### 1) deutsch

Die Nierentransplantation (NT) bei Kindern mit Bedarf einer Nierenersatztherapie (NET) gilt wegen besseren Langzeitüberlebens und höherer Lebensqualität als der Dialyse überlegen.

Kinder mit terminalen Nierenerkrankungen haben häufig Begleiterkrankungen, die andere Organsysteme betreffen. Diese erhöhen nicht nur die Krankheitslast und Mortalität, sondern beeinflussen häufig auch die NET, mit direkter Relevanz für die Behandlung und Prognose der renalen Grunderkrankung.

Für die Studie wurde aus dem europäischen Register für Kinder mit Nierenerkrankungen ("ESPN/ERA Registry" (European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association)) eine Datenanalyse erstellt, in der der Krankheitsverlauf und Therapieentscheidungen (Dialyse vs Transplantation) sowie deren Konsequenzen, zwischen Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen verglichen wurden. Als klinische Endpunkte wurden Mortalität, der Zugang zur Transplantation, sowie (funktionelles) Transplantatüberleben beobachtet und ausgewertet. Wir konnten Daten von insgesamt 4127 Patienten aus 22 europäischen Ländern, im Alter von unter 20 Jahren zum Beginn der NET, über den Zeitraum von 2007 bis 2017 einbeziehen. Ein Drittel der Patienten (33%, Tendenz steigend), mit noch größerem Anteil in den höheren Einkommensländern (43%), wiesen Begleiterkrankungen auf. Diese Patienten haben seltener und später eine NT erhalten (aHR 0.67, 95% CI: 0.61 - 0.74) und hatten eine höhere Mortalität unter Dialysetherapie (aHR 1.60; 95% CI: 1.21-2.13) als Patienten ohne Begleiterkrankungen. Beide Effekte waren besonders ausgeprägt in Ländern mit niedrigerem Einkommen. Nach einer erfolgten NT hingegen zeigten die Kinder mit Begleiterkrankungen über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine ähnliche Mortalität und Transplantatüberleben wie die Kohorte ohne Begleiterkrankungen.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer frühen Evaluation für eine Nierentransplantation auch, und insbesondere, bei Kindern mit Begleiterkrankungen. Besonders in Ländern mit geringeren Ressourcen können verzögerte Transplantationen eine modifizierbare Hürde bei diesen Patienten darstellen, welche vermutlich das Gesamtüberleben sowie auch die Lebensqualität dieser Patienten einschränken. Weitere Untersuchungen sollten unternommen werden, um die spezifischen Hindernisse dieser Patienten für die Eignung einer Nierentransplantation herauszufinden und behandeln zu können.



## 2)english

Kidney transplantation (KT) is considered the optimal treatment for children requiring kidney replacement therapy (KRT) due to lower mortality and higher quality of life compared to dialysis.

Children on dialysis frequently suffer from comorbidities which directly increase their mortality and could potentially represent a barrier for transplantation, posing an additional disease burden for these children.

In our study from the ESPN/ERA Registry (European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association), we analysed the prevalence and implications of comorbidities in European children on kidney replacement therapy, as well as regional and social differences. We compared the following clinical endpoints between patients with and without comorbidities: mortality, access to KT, and graft survival. Data from 4127 patients from 22 European countries from 2007 to 2017, under 20 years of age at beginning of KRT, could be included in the study.

The prevalence of comorbidities in children at KRT initiation is 33%, increasing, and is higher in high income countries (43%).

Children with comorbidities have a lower access to kidney transplantation (aHR 0.67, 95% CI: 0.61 - 0.74) and a higher mortality on dialysis (aHR 1.60; 95% CI: 1.21-2.13) than children without comorbidities, especially in low income countries.

After kidney transplantation however, children with comorbidities have a similar mortality and graft survival compared to children without comorbidities.

Delayed kidney transplantation and reduced access to living donation might represent a modifiable barrier to kidney transplantation in children with comorbidities especially in low resource countries, supposedly affecting survival and quality of life of these patients.

We suggest that children with comorbidities in need for kidney replacement therapy should be rapidly evaluated for eligibility and possible contraindications for kidney transplantation, because of its impact not only on survival, but also on the quality of life of these patients and their families.

Further studies should be undertaken to identify and possibly correct barriers to KT for children with comorbidities across Europe.

## 4. Literaturverzeichnis

- Bonthuis, M., Cuperus, L., Chesnaye, N.C., Akman, S., Melgar, A.A., Baiko, S., Bouts, A.H., Boyer, O., Dimitrova, K., Carmo, C. do, Grenda, R., Heaf, J., Jahnukainen, T., Jankauskiene, A., Kaltenecker, L., Kostic, M., Marks, S.D., Mitsioni, A., Novljan, G., Palsson, R., Parvex, P., Podracka, L., Bjerre, A., Seeman, T., Slavicek, J., Szabo, T., Tönshoff, B., Torres, D.D., Hoeck, K.J.V., Ladfors, S.W., Harambat, J., Groothoff, J.W., Jager, K.J., 2020. Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe. *Kidney International* 0.
- Bonthuis, M., Vidal, E., Bjerre, A., Aydoğ, Ö., Baiko, S., Garneata, L., Guzzo, I., Heaf, J.G., Jahnukainen, T., Lilien, M., Mallett, T., Mirescu, G., Mochanova, E.A., Nüsken, E., Rascher, K., Roussinov, D., Szczepanska, M., Tsimaratos, M., Varvara, A., Verrina, E., Veselinović, B., Jager, K.J., Harambat, J., 2021. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *PediatrNephrol* 36, 2337–2348.
- Burns, A., Davenport, A., 2010. Maximum conservative management for patients with chronic kidney disease stage 5. *Hemodial Int* 14 Suppl 1, S32–37.
- Ceretta, M.L., Noordzij, M., Luxardo, R., De Meester, J., Abad Diez, J.M., Finne, P., Heaf, J.G., Couchoud, C., Kramar, R., Collart, F., Cases, A., Palsson, R., Reisæter, A.V., Rydell, H., Massy, Z.A., Jager, K.J., Kramer, A., 2018. Changes in co-morbidity pattern in patients starting renal replacement therapy in Europe—data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* 33, 1794–1804.
- Chadban, S.J., Ahn, C., Axelrod, D.A., Foster, B.J., Kasiske, B.L., Kher, V., Kumar, D., Oberbauer, R., Pascual, J., Pilmore, H.L., Rodrigue, J.R., Segev, D.L., Sheerin, N.S., Tinckam, K.J., Wong, G., Knoll, G.A., 2020. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 104, S11.
- Chen, A., Farney, A., Russell, G.B., Nicolotti, L., Stratta, R., Rogers, J., Lin, J.-J., 2017. Severe intellectual disability is not a contraindication to kidney transplantation in children. *Pediatric Transplantation* 21, e12887.
- Chesnaye, N.C., Schaefer, F., Bonthuis, M., Holman, R., Baiko, S., Baskin, E., Bjerre, A., Cloarec, S., Cornelissen, E.A.M., Espinosa, L., Heaf, J., Stone, R., Shtiza, D., Zagozdzon, I., Harambat, J., Jager, K.J., Groothoff, J.W., van Stralen, K.J., ESPN/ERA-EDTA Registry Committee, 2017. Mortality risk disparities in children receiving chronic renal replacement therapy for the treatment of end-stage renal disease across Europe: an ESPN-ERA/EDTA registry analysis. *Lancet* 389, 2128–2137.
- Chesnaye, N.C., Schaefer, F., Groothoff, J.W., Bonthuis, M., Reusz, G., Heaf, J.G., Lewis, M., Maurer, E., Paripović, D., Zagozdzon, I., van Stralen, K.J., Jager, K.J., 2016. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney International* 89, 1355–1362.
- Chesnaye, N.C., Schaefer, F., Groothoff, J.W., Caskey, F.J., Heaf, J.G., Kushnirenko, S., Lewis, M., Mauel, R., Maurer, E., Merenmies, J., Shtiza, D., Topaloglu, R., Zaicova, N., Zampetoglou, A., Jager, K.J., van Stralen, K.J., 2015. Disparities in treatment rates of paediatric end-stage renal disease across Europe: insights from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 30, 1377–1385.
- ESPN/ERA Registry Home [WWW Document], n.d. URL <https://espn-reg.org/index.jsp?p=hom> (Stand 10. 4.23).
- Freeman, M.A., Myaskovsky, L., 2015. An overview of disparities and interventions in pediatric kidney transplantation worldwide. *PediatrNephrol* 30, 1077–1086.

- Galante, N.Z., Dib, G.A., Medina-Pestana, J.O., 2010. Severe intellectual disability does not preclude renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 2753–2757.
- Garonzik-Wang, J.M., Govindan, P., Grinnan, J.W., Liu, M., Ali, H.M., Chakraborty, A., Jain, V., Ros, R.L., James, N.T., Kucirka, L.M., Hall, E.C., Berger, J.C., Montgomery, R.A., Desai, N.M., Dagher, N.N., Sonnenday, C.J., Englesbe, M.J., Makary, M.A., Walston, J.D., Segev, D.L., 2012. Frailty and Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients. *Arch Surg* 147, 190–193.
- Gilbert, J., Lovibond, K., Mooney, A., Dudley, J., 2018. Renal replacement therapy: summary of NICE guidance. *BMJ* 363, k4303.
- Goldberg, A.M., Amaral, S., Moudgil, A., 2015. Developing a framework for evaluating kidney transplantation candidacy in children with multiple comorbidities. *Pediatric Nephrology* 30, 5–13.
- Gray, R.J., 1988. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics* 16, 1141–1154.
- Groothoff, J.W., Gruppen, M.P., Offringa, M., Hutten, J., Lilien, M.R., Van De Kar, N.J., Wolff, E.D., Davin, J.C., Heymans, H.S.A., 2002. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 61, 621–629.
- Harambat, J., Ekulu, P.M., 2016. Inequalities in access to pediatric ESRD care: a global health challenge. *PediatrNephrol* 31, 353–358.
- Harambat, J., van Stralen, K.J., Kim, J.J., Tizard, E.J., 2012. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 27, 363–373.
- Harambat, J., van Stralen, K.J., Schaefer, F., Grenda, R., Jankauskiene, A., Kostic, M., Macher, M.-A., Maxwell, H., Puretic, Z., Raes, A., Rubik, J., Sørensen, S.S., Toots, U., Topaloglu, R., Tönshoff, B., Verrina, E., Jager, K.J., 2013. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am. J. Transplant.* 13, 2066–2074.
- Joinpoint Desktop Software [WWW Document], n.d. URL <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/download> (Stand: 10.4.23).
- Kramer, A., Boenink, R., Stel, V.S., Santiuste de Pablos, C., Tomović, F., Golan, E., Kerschbaum, J., Seyahi, N., Ioanou, K., Beltrán, P., Zurriaga, O., Magaz, Á., SlonRoblero, M.F., Gjorgjievski, N., Garneata, L., Arribas, F., Galvão, A.A., Bell, S., Ots-Rosenberg, M., Muñoz-Terol, J.M., Winzeler, R., Hommel, K., Åsberg, A., Spustova, V., Palencia García, M.Á., Vazellov, E., Finne, P., Ten Dam, M.A.G.J., Lopot, F., Trujillo-Alemán, S., Lassalle, M., Kolesnyk, M.O., Santhakumaran, S., Idrizi, A., Andrushev, A., Comas Farnés, J., Komissarov, K., Resić, H., Palsson, R., Kuzema, V., Garcia Bazaga, M.A., Ziginiskiene, E., Stendahl, M., Bonthuis, M., Massy, Z.A., Jager, K.J., 2021. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. *Clin Kidney J* 14, 107–123.
- Kramer, A., Stel, V., Zoccali, C., Heaf, J., Ansell, D., Grönhagen-Riska, C., Leivestad, T., Simpson, K., Pálsson, R., Postorino, M., Jager, K., ERA-EDTA Registry, 2009. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 24, 3557–3566.
- McDonald, S.P., Craig, J.C., 2004. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *New England Journal of Medicine* 350, 2654–2662.
- Mitsnefes, M.M., Laskin, B.L., Dahhou, M., Zhang, X., Foster, B.J., 2013. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *JAMA* 309, 1921–1929.

- Neu, A.M., Sander, A., Borzych-Duzalka, D., Watson, A.R., Vallés, P.G., Ha, I.S., Patel, H., Askenazi, D., Balasz-Chmielewska, I., Lauronen, J., Groothoff, J.W., Feber, J., Schaefer, F., Warady, B.A., IPPN investigators, 2012. Comorbidities in chronic pediatric peritoneal dialysis patients: a report of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. *Perit Dial Int* 32, 410–418.
- Ohta, T., Motoyama, O., Takahashi, K., Hattori, M., Shishido, S., Wada, N., Gotoh, Y., Yanagihara, T., Hasegawa, A., Sakano, T., 2006. Kidney Transplantation in Pediatric Recipients With Mental Retardation: Clinical Results of a Multicenter Experience in Japan. *American Journal of Kidney Diseases* 47, 518–527.
- Rattanasompattikul, M., Feroze, U., Molnar, M.Z., Dukkipati, R., Kovesdy, C.P., Nissenson, A.R., Norris, K.C., Kopple, J.D., Kalantar-Zadeh, K., 2012. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int UrolNephrol* 44, 1813–1823.
- Schaefer, F., Borzych-Duzalka, D., Azocar, M., Munarriz, R.L., Sever, L., Aksu, N., Barbosa, L.S., Galan, Y.S., Xu, H., Coccia, P.A., Szabo, A., Wong, W., Salim, R., Vidal, E., Pottoore, S., Warady, B.A., 2012. Impact of Global Economic Disparities on Practices and Outcomes of Chronic Peritoneal Dialysis in Children: Insights from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. *Perit Dial Int* 32, 399–409.
- Stel, V.S., van Dijk, P.C.W., van Manen, J.G., Dekker, F.W., Ansell, D., Conte, F., Kramar, R., Leivestad, T., Vela, E., Briggs, J.D., Jager, K.J., 2005. Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 20, 2803–2811.
- van de Luitgaarden, M.W.M., Noordzij, M., Stel, V.S., Ravani, P., Jarraya, F., Collart, F., Schön, S., Leivestad, T., Puttinger, H., Wanner, C., Jager, K.J., 2011. Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 26, 2940–2947.
- van der Heijden, B.J., van Dijk, P.C.W., Verrier-Jones, K., Jager, K.J., Briggs, J.D., 2004. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr. Nephrol.* 19, 213–221.
- van Huis, M., Schoenmaker, N.J., Groothoff, J.W., van der Lee, J.H., Cransberg, K., RICH-Q Group, Bouts, A.H.M., Collard, L., van Dyck, M., Godefroid, N., van Hoeck, K., Taylan, C., Koster-Kamphuis, L., Lilien, M.R., Raes, A., Rangelov, N., 2013. Policy variation in donor and recipient status in 11 pediatric renal transplantation centers. *PediatrNephrol* 28, 951–957.
- van Manen, J.G., van Dijk, P.C.W., Stel, V.S., Dekker, F.W., Clèries, M., Conte, F., Feest, T., Kramar, R., Leivestad, T., Briggs, J.D., Stengel, B., Jager, K.J., 2007. Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 22, 187–195.
- Wightman, A.G., Freeman, M.A., 2016. Update on Ethical Issues in Pediatric Dialysis: Has Pediatric Dialysis Become Morally Obligatory? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11, 1456–1462.
- Willem, L., Knops, N., Mekahli, D., Cochat, P., Edefonti, A., Verrina, E., Groothoff, J., Lagae, L., Pirenne, J., Dobbels, F., Borry, P., Geet, C.V., Levtchenko, E., 2018. Renal Replacement Therapy in children with severe developmental disability: guiding questions for decision-making. *European journal of pediatrics* 177, 1735–1743.
- World Bank Open Data | Data [WWW Document], n.d. URL <https://data.worldbank.org/> (Stand 10.4.23).

## 5. Erklärung des Eigenanteils

Die Doktorarbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. Ania Muntau angefertigt. Betreuungsperson und Doktorvater, sowie Organisator der Kooperationsarbeit und Hauptkorrektor der Dissertationsschrift war Prof. Dr. Jun Oh.

Für die Ausarbeitung des Projekts 'Disparities in treatment and outcome of kidney replacement therapy in children with comorbidities: An ESPN/ERA Registry study' habe ich einen mehrmonatigen Forschungsaufenthalt am Amsterdam UMC (Universitair Medische Centra) verbracht. Hier liegt der Hauptsitz des "ESPN/ERA Registry" (European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association).

Vor Ort habe ich anhand der Erarbeitung der oben genannten Arbeit sowohl Methoden der epidemiologischen Analyse von Datensätzen, als auch die Planung und Organisation eines Forschungsprojektes inklusive letztendlich der Anfertigung eines Manuskriptes erlernen dürfen.

Die Patientenrekrutierung wurde über die vergangenen zwei Jahrzehnte über die teilnehmenden Dialyse- und Transplantationszentren in Europa durchgeführt, die zentrale Datensammlung und -aufarbeitung hingegen durch das Register in Amsterdam.

Die Literaturrecherche, Organisation und statistische Ausarbeitung der Daten inklusive Darstellung der entsprechenden Ergebnisse, sowie die Abfassung des Manuskripts (abzüglich Anteile der Diskussion, s.u.) wurden von mir durchgeführt.

An der Konzeption und Gestaltung der Studie arbeitete ich in Abstimmung und Rücksprache mit den Epidemiologinnen des Registers in Amsterdam, insbesondere mit Marjolein Bonthuis (PhD) und Prof. Kitty Jager (PhD). Diese unterstützten mich auch bei weitergehenden statistischen Auswertungen, Analysen (wie bspw. der Sensitivitätsanalysen) und Darstellungen.

Dr. Raphael Schild half bei der Zielsetzung und Planung weiterführender Untersuchungen, Kategorisierung der begleiterkrankten Patienten mit Freitextangaben, sowie der Ausarbeitung der Diskussion.

Alle zuvor genannten Koautoren und sowie auch Jérôme Harambat und Enrico Vidal trugen maßgeblich zur Korrektur des Manuskripts bei.

Die Forschungsarbeit wurde jeweils durch Vorträge von Dr. Raphael Schild und mir auf zwei unabhängigen Kongressen vorgestellt: auf dem 19. IPNA (International Pediatric Nephrology Association) Congress in Calgary, Kanada im September 2022 sowie auf der 52. Jahrestagung der GPN (Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie) im September 2021.

## 6. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

## 7. Danksagung

Ich möchte mich besonders bedanken bei Prof. Dr. Jun Oh für die freundliche, zielgerichtete und motivierende Betreuung dieser Dissertation, sowie auch für die Organisation der Forschungsk Kooperation mit den Kollegen in Amsterdam. Für professionellen Rat und Beistand sowie auch den persönlichen Austausch und Zuspruch war er stets außerordentlich investiert und erreichbar.

Desweiteren danke ich Raphael Schild für die sehr gute, verlässliche und angenehme Zusammenarbeit. Sowohl die gemeinsamen Reflektionen über das gemeinsame Projekt, als auch Fragestellungen über die aktuelle Thematik hinaus mit möglichen Anschluss Themen haben mich begeistert und inspiriert.

Ebenfalls gebührt großer Dank Marjolein Bonthuis für die offene und freundliche Einführung nicht nur im Amsterdam UMC sondern auch in die Welt der epidemiologischen Forschung. Ich bedanke mich außerdem für den sympathischen Austausch und die tolle Kollaboration vor Ort und auf Distanz, sowie die stetige Erreichbarkeit und Unterstützung bei Analysen und Korrekturen.

Weiteren Dank möchte ich gegenüber meiner Partnerin und meiner Familie aussprechen, die mich in den verschiedensten Gegebenheiten immer bekräftigt und begleitet haben.