

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	051/031	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

**Leitlinienreport zur S3-Leitlinie
Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und
nach Organtransplantation**

Leitlinienreport

Inhalt

Inhalt	2
1. Informationen zum Leitlinienreport.....	4
1.1. Autoren.....	4
1.2. Herausgeber	4
1.3. Kontakt	4
1.4. Zitierweise des Leitlinienreports	4
1.5. Weitere Dokumente zur Leitlinie	4
1.6. Schlüsselwörter	4
1.7. Geltungsbereich und Zweck	4
1.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen.....	5
2. Methodisches Vorgehen	10
2.1. Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	10
2.1.3. Festlegung von relevanten Fragestellungen	10
2.1.4. Systematische Suche	10
2.1.5. Screenen.....	10
2.1.6. Evidenztabelle	11
2.2. Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	13
2.2.1. Festlegung des Empfehlungsgrades	13
2.2.2. Feststellung der Konsensstärke.....	14
2.3. Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	14
2.4. Redaktionelle Unabhängigkeit	14
2.5. Verbreitung und Implementierung	15
2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
3. Verzeichnisse.....	20
3.1. Abbildungsverzeichnis.....	20
3.2. Tabellenverzeichnis	20
3.3. Abkürzungsverzeichnis.....	23
4. Anlagen.....	25
4.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	25
4.2. Schlüsselfragen.....	33
4.2.1. Adhärenz	33
4.2.2. Lebendspende	34
4.3. Studienselektion.....	36

4.4.	Evidenztabellen	38
4.4.1.	Adhärenz	38
4.4.2.	Lebendspende	269
4.6.	Recherchestrategien	371
4.6.1.	Suchstrategien in Medline (Ovid).....	371
4.6.2.	Suchstrategien in der Cochrane Library	378
4.6.3.	Suchstrategien in CINAHL.....	380
5.	Literatur.....	381

1. Informationen zum Leitlinienreport

1.1. Autoren

apl. Prof. Dr. Susanne Unverzagt, PD Dr. Mariel Nöhre, Prof. Dr. Martina de Zwaan

1.2. Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM)

1.3. Kontakt

Prof. Dr. Martina de Zwaan
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel. +49 511 532 6569
Fax. +49 511 532 3190
Mail: dezwaan.martina@mh-hannover.de

1.4. Zitierweise des Leitlinienreports

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM): Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten vor und nach Organtransplantation. Leitlinienreport 1.0 2022. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-031.html>. Zugriff am (Datum).

1.5. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation, die in den Jahren 2018 bis 2022 erstellt wurde.

Neben der Langversion wurden folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie erstellt:

- Kurzversion der Leitlinie
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie

1.6. Schlüsselwörter

Deutsch: Transplantation, psychosozial, Evaluation, Diagnostik, Therapie

Keywords (Englisch): transplantation, psychosocial, evaluation, diagnosis, treatment

1.7. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas: Es handelt sich um eine neue S3-Leitlinie zur psychosozialen Diagnostik und Behandlung von Patienten vor und nach Organtransplantation.

- **Zielorientierung der Leitlinie:** Ziel ist die Etablierung von Standards für die psychosoziale Diagnostik, Indikation und Durchführung von psychosozialer Behandlung. Verbreitung evidenzbasierter Empfehlungen, mit deren Hilfe man Entscheidungen in der Transplantationsmedizin auf eine rationalere Basis stellen kann (z.B. welche Interventionen führen zur Verbesserung der Adhärenz; unter welchen Bedingungen ist eine psychische Mitbehandlung indiziert). Die Leitlinie soll die Richtlinien, die von der BÄK erstellt werden, ergänzen
- **Zielpopulation:** Patient:innen vor und nach Organtransplantation
- **Versorgungsbereich:** Ambulant und stationär, Früherkennung und Therapie, spezialisierte Versorgung
- **Anwenderzielgruppe/Adressat:innen:** Psychosomatiker:innen, Psychiater:innen, Psycholog:innen, Medizinpsycholog:innen, Verhaltensmediziner:innen, Suchtexpert:innen, Transitionsmediziner:innen und Transplantationsmediziner:innen sowie zur Information an alle an der Diagnostik und Therapie in der Patientenversorgung

1.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe:** An der Leitliniengruppe waren über die Vertreter verschiedener Fachgesellschaften (s.Tabelle 1) alle an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen (Psychologen:innen, Psychotherapeuten:innen, Ärzte:innen, Pflegende, Pharmazeut:innen) sowie Patientenvertreter:innen und Angehörige beteiligt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger:innen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger:innen	Zeitraum
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM) (Federführende Fachgesellschaft)	<i>Prof. Dr. med. Martina de Zwaan (Vorsitz)</i> Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover	09.03.2018 bis 24.03.2022
	<i>PD Dr. med. Frank Vitinius (Stellvertreter)</i> Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln	30.05.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM) (Federführende Fachgesellschaft)	<i>Prof. Dr. med. (TR) Yesim Erim</i> Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg	09.03.2018 bis 24.03.2022
	<i>Dr. med. Per Teigelack (Stellvertreter)</i>	30.05.2018 bis 16.10.2019

	<p>Universitätsklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, LVR Klinikum Essen,</p> <p>Westdeutsches Zentrum für Organtransplantation (WZO), Universitätsmedizin Essen</p>	
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie e.V. (DGMP)	<p><i>Dr. phil. Sylvia Kröncke</i></p> <p>Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</p>	09.03.2018 bis 24.03.2022
	<p><i>Dr. phil. Katharina Tigges-Limmer (Stellvertreterin)</i></p> <p>Medizinische Psychologie, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen</p>	26.09.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)	<p><i>PD Dr. med. Daniela Eser-Valeri</i></p> <p>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München</p>	26.09.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation e.V. (DGVM)	<p><i>PD Dr. med. Mariel Nöhre</i></p> <p>Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover</p>	09.03.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)	<p><i>PD Dr. phil. Angela Buchholz</i></p> <p>Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</p>	09.03.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. (DGPs)	<p><i>Prof. Dr. rer. nat. Tanja Zimmermann</i></p> <p>Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover</p>	30.05.2018 bis 24.03.2022
	<p><i>Prof. Dr. phil. Heike Spaderna (Stellvertreterin)</i></p> <p>Pflegewissenschaft, Abteilung Gesundheitspsychologie, Universität Trier</p>	26.09.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG) Kommission Psychosomatik	<p><i>Ass. Prof. Dr. rer. medic. Christina Papachristou</i></p> <p>Philosophische Fakultät, Abteilung für Psychologie, Aristoteles Universität von Thessaloniki, Griechenland</p>	30.05.2018 bis 24.03.2022

	<i>apl. Prof. Dr. phil. Hans-Werner Künsebeck (Stellvertreter)</i> ehem. Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover	09.03.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG) Kommission Herz / Lunge	<i>Prof. Dr. med. Jan Gummert</i> Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen	26.09.2018 bis 24.03.2022
	<i>Dr. phil. Katharina Tigges-Limmer (Stellvertreterin)</i> Medizinische Psychologie, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen	26.09.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG) Kommission Niere	<i>Prof. Dr. med. Barbara Suwelack</i> Sektion Transplantationsnephrologie, Medizinische Klinik D, Universitätsklinikum Münster	26.09.2018 bis 24.03.2022
	<i>Prof. Dr. med. Mario Schiffer (Stellvertreter)</i> Medizinische Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Erlangen	26.09.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG) Kommission Leber / Darm	<i>Prof. Dr. med. Susanne Beckebaum</i> Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie, Helios Kliniken Kassel	26.09.2018 bis 24.03.2022
	<i>Prof. Dr. med. Silvio Nadalin (Stellvertreter)</i> Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen	26.09.2018 bis 24.03.2022
Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM)	<i>Prof. Dr. med. Lars Pape</i> Klinik für Kinderheilkunde II, Universitätsmedizin Essen	30.05.2018 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. (DGTHG)	<i>Prof. Dr. med. Wolfgang Albert</i> Abteilung Psychosomatik, Deutsches Herzzentrum Berlin	01.11.2020 bis 24.03.2022
	<i>Dr. phil. Katharina Tigges-Limmer (Stellvertreterin)</i> Medizinische Psychologie, Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie,	01.11.2020 bis 24.03.2022

	Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen	
Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V. (AGNP)	<i>PD Dr. med. Alexander Glahn</i> Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover	26.09.2018 bis 24.03.2022
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA)	<i>Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer</i> Direktorin der Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	25.03.2019 bis 24.03.2022
	<i>Prof. Dr. Frank Dörje (Stellvertreter)</i> Apothekenleiter Universitätsklinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	25.03.2019 bis 24.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und - Psychotherapie e.V. (DGKJP)	<i>Dr. med. Özgür Albayrak</i> Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover	30.05.2018 bis Juni 2019
Österreichische Gesellschaft für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin (ÖGPPM)	<i>PD Dr. med. Christian Fazekas</i> Universitätsklinik für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Universität Graz	16.10.2019 bis 24.03.2022
	<i>Dr. Jolana Wagner-Skacel (Stellvertreterin)</i> Universitätsklinik für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Universität Graz	16.10.2019 bis 24.03.2022
Österreichische Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (ÖGPP)	<i>Prof. Dr. med. univ. Benjamin Vyssoki</i> Klinische Abteilung für Sozialpsychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien	26.09.2018 bis 24.03.2022
Arbeitskreis Transplantationspflege e.V. (AKTX Pflege)	<i>Lara Marks, Pflegefachkraft für Transplantationspflege</i> Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Köln	25.03.2019 bis 24.03.2022
	<i>Marei Pohl (Stellvertreterin), Pflegefachkraft für Transplantationspflege</i> Rehaklinik, Klinik Fallingbostel	25.03.2019 bis 24.03.2022

Bundesverband der Organtransplantierten e.V. (BDO)	<i>Dipl. Soz.-Päd. Burkhard Tapp</i> <i>Bundesverband der</i> <i>Organtransplantierten e.V.</i>	26.09.2018 bis 24.03.2022
	<i>Luisa Huwe (B.A.) (Stellvertreterin)</i> <i>Bundesverband der</i> <i>Organtransplantierten e.V., Hannover</i>	16.10.2019 bis 24.03.2022

2. Methodisches Vorgehen

2.1. Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

2.1.3. Festlegung von relevanten Fragestellungen

Für diese Leitlinien erfolgte eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Belege für folgende 6 klinisch relevanten Fragestellungen der Themenbereiche Adhärenz und Lebendspende:

1. Kann eine psychosoziale Intervention die Adhärenz und/oder die Lebensqualität und/oder die Prognose bei Patienten nach Organtransplantation verbessern?
2. Stellt Nichtadhärenz einen Risikofaktor für die Prognose von Patienten nach Organtransplantation dar?
3. Welche Risikofaktoren für Nichtadhärenz und/oder eine schlechte Prognose und/oder eine reduzierte Lebensqualität existieren nach der Transplantation?
4. Stellen Übergewicht und Adipositas, der BMI sowie BMI- und Gewichtsveränderungen einen Risikofaktor für die Prognose (Lebensqualität, Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust oder Tod) oder die Adhärenz von Patienten vor oder nach Organtransplantation dar?
5. Kann eine Lebendspende psychosoziale Endpunkte der Spender langfristig beeinflussen?
6. Welche Risikofaktoren existieren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten bei Lebendspendern?

Die daraus abgeleiteten PICO-Fragen sind mitsamt den priorisierten Endpunkten und dem Studiendesign in Tabelle 7 bis Tabelle 12 unter Schlüsselfragen in den Anlagen dieses Berichtes zusammengefasst.

2.1.4. Systematische Suche

Es erfolgte eine systematische Suche in mindestens zwei elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), der Cochrane Library und CENTRAL). Die Suchzeiträume umfassen den Zeitraum bis August 2018 (Schlüsselfragen 1-3), November 2019 (Schlüsselfrage 4) und Februar 2019 (Schlüsselfragen 5 und 6). Die detaillierten Suchstrategien wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und sind mit dem Zeitraum der Literatursuche und den Trefferzahlen unter Recherchestrategien in den dieses Berichtes zusammengefasst (Tabelle 64 bis Tabelle 73).

2.1.5. Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden von Frau Unverzagt auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zur Zielpopulation, Studiendesign, Vergleiche und Endpunkte) wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und in Tabelle 7 bis Tabelle 12 zusammengefasst. Es wurden ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache publizierte Studien ohne Zeiteinschränkung eingeschlossen.

Die potentiell relevanten Studien wurden im Volltext gelesen und anhand der Einschlusskriterien bewertet. Inhaltliche Fragen zum Einschluss wurden mit Frau deZwaan (Schlüsselfragen 1 bis 4) und Frau Kröncke (Schlüsselfragen 5 und 6) geklärt.

Der Vorgang der Suche und der Auswahl der Evidenz wurde in Flussdiagrammen zusammengefasst (siehe Studienselektion in den Anlagen dieses Berichtes).

2.1.6. Evidenztabelle

Es wurden Evidenztabelle nach Vorgaben der AWMF für alle Fragestellungen erstellt. Für die Schlüsselfragen 1 bis 3, 5 und 6 wurden Informationen zu allen systematischen Übersichten sowie zu nach Abschluss der Suche in der aktuellsten systematischen Übersicht im Jahr 2017 publizierten Studien extrahiert. Schlüsselfrage 4 wurde auf der Basis von systematischen Übersichten beantwortet.

Dabei wurde zwischen den verschiedenen transplantierten Organen (Niere, Leber, Lunge, Herz) unterschieden. Für Schlüsselfragen 3 und 6 wurden für verschiedene Risikofaktoren getrennte Evidenztabelle erstellt: Diese umfassen:

- soziodemographische Risikofaktoren (Bildung, Status, Einkommen, Erwerbstätigkeit)
- psychosoziale Risikofaktoren (Rauchen, Über- und Untergewicht, Depression und Angst, Erwartungen)
- somatische Risikofaktoren und versorgungstechnische Risikofaktoren oder Komplikationen beim Spender oder Empfänger.

In die Evidenztabelle wurden Informationen zu Studientyp und Zielstellung der Studien, Charakteristika der Studienteilnehmer, der Vergleichsgruppe (oder den untersuchten Risikofaktoren), den Hauptergebnissen und dem Evidenzgrad extrahiert. Der Evidenzgrad wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und der Begutachterin zur methodischen Qualität der Studien umfasst. Die Beurteilung der methodischen Qualität der Studien basiert auf dem Cochrane Handbuch (1) modifiziert nach GRADE (2). Der Evidenzgrad wird zu jeder Empfehlung angegeben. Erfolgte keine systematische Literaturrecherche, wurde statt des Evidenzgrades ein Expertenkonsens (EK) beschrieben.

Tabelle 2: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 3: Evidenzgrad für Prognosestudien zur Beurteilung des Einflusses von Risikofaktoren

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht auf der Basis prospektiver Kohortenstudien	1
Prospektive Kohortenstudie	2
Kohortenstudie oder Kontrollarm einer RCT	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie Kohortenstudie mit hohem Verzerrungspotential	4
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Für jede Evidenztafel wurden die Charakteristika der Studien, die untersuchten Risikofaktoren, Endpunkte die Bewertung des Evidenzgrades in einem kurzen erklärenden Text zusammengefasst.

Aus den systematischen Übersichten wurde für die festgelegten Endpunkte die Beurteilung der Autoren nach den GRADE-Kriterien übernommen. Diese endpunktspezifische studienübergreifende Aussage beurteilt das Vertrauen in die Ergebnisse in 4 Abstufungen für eine hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz (2). In die Bewertung gehen das Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, das Risiko von Publikationsbias, die Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, die Übertragbarkeit und gegebenenfalls Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz ein. Die Beurteilung der Konsistenz der Effekte basiert auf der Heterogenität der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ($> 60\%$) eingestuft wurde.

Bei einer hohen Qualität der Evidenz kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Diese Sicherheit nimmt mit geringerer Qualität der Evidenz ab.

Zusätzlich erfolgte für Schlüsselfrage 4 eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersicht unter Nutzung der AMSTAR-II-Kriterien (3) durch die Autorin (SU) für folgende Kriterien Tabelle 46, Tabelle 48, Tabelle 50 und Tabelle 52):

- **Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?**
- **Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?**
- Erfolgte die Auswahl der Studien durch 2 Autoren?
- Erfolgte die Datenextraktion durch 2 Autoren?
- **Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien (oder ein Flowchart) unter Angabe der Ausschlussgründe?**
- Werden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?
- **Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten?**
- Falls Metaanalysen erfolgten:
 - **Wurden für Metaanalysen geeignete Methoden verwendet?**
 - Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der Metaanalysen beschrieben?

- **Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?**
- Wird die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?
- **Wird der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?**

Die Bewertung der Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien wurde von den Autoren der systematischen Übersicht übernommen.

2.2. Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

In der Leitlinie wurden 20 Aussagen (Statements) und 71 handlungsleitende Empfehlungen formuliert.

Handlungsempfehlungen stellen Einschätzungen der Leitliniengruppe dar. Sie basieren auf einer klinischen Wertung der Relevanz und Anwendbarkeit von Studienergebnissen und der Abwägung potenziellen Nutzens und Schadens der Zielintervention geben den Leitlinien-Nutzenden eine notwendige Orientierung hinsichtlich verbleibender Unsicherheiten vor dem Hintergrund der identifizierten Evidenz.

Statements (=Aussagen) sind als Tatsachenbehauptungen und basieren daher in der Regel auf Quellenangaben (Literatur) oder eine gut dokumentierte Evidenzsynthese.

Es wurden Empfehlungen aus existierenden Leitlinien übernommen und für Patienten im Rahmen einer Transplantation angepasst (4-27).

Das formale Konsensverfahren wurde im NIH-Typ durchgeführt. Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppe, Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlung und der Änderungsanträge. Bei Bedarf Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Das Kickoff Meeting hat am 26.9.2018 in Hannover stattgefunden. Es folgten 12 Konsensuskonferenzen, zuletzt am 01.07.2022. Das Kickoff Meeting und die 3 darauffolgenden Konferenzen wurden in Präsenz abgehalten, alle weiteren wurden Corona-bedingt per Videokonferenz durchgeführt.

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben die Leitlinie vom 26.04.2022 bis 30.06.2022 und nach Überarbeitung nochmals vom 17.07.2022 bis 14.08.2022 geprüft und zugestimmt. Die Änderungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst (Seite 16 ff).

2.2.1. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Graduierung der Empfehlungen basiert neben der wissenschaftlichen Evidenz auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und Präferenzen der Patienten. Zusätzlich wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken und
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische, rechtliche und ökonomische Verpflichtungen und Gesetze (6, 28-32)
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe
- das deutsche Gesundheitssystem

- Umsetzbarkeit und Akzeptanz im Alltag/in

Erfolgte keine systematische Literaturrecherche, basiert die Empfehlung auf den genannten Punkten und den Prinzipien der guten klinischen Praxis.

Aus der Wortwahl für die Stärke einer Empfehlung ergeben sich die in Tabelle 4 angegebenen Empfehlungsgrade. Die Empfehlungsgrade werden für jede Empfehlung angegeben.

Tabelle 4: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht
O	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

2.2.2. Feststellung der Konsensstärke

Alle Empfehlungen wurden von im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch eine Leitlinienmoderatorin abgestimmt (Dr. Monika Nothacker oder apl. Prof. Dr. Susanne Unverzagt). Dort wurden alle Empfehlungsvorschläge der Arbeitsgruppen diskutiert und im Rahmen einer strukturierten Konsensusfindung mit Empfehlungsgraden abgestimmt. Die Konsensstärke beschreibt den Anteil der Zustimmung der Leitliniengruppe und wurde gemäß Tabelle 5 klassifiziert und werden zu jeder Empfehlung und jedem Statement der Leitlinie angegeben.

Tabelle 5: Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

2.3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 26.04.2022 bis 14.08.2022 von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften (s. Tabelle 1) begutachtet und verabschiedet.

2.4. Redaktionelle Unabhängigkeit

- **Finanzierung der Leitlinie:** Im Rahmen der Leitlinienerstellung wurde externe Unterstützung bei der systematischen Literaturrecherche und Bewertung der gefundenen Literatur, bei der Moderation der Leitlinientreffen durch Mitarbeiterinnen des AWMF und beim Zusammenstellen der Leitlinie in Anspruch genommen. Dafür sowie die Ausrichtung der Leitlinientreffen in Präsenz wurde von der DKPM e.V. ein Betrag von 5000,-€ und der DGPM e.V. ein Betrag von 2000,-€ zur Verfügung gestellt.

Die Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (Direktorin Prof.in Dr. Martina de Zwaan) der Medizinischen Hochschule Hannover hat zudem einen Betrag von 45.543,10 € zur Verfügung gestellt. Die Leitlinienerstellung ist unabhängig von den finanzierenden Organisationen erfolgt.

○ **Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten:**

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und zuletzt 2022 überprüft. Prof.in Dr. Martina de Zwaan, Frau PD Dr. Mariel Nöhre und Frau Dr. Monika Nothacker haben die Interessen auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet.

Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen (siehe 4.1) nach den Vorgaben der AWMF wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften als „geringe“ Interessenkonflikte gewertet, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderate“ und Eigentümerinteresse als „hohe“. Da die Leitlinie keine Fragestellungen oder Empfehlungen zu pharmakologischen Behandlungen oder anderen Themen mit Bezug zur Industrie enthält, konnte bei allen geringen und moderaten Interessenskonflikten ein thematischer Bezug zur Leitlinie ausgeschlossen werden. Daher kam es auch nicht zum Ausschluss von Leitungsfunktionen, z. B. in den Arbeitsgruppen oder zu Stimmenthaltung bei der Konsentierung von Empfehlungen. Hohe Interessenskonflikte traten nicht auf. Dies wurde nach Diskussion der Sachverhalte von der Leitlinien-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz und eine öffentliche Konsultationsfassung gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen beteiligten Mandatsträger:innen für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

2.5. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in verschiedenen Formaten publiziert:

- Langfassung
- Kurzfassung
- Leitlinienreport

Die genannten Formate der Leitlinie werden auf den Internetseiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <https://www.awmf.org/> frei verfügbar sein.

Öffentlichkeitsarbeit der an der Leitlinienentwicklung Beteiligten (z.B. durch Beiträge auf Kongressen, in Fachzeitschriften, Buchbeiträgen, Schulungen) wird die Implementierung der Leitlinieninhalte unterstützen.

2.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte in der letzten Konsensuskonferenz am 01.07.2022.

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird bis 30.06.2027 festgelegt.

Tabelle 6: Änderungen nach Prüfung durch die Fachgesellschaften

Kommentare der Gesellschaften	Antwort der Leitliniengruppe
DGKJP	
<p>Empfehlung 3.3: Diese können wir so nicht mittragen. Für Kinder und Jugendliche muss notwendigerweise ein:e Fachärzt:in für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie oder ein:e approbiert:er Kinder- und Jugendpsychotherapeut:in die psychosozialen Behandlungsmaßnahmen durchführen. Das kann nicht durch Ärzt:innen für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatische Medizin oder Psychologische Psychotherapeut:innen erfolgen, da diese sich mit den zentralen Entwicklungsaspekten in diesem Alter nicht auskennen. Deshalb muss die Empfehlung 3.3 folgendermaßen geändert werden:</p> <p>„Für die psychosozialen Beratung und Behandlung erwachsener Patient:innen sollen die Fachpersonen folgende Qualifikation aufweisen: [...]“</p> <p>Für die psychosoziale Beratung und Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie ihrer Familien / Angehörigen sollen die Fachpersonen folgende Qualifikation aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachärzt:in für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie • Approbation als Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeut:in • Ärzt:in in Weiterbildung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie unter Supervision durch eine entsprechende Fachärzt:in oder approbierte Kinder und Jugendlichenpsychotherapeut:in, die die unten definierten Fachkenntnisse besitzt. • Kinder- und Jugendlichentherapeut:in in Ausbildung unter Supervision durch eine entsprechende Fachärzt:in oder approbierte Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeut:in, die die unten definierten Fachkenntnisse besitzt. [...] 	<p>Empfehlung 3.3. dient der Definition des Begriffs Mental Health Professional (MHP) und soll nicht den Tätigkeitsbereich beschreiben.</p> <p>Wir stimmen allerdings zu, dass der Text in der Empfehlung missverständlich geschrieben ist. Der Satz „Für pädiatrische Patient:innen ist zusätzlich zu den bereits genannten auch eine der folgenden Qualifikationen zulässig“ wurde gestrichen und die von der DGKJP vorgeschlagenen Berufsbezeichnungen übernommen. In einer Fußnote wird darauf hingewiesen, dass die psychosoziale Beratung und Behandlung von Patient:innen unterschiedlicher Altersgruppen von Berufsgruppen mit der Aus- und Weiterbildung für die entsprechenden Altersgruppen durchgeführt wird.</p> <p>Zudem haben wir im Hintergrundtext ergänzt, dass diese Leitlinie auf erwachsene Transplantationspatient:innen fokussiert und die psychosoziale Beratung und Behandlung von pädiatrischen Transplantations-patient:innen in dieser Leitlinie nicht umfassend abgebildet ist. Auf die Transitionsphase wird etwas genauer eingegangen und auf die rezente Transitionsleitlinie verwiesen.</p>
<p>Empfehlung 4.2: Hier sollte auf relevante AWMF-Leitlinien insbesondere auch aus dem Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie verwiesen werden.</p>	<p>Darauf wurde hingewiesen.</p>
<p>Empfehlung 5.1: Auch hier sollte auf relevante LL verwiesen werden, z.B.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Depressive Störungen bei Kindern und Jugendlichen, Behandlung von ... (Registernummer 028-043) b. Suizidalität im Kindes- und Jugendalter (Registernummer 028-031) c. Störung des Sozialverhaltens (Registernummer 028-020) 	<p>Wir gehen davon aus, dass Empfehlungen 5.10 (depressive Störungen) und 5.11 (Angststörungen) gemeint sind. Der Hinweis auf die relevanten Leitlinien wurde ergänzt.</p>

Table 4 (Anm: entspricht Tabelle 13 in der Langversion): Hier bitten wir um Ergänzung der schulischen Situation neben der beruflichen Situation.	Das wurde umgesetzt, siehe Tabelle 13 in der Langversion und Tabelle 4 in der Kurzversion
Bzgl. Des Themas Lebendspende sollte ergänzt werden, ab welchem Alter diese überhaupt möglich sind. Sollten Kinder und Jugendliche unter bestimmten Umständen einer Lebendspende zustimmen können, so sollte dies als gesondertes Unterkapitel aufgenommen werden.	Im Hintergrundtext wird erwähnt, dass Lebendspender:innen unter 18 Jahre laut Transplantationsgesetz (TPG) nicht zulässig sind.
Wir bitten um Aufnahme der DGKJP in das Abkürzungsverzeichnis	Das wurde umgesetzt, tatsächlich hat das nur in dem Leitlinienreport gefehlt, in der Kurz- und Langversion war es bereits enthalten.
ADKA	
Wir schlagen vor im Abschnitt 4.4 (Anm: Kapitel Transplantationspflege) die Empfehlung um die Unterstützung durch Krankenhausapothekerinnen und -apotheker zu ergänzen: „In enger Zusammenarbeit mit allen involvierten Gesundheitsberufen begleiten Apothekerinnen und Apotheker den Medikationsprozess, stellen Informationen für Fachpersonal und Patientinnen und Patienten zur Verfügung sowie unterstützen in der Patientenschulung bzw. dem Entlassmanagement. Die pharmazeutische Betreuung während des stationären Aufenthaltes soll insbesondere die Information und Beratung zu den typischen Medikamenten, deren Einnahme und möglichen Nebenwirkungen sowie eine regelmäßige Medikamentenanalyse beinhalten (Maldonado et al. 2020). Durch verbessertes Wissen über die nach einer Transplantation eingesetzten Medikamente kann die Adhärenz und Zufriedenheit der Patienten verbessert werden (Taber et al. 2013, Wang et al. 2008, Ref 339 Transplantation 2009; 87:839-847)“	Der vorgeschlagene Absatz wurde am Ende des Kapitels 4.1.1 eingefügt und die Literatur wurde ergänzt. Im Kapitel 4.4 wurde folgender Satz um Krankenhausapotheker:innen ergänzt: „Insbesondere im Hinblick auf das Entlassungsmanagement am Ende der stationären Akutphase können auch weitere Mitglieder des Gesundheitswesens wie z.B. Krankenhausapotheker:innen, Hausärztinnen [...]. Die Literatur wurde ergänzt.“
Darüber hinaus schlagen wir vor, dass im Abschnitt 9.1.2 (Anm: Kapitel Psychopharmakotherapie) folgender Hinweis zur pharmazeutischen Betreuung eingefügt werden sollte: „Während des stationären Aufenthalts ist die Zusammenarbeit des medizinischen Fachpersonals mit einem spezialisierten Krankenhausapotheker zur Lösung und Prävention arzneimittelbezogener Probleme vorteilhaft (Stemer 2010, Sam et al. 2018, Ravichandran et al. 2018)“	Der Absatz wurde im Kapitel 9.1.2 eingefügt. Die Literatur wurde ergänzt.
DTG	Leitliniengruppe
Wir finden den Satz das „Ein Mental Health Professional soll obligat Teil der interdisziplinären Konferenz sein“ zu eng und verpflichtend formuliert. Dies wird sich in den meisten Zentren auch terminlich nicht immer umsetzen lassen und ist auch nicht für jeden Fall erforderlich. Unser Vorschlag wäre den Satz zu ändern in: „Bei Patienten mit psychosozialen Fragestellungen sollte ein Mental Health Professional Teil der interdisziplinären Konferenz sein“	Die Leitliniengruppe hat den Vorschlag eingehend diskutiert und teilweise umgesetzt. Eine Revision der Empfehlung 3.4 wurde mit starkem Konsens am 01.07.2022 erneut abgestimmt: „Ein „Mental Health Professional“ sollte obligatorisches Mitglied der interdisziplinären Transplantationskonferenz sein“.

	<p>Im Hintergrundtext wurde folgende Begründung ergänzt: „Die obligatorische Teilnahme eines MHP wird sich aus Sicht der DTG in den meisten Zentren auch terminlich nicht immer umsetzen lassen. Grundsätzlich sollte sie jedoch angestrebt werden, da die Entscheidungen für die Transplantation aller Organe bedeutsame psychosoziale Aspekte beinhalten. In den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Wartelistenführung für Leber- und Lungentransplantation ist ein MHP bereits stimmberechtigt und zwingend als Mitglied der Transplantationskonferenz vorgesehen.“</p>
<p>Die Themen Transplantationspflege und Transition sind durchaus wichtig, aber in der Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung“ aus unserer Sicht fehlplatziert.</p>	<p>Die Leitliniengruppe möchte beide Kapitel in der LL behalten und sieht sie hier richtig platziert. Die Pflege ist sehr nahe am Patienten und ein wesentlicher Bestandteil der psychosozialen Behandlung als Hinweisgeber für mögliche psychosoziale Probleme. Die Pflege ist ein wichtiger Ansprechpartner und Vermittler. Die Leitliniengruppe sieht eine Aufgabe der LL auch in einer Verbesserung der interdisziplinären Zusammenarbeit. Der Geltungsbereich der LL geht über MHP hinaus.</p> <p>Psychosoziale Themen spielen auch bei pädiatrischen Patient:innen und deren Familien eine Rolle und müssen von der pädiatrischen Versorgung in die Erwachsenenversorgung übergeben werden. Zudem stellt die Transitionsphase in der psychosozialen Versorgung oft eine besondere Herausforderung dar (z.B. Adhärenz).</p>
<p>Das Thema Adipositas ist aus unserer Sicht sehr wichtig, schneidet aber im Verhältnis zu dem mindestens genauso wichtigen Thema „Rauchen“ etwas zu prominent ab. Gerade bei Nikotin würden wir uns eine klarere Stellungnahme wünschen, zumal die Datenlage hier deutlicher ist als bei Adipositas.</p>	<p>Beide Risikofaktoren sind mit jeweils einem Statement und zwei Empfehlungen in der LL vertreten. Der Hintergrundtext bei Adipositas ist länger, hier entsteht vielleicht ein Ungleichgewicht. Wir haben bei Tabakkonsum noch weitere Studien im Hintergrundtext ergänzt. Das Risiko einer erhöhten Mortalität und Morbidität bei Adipositas und Tabakkonsum gilt allerdings für alle Organe.</p> <p>Die LL hat nicht zum Ziel Aussagen zur Wartelistenführung zu machen.</p>
<p>Generell fällt auf, dass viele Dinge allgemein formuliert sind, die aber zum Beispiel auf die Niere überhaupt nicht zutreffen (z.B. Intensivtherapie, Alkohol). Hier würden wir uns eine organspezifische Abgrenzung wünschen.</p>	<p>In den Hintergrundtexten wird auf die Bedeutung für die unterschiedlichen Organgruppen eingegangen, soweit die organspezifisch heterogene Datenlage dies ermöglicht. Es bestehen natürlich organspezifisch unterschiedliche Gewichtungen.</p>
DG Sucht	Leitliniengruppe
<p>Die Terminologie bzgl. der substanzbezogenen Störungen könnte besser an ICD-10 angepasst werden: statt problematischer, riskanter oder abhängiger</p>	<p>Empfehlung 5.15. wurde revidiert:</p>

Alkoholkonsum u.ä., eher schädlicher oder abhängiger Alkoholkonsum.	„Im Falle eines riskanten, schädlichen oder abhängigen Alkoholkonsums soll Transplantationspatient:innen eine leitlinien-gerechte Intervention angeboten werden.“
Statt „Bei Transplantationspatient:innen soll während des gesamten Transplantationsprozesses der Alkoholkonsum erfasst und dokumentiert werden“: „Bei Transplantationspatient:innen soll während des gesamten Transplantationsprozesses ein eventueller Alkoholkonsum erfasst und dokumentiert werden.“	Diese redaktionelle Änderung („ein eventueller“) wurde in den Empfehlungen 5.14. (Alkohol), 5.18.(Tabak), 5.20. (Cannabis) und 5.24 (Medikamente) umgesetzt.
Die Formulierungen zu den Vorgehensweisen bei einem Konsum von Tabak, Opiaten und Medikamenten unterscheiden sich – in einem Fall werden konkrete Maßnahmen empfohlen (Tabak), im anderen Fall wird auf eine leitliniengerechte Behandlung (Medikamente) verwiesen. Es wird angeregt, dies zu harmonisieren.	Die Empfehlung 5.19. wurde leicht modifiziert und das Wort „leitliniengerecht“ ergänzt. Wir erachten Tabak als besonders wichtig im Vergleich zu Medikamenten und Opiaten. Zudem werden in der Tabakleitlinie selbst spezielle Empfehlungen für Patient:innen mit einer Reihe von körperlichen Erkrankungen gegeben, die diese Formulierung („mit psychosozialer und medikamentöser Unterstützung“) benutzen.
ÖGPP	Leitliniengruppe
Die österreichischen Facharztbezeichnungen kommen in der Liste der einschlägigen Fachberufe nicht vor.	Die Definitionen für einen Mental Health Professional beziehen sich ausschließlich auf die ärztlichen und psychologischen Berufsgruppenbezeichnungen im deutschen Gesundheitssystem. Wir weisen nun in einer Fußnote darauf hin, dass die Berufsbezeichnungen für das österreichische u.a. Gesundheitssystem nicht gültig sind und für jedes Gesundheitssystem neu definiert werden müssen.

3. Verzeichnisse

3.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfragen 1-3).....	36
Abbildung 2: Flussdiagramm zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 4).....	36
Abbildung 3: Flussdiagramm zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfragen 5-6).....	37

3.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger:innen.....	5
Tabelle 2: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie	11
Tabelle 3: Evidenzgrad für Prognosestudien zur Beurteilung des Einflusses von Risikofaktoren	12
Tabelle 4: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen.....	14
Tabelle 5: Feststellung der Konsensusstärke	14
Tabelle 6: Änderungen nach Prüfung durch die Fachgesellschaften.....	16
Tabelle 7: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz.....	33
Tabelle 8: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 2 im Themenbereich Adhärenz	33
Tabelle 9: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 3 im Themenbereich Adhärenz.....	33
Tabelle 10: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 4 im Themenbereich Adhärenz.....	34
Tabelle 11: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 5 im Themenbereich Lebendspende	34
Tabelle 12: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 6 im Themenbereich Lebendspende	35
Tabelle 13: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Nierentransplantation	39
Tabelle 14: Evidenztabelle zu I zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Lebertransplantation	49
Tabelle 15: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Lungen-Transplantation	56
Tabelle 16: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Herz-Transplantation.....	64
Tabelle 17: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 2 für den Risikofaktor fehlende Adhärenz bei Patienten nach Nierentransplantation	72
Tabelle 18: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 2 für den Risikofaktor fehlende Adhärenz bei Patienten nach Lebertransplantation	77
Tabelle 19: Evidenztabelle für den Risikofaktor fehlende Adhärenz bei Patienten nach Lungen- oder Herztransplantation.....	79
Tabelle 20: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Rauchen bei Patienten nach Nierentransplantation	85
Tabelle 21: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Rauchen bei Patienten nach Lebertransplantation.....	91
Tabelle 22: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Rauchen bei Patienten nach Lungentransplantation	94
Tabelle 23: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Übergewicht bei Patienten nach Nierentransplantation	98
Tabelle 24: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Übergewicht bei Patienten mit Lebertransplantation	104

Tabelle 25: Evidenztabelle für die Risikofaktoren Über- und Untergewicht bei Patienten nach Lungentransplantation	108
Tabelle 26: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Übergewicht bei Patienten nach Herztransplantation.....	111
Tabelle 27: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Nierentransplantation	116
Tabelle 28: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Lebertransplantation	120
Tabelle 29: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Lungentransplantation.....	126
Tabelle 30: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Herztransplantation	131
Tabelle 31: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Nierentransplantation	136
Tabelle 32: Evidenztabelle für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Lebertransplantation	143
Tabelle 33: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Lungentransplantation	150
Tabelle 34: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Herztransplantation.....	158
Tabelle 35: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Nierentransplantation.....	164
Tabelle 36: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Lebertransplantation.....	174
Tabelle 37: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Lungentransplantation.....	182
Tabelle 38: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Herztransplantation	190
Tabelle 39: Evidenztabelle für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Nierentransplantation	196
Tabelle 40: Evidenztabelle für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Lebertransplantation	202
Tabelle 41: Evidenztabelle für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Lungentransplantation.....	207
Tabelle 42: Evidenztabelle für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Herztransplantation	213
Tabelle 43: Evidenztabelle für den Risikofaktor Erwartungen und Zufriedenheit bei Patienten nach Nierentransplantation	218
Tabelle 44: Evidenztabelle für den Risikofaktor Erwartungen und Zufriedenheit bei Patienten nach Lebertransplantation	222
Tabelle 45: Evidenztabelle für den Risikofaktor Erwartungen und Zufriedenheit bei Patienten nach Lungentransplantation	225
Tabelle 46: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Nierentransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien.....	232
Tabelle 47: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Nierentransplantation	233

Tabelle 48: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Lebertransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien	251
Tabelle 49: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Lebertransplantation.....	252
Tabelle 50: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Lungentransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien.....	263
Tabelle 51: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Lungentransplantation	263
Tabelle 52: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Herztransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien	266
Tabelle 53: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Herztransplantation	266
Tabelle 54: Evidenztabelle für langfristige Veränderungen nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 5)	271
Tabelle 55: Evidenztabelle für langfristige Veränderungen nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 5)	292
Tabelle 56: Evidenztabelle für soziodemographische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6).....	305
Tabelle 57: Evidenztabelle für psychosoziale Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6).....	314
Tabelle 58: Evidenztabelle für somatische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von somatischen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6).....	324
Tabelle 59: Evidenztabelle für Versorgungstechnische Risikofaktoren und Komplikationen als Risikofaktoren von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6).....	331
Tabelle 60: Evidenztabelle für soziodemographische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6).....	338
Tabelle 61 Evidenztabelle für psychosoziale Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6).....	347
Tabelle 62: Evidenztabelle für somatische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6).....	356
Tabelle 63 Evidenztabelle für versorgungstechnische Risikofaktoren / Komplikationen für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6)	364
Tabelle 64: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz	371
Tabelle 65: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 2 im Themenbereich Adhärenz	372
Tabelle 66: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 3 im Themenbereich Adhärenz	374
Tabelle 67: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 4 im Themenbereich Adhärenz	375

Tabelle 68: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 5 im Themenbereich Lebendspende.....	376
Tabelle 69: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 6 im Themenbereich Lebendspende.....	377
Tabelle 70: Suchstrategie in der Cochrane Library zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfragen 1-3).....	378
Tabelle 71: Suchstrategie in der Cochrane Library zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 4).....	379
Tabelle 72: Suchstrategie in der Cochrane Library zum Themenbereich Lebendspende (Schlüsselfrage 5).....	379
Tabelle 73: Suchstrategie in CINAHL zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 4).....	380
Tabelle 74: Suchstrategie in CINAHL zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 5-6)...	380

3.3. Abkürzungsverzeichnis

DAG SHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V.
AASLD	American Association for the study of Liver diseases
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V.
AKTX Pflege	Arbeitskreis Transplantationspflege e.V.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BDO	Bundesverband der Organtransplantierten e.V.
BMI	Body Mass Index
DAG	Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V.
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V.
GfTM	Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V.
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V.
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie e.V.
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V.
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V.
DGVM	Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation e.V.
DG-Sucht	Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V.

DAG SHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e.V.
DKPM	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V.
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.
DTG	Deutschen Transplantationsgesellschaft e.V
EASL	European Association for the Study of the Liver
EK	Expertenkonsens
EUCAT Nursing	Europäische Akademie für Pflegekräfte in der Transplantation
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LTX	Lebertransplantation
MHP	Mental Health Professional
NAKOS	Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation
ÖGPP	Österreichische Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
ÖGPPM	Österreichische Gesellschaft für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin
SAMS	Swiss Academy of Medical Science
SAMW	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

4. Anlagen

4.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung einschliesslich der Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung dargestellt. Bei geringen und moderaten Interessenskonflikten (Industriemittel) wurde in allen Fällen ein thematischer Bezug zur Leitlinie ausgeschlossen. Hohe Interessenskonflikte lagen nicht vor. Es wurden keine Konsequenzen bzgl. leitende Funktion oder Stimmrecht gezogen. Dies wurde nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt.

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
Dr. med. Özgür Albayrak	Nein	Nein	PIN	Nein	Danone	Nein	Mitglied: DGKJP	Keine
Prof. Dr. med. Wolfgang Albert	Nein	Nein	Steibein Hochschule Medizinische Psychologie	Nein	DZHK Uni Freiburg (Prof. Kugler, Pflegewissenschaften) Uni Marburg (Prof. Rief, Klinische Psychologie)	Nein	Mitglied: Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft, DGPT, BPM, EAPM, DGTHG Aus- und Weiterbildung am Ausbildungsinstitut der DPG (IPB Berlin), Institutsdirektor	Keine
Prof. Dr. med. Susanne Beckebaum	Biotest	Novartis	Intercept, Abbvie	(Biotest), (Intercept), Förderverein Allgemeine Innere, Uniklinik Bonn (Hepatology Textbook)	Quintiles, Parexel, Intercept, Abbvie	Nein	Mitglied: EBTM, DGVS, DTG, Gesellschaft für Gastroenterologie in NRW, DEGUM, Deutsche Leberstiftung, TTS, ESOT, Lebertransplantierte Deutschland e.V.	Moderat, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
PD Dr. phil. Angela Buchholz	Nein	Nein	KKH, Robert-Bosch Krankenhaus, mhplus, DVSG, BUSS, Paritätische Akademie LV NRW e.V.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DG-Sucht, DGPS, DTG	Keine

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
Prof. Dr. med. Markus Burgmer	Nein	Nein	Chiesi	Nein	BMBF (Outcome von Lebendnierenspendern) DFG (Fibromyalgie)	Nein	k.A.	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Prof. Dr. med. Martina de Zwaan	DFG (Fachkollegium Neurowissenschaft) Schweizerische Anorexia nervosa Stiftung (Gutachterin)	Novonordisk, Cheplapharm, Weight Watchers (kein Bezug zur Leitlinie)	Novonordisk, Novartis, Chiesi, Walter-Brendel-Kolleg zur Transplantationsmedizin, Diabetes.de, Bund Deutscher Internisten (BDI), AVVM, IPAW, DGPPN, IfB Hamburg, AIM, Streamed up GmbH, TUM München, FomF GmbH, med update GmbH, Kompetenznetz Adipositas e.V.	Thieme Springer Elsevier Hogrefe, Beltz, Schattauer (Essstörungen, Adipositas)	BMBF Innovationsfonds Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Transplantationszentrum MHH	Nein	Mitglied: DGVM, DGESS, DKPM, DGPM, DTG, DAG Präsidentin der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) 2019-2021 Sprecherin der AG Psychologie/Psychosomatik der DTG	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Prof. Dr. Frank Dörje	Nein	Lilly, Boehringer, Pfizer, Sandoz (kein Bezug zur Leitlinie)	Braun Melsungen, Lilly, Sanofi	Nein	Nein	Nein	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (Mitglied des Präsidiums)	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Prof. Dr. med. Yesim Erim	Nein	Lindauer Psychotherapiewochen	verschiedene	verschiedene	Klinische Studien: Reduct und FRIAA (BMBF) Universität FAU		Mitglied: DGPM, DKPM, DTG, DKG, Gesellschaft für türkischsprachige Psychotherapie und psychosoziale Beratung, Berufsverband der Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie	Keine
PD Dr. med. Daniela Eser-Valeri	Nein	Nein	Falk Foundation, Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGPPN (Mandatsträgerin S2LL Lebertransplantation), DTG	Keine

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
			Bayrische Landesärztekammer					
PD Dr. med. Christian Fazekas	Nein	Nein	Nein	Nein	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz	Nein	Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin (ÖGPPM)	Keine
PD Dr. med. Alexander Glahn	Sachverständiger Gutachter für Gerichte im Rahmen der Tätigkeit an der MHH Oberberkliniken GmbH	Nein	Ärztekammer Niedersachsen	Nein	Hetzler Stiftung	Nein	Mitglied: DGPPN, AGNP, Marburger Bund	Keine
Prof. Dr.med. Jan Gummert	BÄK STÄKO Transplant (Federführender der AG Herz, ab 2017) Herzstiftung Vorstand (ab 2014) Bayer Studienberatung	Medtronic Advisory Board (2018 – 2022) Berlin Heart Advisory Board (2018 – 2022)	Aesculap, Medtronic-Cyto-Sorb, Edwards, Abbott, Orion	Nein	Abbott Medical GmbH, Deutsches Herzzentrum Berlin, Medtronic, ZKS Köln, Boston Scientific, CTC North GmbH & Co. KG, CERC Europe, IPPMed, Weill Medical College of Cornell University, JenaValve Technology Inc., Institut für Herzinfarktforschung, Neovasc, SSS International Clinical Research GmbH, Medtronic, Technische Universität Dresden, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, LivaNova, AstraZeneca GmbH, Uniklinik Köln, Universtätsklinikum	Nein	DGTHG, DTG, DGK, ISHLT, ISMICS, ESC, EACTS, Deutsche Herzstiftung, Selbsthilfe Organtransplantierter NRW, STäKo Tx der BÄK, IQTIG Fachgruppe, ETHAC	Moderat, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
					Jena, Edwards Lifesciences			
Luisa Huwe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied und stellvertretende Regionalgruppenleiterin Niedersachsen: Bundesverband der Organtransplantierten e.V.	Keine
Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer	Nein	Daiichi Sankyo, Roche, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Hexal, BMS, BD (kein Themenbezug zur Leitlinie)	Medac, Braun, Riemser	Tesaro	Stabilitätsstudie Zytostatika	Nein	Mitglied: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, American Society of Health System Pharmacy, Ausschuss für Verschreibungspflicht beim BfArM, Ausschuss Mikrobiologie beim Europäischen Arzneibuch	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Dr. phil. Sylvia Kröncke	Nein	SOLKID-GNR	Universitätsklinikum Heidelberg	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DTG, DGMP, Bundesverband der Organtransplantierten e.V., Lebertransplantierte Deutschland e.V.	Keine
Prof. Dr. phil. Hans-Werner Künsebeck	Auditor ET/BÄK	SOLKID-GNR-Studie	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DTG, DKPM, DGPs	Keine
Dr. Marietta Lieb	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.	Keine
Lara Marks	Hexal Chiesi	Nein	Astellas Pharma GmbH Krankenpflegeschule des Universitätsklinikums Köln	Dialyse aktuell, Diatra	Nein	Nein	Mitglied: AKTX Pflege e.V., AfnP, Das zweite Leben – Nierenlebenspende, FnP, DKG	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
Prof. Dr. med. Silvio Nadalin	Nein	Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DTG, ESOT, TTS	Moderat, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
PD Dr. med. Mariel Nöhre	Nein	Nein	Novartis, KfH, DIAKOVERE Friederikenstift	Nein	Innovationsfonds Deutsche Gesellschaft für Lungenforschung (DZL) Transplantationszentrum MHH	Nein	Mitglied: DGVM, DKPM, DGPM, DAG, DTG	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Prof. Dr. rer. medic. Christina Papachristou	Nein	SOLKID	Nein	EPAT-Tool (ELPAT, ESOT)	ELKE, Aristotle University of Thessaloniki	Nein	Mitglied: DTG, ELPAT/ESOT, SOLKID	Keine
Prof. Dr. med. Lars Pape	Nein	Novartis, Alexion, Chiesi	Chiesi/Orphan	Nein	Novartis, Chiesi	Nein	Mitglied: DGfTM (Vorstand), DGPN, IPTA, ESPN	Moderat, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Marei Pohl	Nein	Nein	UKE Hamburg: Hamburg Heart Days 09/2021	Diatra Dialyse aktuell	Nein	Nein	AKTX Pflege e.V. (1. Vorsitzende) Pulslos leben	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Prof. Dr. med. Mario Schiffer	Sandoz	Chiesi, Sandoz, Novartis	Aey Congresses GmbH, Eurome... Astellas Pharma	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DTG	Moderat, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Prof. Dr. phil. Heike Spaderna	GBA Ethikrat Bistum Trier	DGUV	European Transplant Sport Week European Society for Organ Transplantation	Nein	DFG Land RLP, Forschungskolleg	Nein	Mitglied: DGPs, DGMP, DTG, ISHLT, DGVM	Keine

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
			Niederlandse Transplantatie Vereniging Fndation de Luxembourg ISHLT Bad Krozinger Herz-Kreislauf-Tage Universität Erlangen: Lehrstuhlkolloquium Gesundheitspsychologie					
Prof. Dr. med. Barbara Suwelack	Nein	Neovii, Takeda, Hansa, Novartis, Biotest	WWU	SOLKID Studiengruppe	BMBF SOLKID Register	Nein	Mitglied: DTG, DGfN, DGIM, ESOT	Moderat, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
Dipl. Soz.-Päd. Burkhard Tapp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BDO (PR und ÖA), Kompetenz-Netzwerk Transplant-Psychologie, DTG (Psychologie/Psychosomatik)	Keine
Dr. med. Per Teigelack	LVR-Klinik Essen	Nein	Polizeischule Neuss	Nein	MEPP-Studie	Nein	Mitglied: DKPM	Keine
Dr. phil. Katharina Tigges-Limmer	Nein	Hexal AG (vor 2019)	Vorträge bei verschiedenen Kooperationspartnern	Nein	GBA	Nein	Mitglied: DTG, DGTHG, DGMP, DDG	Gering, jedoch kein thematischer Bezug zur Leitlinie
PD Dr. Susanne Unverzagt	Universitätsmedizin der Universität Mainz Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie	Nein	Universität Leipzig AWMF-Leitlinienberaterin	Nein	Nein	Nein	Deutsche Gesellschaft für evidenzbasierte Medizin, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, European General Practice Research Network	Keine

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
	<p>Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)</p> <p>Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM)</p> <p>Universitätsklinikum Erlangen, Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</p> <p>MHH Hannover, Klinik für Pneumologie</p> <p>Martha-Maria Krankenhaus Halle-Dölau gGmbH</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V.</p> <p>Universität Dresden, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p>							

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie Einstufung bzgl. der Relevanz
	DontBePatient Intelligence GmbH, Brienner Straße7, 80333 München							
PD Dr. med. Frank Vitinius	Nein	Nein	Klinikum Nürnberg, Deutsch Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Bremer Krebsgesellschaft, Aachener Psychotherapietag, APP Köln, AIM Hannover, Uniklinik Köln	Nein	DFG, DKH, EDCP-BRCA-Studie, Innovationsfonds, BMBF	Nein	Mitglied: DKPM, DTG, EAPM, EACH, PSO AIM Hannover, APP Köln	Keine
PD Dr. med. Benjamin Vyssoki	Nein	Nein	Germania, AOP Pharma (kein Themenbezug zur Leitlinie)	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÖGPP	Keine
Dr. med. Jolana Wagner Skacel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÖGPP	Keine
Prof. Dr. rer. nat. Tanja Zimmermann	Nein	BRCA Netzwerk (Brustkrebs), Celgene (kein Themenbezug zur Leitlinie)	Takeda, Merck, Jazz, BMS, Bristol, Klarigo, Merck, NCO (kein Themenbezug zur Leitlinie)	Thieme Springer	DKG, Rotary Club Verden	Nein	Mitglied: DGPs, DGVM, DKG, PSO, Psychotherapeutenkammer Niedersachsen Vorstandsmitglied AG Psychoonkologie der DKH	Keine

4.2. Schlüsselfragen

4.2.1. Adhärenz

Schlüsselfrage 1: Kann eine psychosoziale Intervention die Adhärenz und/oder die Lebensqualität und/oder die Prognose bei Patienten nach Organtransplantation verbessern?

Tabelle 7: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz

Patienten	Patienten vor oder nach Organtransplantation, Subgruppenanalysen für Niere, Leber, Herz, Lunge, Dünndarm, Pankreas, Multiorgan-Transplantation)
Intervention	psychosoziale Intervention mit dem Ziel, die Adhärenz zu verbessern
Outcome	Adhärenz (Immunsuppressiva-Einnahme, wahrgenommene Termine, Lebensstilmodifikationen) Prognose (Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust, Tod), Lebensqualität
Studiendesign	Systematische Übersichten, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), falls < 3 RCTs existieren vergleichende Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien

Schlüsselfrage 2: Stellt Nichtadhärenz einen Risikofaktor für die Prognose von Patienten nach Organtransplantation dar?

Tabelle 8: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 2 im Themenbereich Adhärenz

Patienten	Patienten nach Organtransplantation, Subgruppenanalysen für Niere, Leber, Herz, Lunge, Dünndarm, Pankreas, Multiorgan-Transplantation
Intervention	Geringe / fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva (gemessen mittels Selbstbeurteilung, Fremdbeurteilung, Immunsuppressiva-Spiegel(variabilität) und/oder elektronischen Medikamentenboxen) Wahrgenommene Termine (follow-up visits / appointments; appointment keeping) Lebensstilmodifikationen (physical activity, sun protection, diet recommendations, limiting alcohol use, smoking abstinence, follow-up visits / appointments; appointment keeping, weight control, Spirometry use (nach Lungen-Transplantation)
Outcome	Prognose: Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust, Tod
Studiendesign	Systematische Übersichten, vergleichende Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studie (oder Querschnittsstudie mit Fall-Kontroll-Auswertung)

Schlüsselfrage 3: Welche Risikofaktoren für Nichtadhärenz und/oder eine schlechte Prognose und/oder eine reduzierte Lebensqualität existieren nach der Transplantation?

Tabelle 9: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 3 im Themenbereich Adhärenz

Patienten	Patienten vor oder nach Organtransplantation, Subgruppenanalysen für Niere, Leber, Herz, Lunge, Dünndarm, Pankreas, Multiorgan-Transplantation
------------------	---

Intervention	Patienten mit Risikofaktoren : nonadherence before transplantation; level of adherence Rauchen Übergewicht Depression / Angst Bildung und kognitive Beeinträchtigungen Soziale Unterstützung Sozio-ökonomischer Status Erwartungen / Optimismus
Outcome	Adhärenz (Immunsuppressiva-Einnahme, wahrgenommene Termine, Lebensstilmodifikationen) Prognose (Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust, Tod), Lebensqualität
Studiendesign	Systematische Übersichten, vergleichende Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studie (oder Querschnittsstudie mit Fall-Kontroll-Auswertung)

Schlüsselfrage 4: Stellen Übergewicht und Adipositas, der BMI sowie BMI- und Gewichtsveränderungen einen Risikofaktor für die Prognose (Lebensqualität, Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust oder Tod) oder die Adhärenz von Patienten vor oder nach Organtransplantation dar?

Tabelle 10: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 4 im Themenbereich Adhärenz

Patienten	Patienten vor oder nach Organtransplantation, Subgruppenanalysen für Niere, Leber, Herz, Lunge, Dünndarm, Pankreas, Multiorgan-Transplantation
Exposition	Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen
Outcome	Prognose (Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust, Tod), Lebensqualität Adhärenz (Immunsuppressiva-Einnahme, wahrgenommene Termine, Lebensstilmodifikationen)
Studiendesign	Systematische Übersichten

Das Thema wurde im Vergleich zum Evidenzbericht aus dem Februar 2019 um die Risikofaktoren Adipositas, BMI, BMI- und Gewichtsveränderungen erweitert und aktualisiert.

4.2.2. Lebendspende

Schlüsselfrage 5: Kann eine Lebendspende psychosoziale Endpunkte der Spender langfristig beeinflussen?

Tabelle 11: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 5 im Themenbereich Lebendspende

Patienten	Lebendspender der Niere oder Leber
Intervention	Lebendspende von Niere oder Leber (Subgruppen)
Comparison	Lebendspender vor Organtransplantation Normalbevölkerung / gesunde Vergleichsgruppe Potentielle Spender Zeitraum: mindestens 6 Monate nach der Spende

Outcome	Psychosoziale Endpunkte: Fatigue, psychische Komorbidität, Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit, Distress, Symptombelastung (z.B. Gießener Beschwerdebogen, PHQ-15), soziale Folgen mindestens 6 Monate nach Spende
Studiendesign	Systematische Übersichten oder vergleichende prospektive Kohortenstudien mit einer Fallzahl von mindestens 50 Lebendspendern, von denen Informationen in die Ergebnisse eingingen

Schlüsselfrage 6: Welche Risikofaktoren existieren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten bei Lebendspendern?

Tabelle 12: PICO-Kriterien für Schlüsselfrage 6 im Themenbereich Lebendspende

Patienten	Lebendspender der Niere oder Leber
Intervention	Spender mit sozio-demographischen, psychosozialen, somatischen oder versorgungstechnischen Risikofaktoren, Komplikationen beim Spender oder Empfänger
Comparison	Spender ohne Risikofaktoren oder mit einer geringeren Ausprägung
Outcome	Psychosoziale Endpunkte: Fatigue, psychische Komorbidität, Lebensqualität, Depressivität, Ängstlichkeit, Distress, Symptombelastung (z.B. Gießener Beschwerdebogen, PHQ-15), soziale Folgen mindestens 6 Monate nach Spende
Studiendesign	Systematische Übersichten oder vergleichende prospektive Kohortenstudien mit einer Fallzahl von mindestens 50 Lebendspendern, von denen Informationen in die Ergebnisse eingingen

4.3. Studienselektion

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Themenbereich Adhärenz (Schlüssel Fragen 1-3)

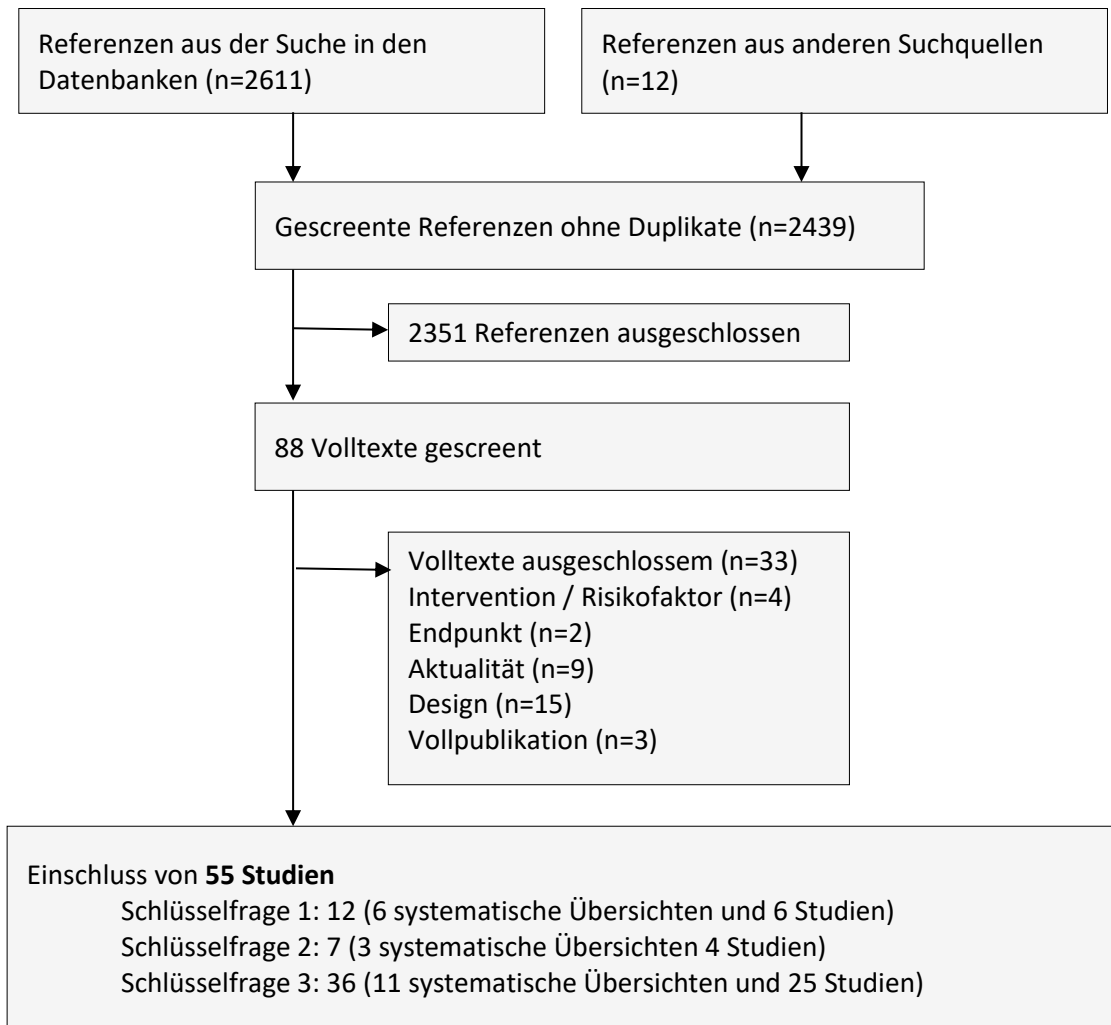


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Themenbereich Adhärenz (Schlüssel Frage 4)

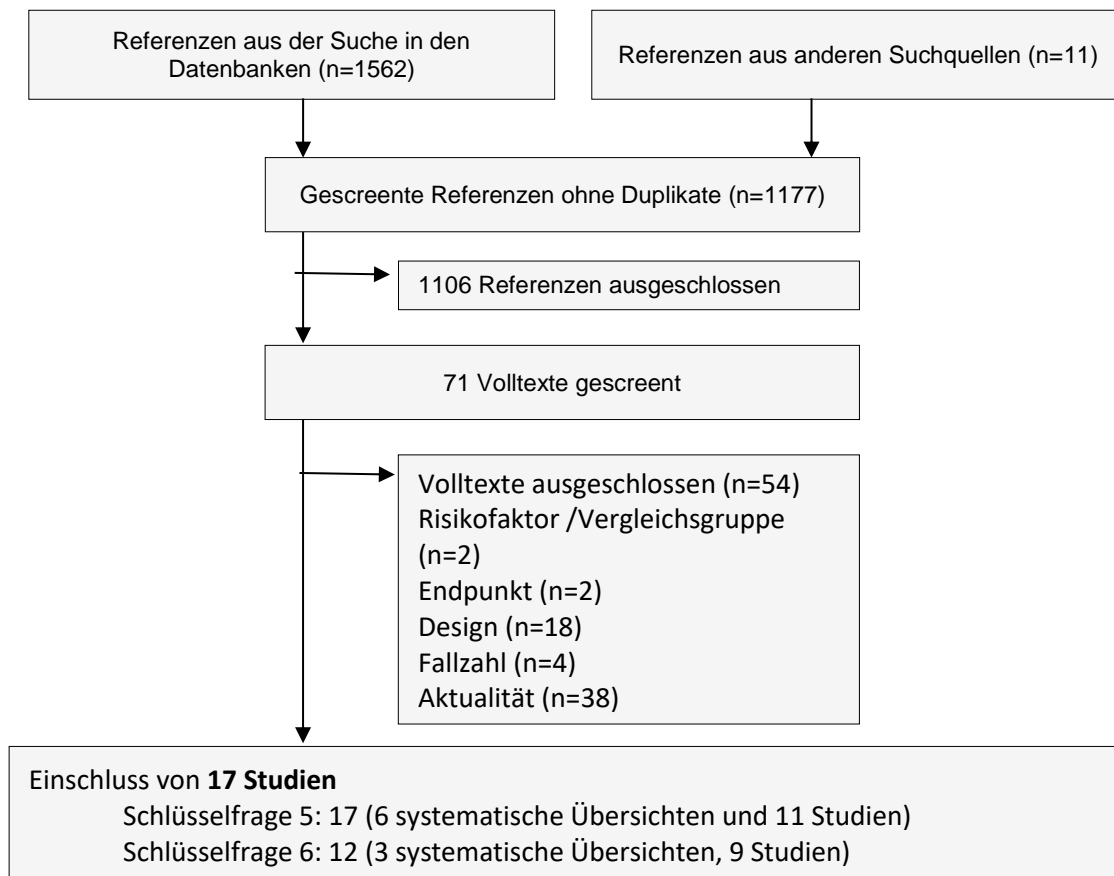


Abbildung 3: Flussdiagramm zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfragen 5-6)

4.4. Evidenztabellen

4.4.1. Adhärenz

Schlüsselfrage 1: Kann eine psychosoziale Intervention die Adhärenz und/oder die Lebensqualität und/oder die Prognose bei Patienten nach Organtransplantation verbessern?

Patienten nach Nierentransplantation

Die Evidenztafel (Tabelle 13) beschreibt Ergebnisse aus 4 systematischen Übersichten (De Bleser 2009, Low 2015, Wu 2016, Zhu 2017) und 2 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (Breu-Dejean 2016, Foster 2018), welche nach Ende der Suche in der aktuellsten systematischen Übersicht (Zhu 2017) publiziert wurden. De Bleser 2009 schließt Patienten nach Organtransplantation der Niere, Leber und Herz/Lunge ein, es werden die Ergebnisse aus 7 Studien, welche Patienten nach Nierentransplantation untersuchen, dargestellt. Beide RCT schlossen Patienten nach Nierentransplantation ein. 2 systematische Übersichten (De Bleser 2009, Zhu 2017) und 1 Studie (Foster 2018) schlossen Kinder und Heranwachsende ein.

3 systematische Übersichten (De Bleser 2009, Low 2015, Zhu 2017) untersuchen die Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva und berichten ausschließlich Ergebnisse zur Adhärenz. In 1 systematischen Übersicht werden die Ergebnisse der Einzelstudien zusammengefasst (Zhu 2017). 1 Studie (Breu-Dejean 2016) berichtet neben der Adhärenz auch Ergebnisse zur Prognose der Patienten, während Foster 2018 ausschließlich Ergebnisse zur Adhärenz berichtet. Die Übersichtsarbeit von Wu 2016 berichtet Ergebnisse zur Wirksamkeit von Schulungen von Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz und berichtet (soweit vorhanden) Ergebnisse zur Hautpigmentierung und Hautschäden ohne Differenzierung in Abhängigkeit vom transplantierten Organ.

Damit liegt für die Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Evidenz des Evidenzgrades 1 vor. In einigen Studien konnte die Wirksamkeit der Interventionen nachgewiesen werden. Zu klinischen Endpunkten zu Sonnenschutzmaßnahmen liegt Evidenz des Evidenzgrades 1 vor, die Abstufung basiert auf der hohen Heterogenität der Einzelstudien und den fehlenden Ergebnissen. Auch für diese Endpunkte konnte die Wirksamkeit einiger Interventionen nachgewiesen werden. Ergebnisse zu klinischen Endpunkten (Überleben, Überleben des Transplantats, Nebenwirkungen) basiert auf den Ergebnissen von 2 RCT mit insgesamt 279 Patienten nach Nierentransplantation und wurde mit dem Evidenzgrad 2 bewertet. In einer Studie (Breu-Dejean 2016) wurde ein Nachteil für Patienten der Interventionsgruppe nachgewiesen, da weniger Patienten nach 10 Jahren ein funktionsfähiges Transplantat besaßen.

Tabelle 13: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
De Bleser 2009 (33) Suche bis August 2008	Systematische Übersicht Welche adhärenz- fördernden Interventionen verbessern die Adhärenz nach Organ-Tx?	Studien, welche Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz zu Immunsuppressiva bei Kindern und Erwachsenen untersuchen und Medikamentenadhärenz erfassen N=12 (5 RCT, 3 quasi-RCT, 2 ohne Vergleichsgruppe) Einschluss von Patienten nach Nieren-Tx (N=7): Beck 1980, Dejean 2004 (RCT), Hardstaff 2003 (RCT), De Geest 2006 (RCT), Fennell 1994, Crisholm 2001 Bei Erwachsenen (N=8) und Kindern (N=4) n=18-110 Studienqualität: Kleine Studiengrößen (geringe Power) Schwach (N=1), Moderat (N=9), Hoch (N=2)	Klassifizierung auf Patientenlevel: Educational / cognitive Counselling / behavioural Psychological affective Klassifizierung auf Interventionenlevel: Patient level interventions Interventions at the micro level or interpersonal level (patient-provider- interactions) Interventions at the meso level (related to characteristics of the treatment center) Interventions at the macro level (focusing at the healthcare system or society) Combinations of different levels	Adhärenz: Gemessen über verschiedene Operationalisierun- gen: Messung über Tablettenzählung und Blutkonzentration der Immun- suppressiva (N=4), Elektronisches Monitoring (N=3), Festlegung von Schwellen-Werten für Adhärenz (z.B. >80 % oder >98 %) Unklar bleibt die Adhärenz zu Baseline	Signifikante Ergebnisse in 5 Studien Educational/cognitive interventions (N=3)*: Beck 1980 (Kinder): keine signifikanten Unterschiede für Adhärenz, aber im Wissen Dejean 2004 (RCT): signifikante Verbesserung der Adhärenz am Ende der Intervention und über 3 Monate Behavioural Interventions (N=1): Hardstaff 2003 (RCT): Verbesserung bei 26 vs. 20% Kein Unterschied: 8 vs. 40% Verschlechterung: 39 vs. 40% bei 1. Nachbeobachtung Psychological affective (N=0) Gemischte Interventionen (N=5)*: De Geest 2006 (RCT): Adhärenz war nach 3 Monaten in der Interventionsgruppe signifikant besser, kein Unterschied zwischen Gruppen nach 6 Monaten Fennell 1994 (Kinder): verbesserte Adhärenz zu Azathioprin (67 vs. 33%) und Prednison (56 vs. 35%) (p>0,05)	1 -- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
			Vs. Kontrolle (ohne klare Definition in den Studien)		<p>Chrisholm 2001 (RCT): verbesserte Adhärenz nach 1 Jahr, längere Adhärenz, verbesserte Blutlevel in Interventionsgruppe nach 1 Jahr</p> <p>Multilevel-Interventionen (N=8): Micro-level (N=1): Beck 1980 (Kinder): Kinder, die nicht von Eltern unterstützt wurden, wiesen geringere Adhärenz auf</p> <p>Meso-level (N=5)*: Dejean 2004 (RCT): Ergebnisse oben oben</p> <p>Macro-level (N=1): Chrisholm 2000: keine signifikanten Unterschiede über 1 Jahr, gute Adhärenz über 10 Monate, danach Nichtadhärenz unabhängig von Kosten der Medikamente</p> <p>*Ergebnisse extrahiert für Nierentransplantation</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Based on the results from our systematic review, it appears that a combination of interventions, combining strategies at the patient, healthcare provider, setting and system level may be effective in the long term. A team approach for the chronic disease management of Tx patients is therefore recommended.“ „No single intervention proved to be superior at increasing medication-adherence but it does appear that a combination of interventions may be effective in the long term. Results also point towards extending the duration or the ‘dosage’ of intervention to reach enduring adherence and positively affect outcomes..“</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit größeren Einschränkungen der Qualität (keine Informationen zur Anzahl der screenenden Autoren, keine Angabe von quantifizierbaren Ergebnissen, keine Metaanalysen, keine zusammenfassende Betrachtung und Untersuchung der Ursachen der Heterogenität), beschreibt Interventionen und Ergebnisse aus 12 Interventionsstudien (5 RCT, 3 quasi-RCT, 4 nichtkontrollierte Studien) mit geringen Einschränkungen der Qualität, eingeschränkte Übertragbarkeit da 7/12 (58%) Studien Patienten mit Nierentransplantation einbezogen (nur diese Ergebnisse wurden hier extrahiert), Suche ist nicht mehr aktuell</p>						
Breu-Dejean 2016 (34) 2002-2003, Frankreich	RCT Kann eine frühe psychoedukative Intervention nach Nieren-Tx das 10-Jahres Überleben des transplantierten Organs verbessern?	Stabile transplantierte Patienten >18 Jahre innerhalb von 5 Jahren nach Nieren-Tx in der ambulanten Betreuung ohne kognitive oder Verhaltensauffälligkeiten N=110 Alter: 48,8 ±12,3 Jahre Zeit mit Transplantat: 25,2±21,1 Monate Männer: 57,2 % Anzahl der Nierentransplantate (1/2/3): 89,1 / 6,4 / 4,5 % Anzahl der Abstoßungsepisoden (0/1/2): 72,7 / 24,6 / 2,7 % Lebendspende durch Verwandte: 3,6 % Paarbeziehung / Single: 69,1 / 30,9 % High school / Universität: 27,3 %	<u>Psychoedukative Intervention in Gruppen von 10 Patienten über 8 Wochen (jeweils 2 h) durch ein multidisziplinäres Team (1 Arzt, 1 Psychologe, 2 Krankenschwestern, 1 Kinesiotherapeut, 1 Ernährungsberater, 1 Sozialarbeiter)</u> Patienten erhielten Informationen zur Erkrankung, um Kompetenz für ein normales tägliches Leben zu erwerben (n=55) vs. Standardbetreuung (n=55)	Primär: Adhärenz Nach 10 Jahren: Überleben des Transplantats (Ereignis: Transplantatverlus t oder Tod mit nichtarbeitendem Transplantat)	Adhärenz 3 Monate nach Abschluss der 8-wöchigen Intervention: 74,5 vs. 47,3% Überleben des Transplantats nach 2 und 5 Jahren: 98,2% und 94,6% ohne Unterschiede zwischen den Gruppen Nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit: Arbeitendes Transplantat: 69,1 vs. 87,3 % (p=0,02), in Überlebenszeitanalyse: p=0,06 Verstorben: 12, 7 vs. 9,1 % (p=0,35) Tod mit funktionierenden Transplantat: 8,2 vs. 3,6 % (p=0,13) Ausgefallenes Transplantat: 7.3 vs. 4,5 % (p=0,37) Lebensdauer des Transplantats: 3481±894 vs. 3642±717 Tage (p=0,97) Prognostische Faktoren: Diabetes: HR: 3,89; 95 %-KI 1,31; 11,54 (univariate Analyse), kein	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
					signifikanter prognostischer Faktor in multivariater Analyse)	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „This randomized controlled trial, which evaluated whether adherence was increased after psychoeducational intervention in de novo kidney transplant recipients, did not show a benefit in terms of allocraft survival at 10 years, possibly due to (1) the range of factors that contribute to long-term attrition rate of the kidney allocraft and (2) the need for iterative educational sessions to maintain patient awareness and interest..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: RCT mit sehr langer (10 Jahre) Nachbeobachtungszeit aller Patienten, Endpunkt war nicht primär geplant, keine Informationen zur Erzeugung / Zuweisung der Zufallsfolge (Veröffentlichung als Doktorarbeit in franz. Sprache 2005), Verblindung der Patienten und Behandler war nicht möglich, kleine Fallzahl (nicht für untersuchten Endpunkt gepowert)</p>						
Foster 2018 (35) Kanada / USA 02/2012 bis 05/2016	RCT Wirksamkeit einer neuen Multi-komponenten adhärenzfördernden Intervention zur Verbesserung der Medikamenten-adhärenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen nach Nieren-Tx	Patienten ≥ 3 Monate nach Nierentransplantation, 11-24 Jahre mit funktionierendem Transplantat Alter: 15,8 (IQR:13,3-17,5) vs.15,5 (IQR: 13,2-17,4) Jahre 61 vs. 57% Männer Zeit nach Transplantat: 3,0 (IQR 0,8-7,2) vs. 3,7 (0,7-7,9) Erstes Transplantat: 81% / 74% Lebensspender: 58% / 46% RCT: 277 geeignete Patienten, 172 eingeschlossen, n=169 randomisiert	Elektronische Messung der Adhärenz in einer 3-Monats-Run-In Phase Multikomponenten-Intervention (TAKE-IT) (n=81): Wahl von SMS, e-mail und/oder visuelle Remindern + Treffen mit einem Coach alle 3 Monate, Diskussion der Adhärenzdaten der letzten 3 Monate+“Action-Solving“ zur Identifikation für den Patienten relevanter Barrieren	Medikamenteneinnahme (Anteil der verschriebenen Tabletten) Zeitadhärenz (Anteil der zur richtigen Zeit eingenommenen Tabletten = 1h zu früh bis 2 Stunden zu spät) Messung von Adhärenz über elektronische Tablettenschachte In	Vor Intervention: Tage mit 100% Adhärenz: 75 vs. 73% Tage mit 100% Zeit-Adhärenz: 67 vs. 65% Nach Intervention: Tage mit 100% Adhärenz: ITT: OR: 1,66 (95 %-KI 1,15; 2,39), p=0,006 As-treated: OR: 1,70 (95 %-KI 1,18; 2,45); p=0,004 Tage mit 100% Zeit-Adhärenz: ITT: OR: 1,74 (95 %-KI: 1,21; 2,50); p=0,003 As-treated: 1,78 (95 %-KI 1,24; 2,55) Alle mit Vorteil für Intervention, Sensitivitätsanalysen mit Nachberechnung fehlender Werte bestätigen Ergebnis	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		76 / 81 (94%) vs. 88/88 in ITT Analyse eingeschlossen 72 / 81 vs. 92/88 in As-treated Analysen eingeschlossen	Vs. Kontrolle: Treffen mit Coach mit unspezifischer Unterstützung		Transplantatausfall: 0 vs. 0 Akute Abstoßungsreaktion -Rate / 100 Patientenmonate: 1,69 vs. 1,06 (p=0,3) Nebenwirkungen: 12,7 vs. 12,9 (p=0,9) Kosten: Betreuung von 60 jungen Patienten erfordert Zeitbedarf von 150 Stunden / Jahr	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The multicomponent TAKE-IT intervention resulted in significantly better medication adherence than the control condition. Better medication adherence may result in improved graft outcomes, but this will need to be demonstrated in larger studies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: RCT guter Qualität, Sensitivitätsanalysen zeigten keinen Einfluss der 5 Patienten (6%) der Interventionsgruppe, welche Teilnahme aufgrund des Zeitbedarfs ablehnen unterpower für Prognose, unklar bleibt, welche Komponente der Intervention am wirksamsten war, Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ist abhängig von Akzeptanz der elektronischen Tablettenschachteln, evtl. nahmen mehr motivierte Patienten an Studie teil</p>						
Low 2015 (36) Suche bis 11 / 2013	Systematische Übersicht Können Interventionen die Adhärenz zu Immunsuppressiva von erwachsenen Patienten nach	Suche in 8 Datenbanken nach englisch publizierten Primärstudien ohne Beschränkung des Studiendesigns (ohne Fallberichte) mit erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation und Immunsuppressiva, Interventionen zur	Interventionen mit dem Ziel die Adhärenz zu Immunsuppressiva zu verbessern: Educational / cognitive (Information zur Transplantation)	Primär: Adhärenz Messung über Tablettenzählung (N=1), elektronische Monitoringgeräte (N=6), Verschreibungen (N=6), Labortests (N=3)	Ergebnisse aus RCTs: 3 von 4 Studien mit unidimensionalen Interventionen mit dem Ziel der Verhaltensänderung zeigten keinen signifikanten Effekt (Elektronisches Monitoring, Feedback zu adhärentem Verhalten, Vereinfachung des Medikamentenregimes), 1 Studie	1-- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
	Nieren-Tx verbessern?	<p>Verbesserung der Adhärenz, die Ergebnisse zur Adhärenz berichten</p> <p>Einschluss von 12 Studien (8 RCT, 2 retrospektive Kohortenstudien, 2 Studien ohne Vergleichsgruppen) n=5-519 Patienten nach Nierentransplantation mittleres Alter: 42,4-52,1 Jahre i.d.R. mehr Männer (45-83%)</p> <p>Studienqualität (CONSORT, TREND Statement): RCTs: Mittel: 52,7% (16-80,5%) aufgrund fehlender Angaben zur Randomisierung, fehlende Verblindung der Studienteilnehmer und Koordinatoren Keine RCTs: Mittel: 60,7% (43,5-73,9 %)</p>	<p>Counselling /behavioural (Ziel: optimale Einnahme) Psychologic / affective (soziale Unterstützung) Finanzielle Unterstützung Implementierungsdauer ≥ 3 Monate (Ausnahme: 1 Studie mit Beratungsgespräch mit einer Krankenschwester)</p> <p>vs. Kontrollgruppen</p>	<p>Mit Schwellenwerte von 80 % (N=3), 85% (N=2) und N=98% (N=1)</p> <p><u>Sekundär:</u> klinische Surrogatparameter für Adhärenz (Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, Management von Komorbiditäten)</p>	<p>(28-Tages Medikamentenschachtel, personalisiertes Erinnerungssystem, Gerät zur Blutdruckselbstkontrolle) verbesserte Adhärenz über 3 Monate (>85 % vs. <60 %) 3 von 4 individualisierten multidimensionalen Interventionen (z.B. Vereinbarung zur Verhaltensänderung, Plan zur Verbesserung des Selbstmanagements, Beratungsgespräch) führten zur Adhärenzverbesserung (88-96,1% vs. 77-81,6%), 1 Pilotstudie zeigte nichtsignifikanten Trend Ergebnisse aus non-RCTs: Finanzielle Anreize allein verbessern nicht die Adhärenz der Patienten (2 Studien) Programme von Pharmazeuten führten in 1 von 2 Studien zu geringeren Kosten, weitere Endpunkte (Krankenhauseinweisungen, Länge des Aufenthaltes, Nutzung des Gesundheitswesens) zeigten keine signifikanten Unterschiede</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The findings of this review suggest an intervention targeting behavioral risk factors or a combination of behavioural, educational and emotional changes is effective in enhancing medication adherence. Effectiveness of an intervention may be further enhanced if patients are encouraged to participate in the development process.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 8 RCT, 2 retrospektiven Studien und 2 nicht-vergleichenden Studien mit moderaten Einschränkungen der Qualität (keine Metaanalysen aufgrund der hohen Heterogenität, Beschreibung der Effekte ohne Effektschätzer)</p>						
Wu 2016 (37) 01/ 1995-03/2016	Systematische Übersicht Wirksamkeit von Schulungen von Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz	Suche in 4 elektronischen Datenbanken nach englischsprachigen kontrollierten Originalstudien von Schulungsstrategien bei transplantierten Patienten, welche Risiko von Hautkrebs anhand der Sonnenexposition oder Sonnenschutzverhalten untersuchen N=7 (5 RCT, 2 Vorher-Nachher-Studien) n=100-202 Teilnehmer Nachbeobachtungszeiten: direkt bis 10 Monate nach der Schulung Studienqualität: moderat (RCT), Nachbeobachtungsraten: 71-100 %, bei Vorher-	Schulungsstrategien enthielten 1 mobile App, 1 kulturell sensitives Arbeitsbuch, 2 Videos, 1 traditionelle schriftliche oder mündliche Schulung bei einem ambulanten Besuch + Reminder (N=3) über Mailbotschaften, Anrufe, email oder SMS Vs. Kontrolle	Inzidenz von Hautkrebs (N=0) Sonnenexposition (Sonnenbrand, Hautirritation, sichtbare Sonnenschäden, Änderung der Hautfarbe) (N=2) Sonnenschutz (N=6) Wissen (N=6)/ Haltung (N=3)* *Nicht extrahiert	2 RCT zeigten Verbesserung bei sonnenbedingten Schäden oder Hautpigmentierung: 1.Studie: kulturspezifisches Arbeitsheft+3 Reminder vs. Kontrolle 2. Studie: 2 Mobile App Reminder vs. Kontrolle 1 RCT zeigte nach Standardschulung und 3 Schulungsheften keine Veränderung im Wissen, aber Teilnehmer der interventionsgruppe berichteten verbessertes Sonnenschutzverhalten 2 RCT verglichen Video- mit schriftlichen Schulungen, 1 Studie zeigte keinen Unterschied in Wissen, Haltung und Verhalten, 1 Studie zeigte verbessertes Wissen nach der Schulung	1- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		Nachher-Studien: 37% / 50% Alle Verhaltensangaben basieren auf Selbstbeobachtung der Patienten				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Sun protection education can be effective at altering patient behavior in transplant recipients, but its effect on posttransplantation skin cancer incidence remains to be elucidated.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen (keine Metaanalysen aufgrund der unterschiedlichen Interventionen, Nachbeobachtungszeiten und Endpunktmessung, Ergebnisse der Studien basieren auf selbstberichteten Angaben der Patienten und werden ausschließlich signifikant oder nicht signifikant beschreiben, es fehlen quantifizierte Ergebnisse)</p>						
Zhu 2017 (38) Suche bis 17.10. 2016	Systematische Übersicht Können Interventionen die Adhärenz zu Immunsuppressiva von Patienten nach Nierentransplantation verbessern?	Suche in 4 Datenbanken nach prospektiv oder retrospektiv durchgeführten Kohortenstudien mit Patienten nach Nierentransplantation und Immunsuppressiva, Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz und quantitativen Ergebnissen zur Adhärenz Einschluss von 8 Studien (6 RCT, 2 prospektive Kohortenstudien) n=546 (15-130) Patienten nach Nierentransplantation	Interventionen mit dem Ziel die Adhärenz zu Immunsuppressiva zu verbessern: Beteiligung von Pharmazeuten Schulungen Verhaltensinterventionen Reminder Verbesserung des Selbst-mangement Familien-basierte Interventionen vs. Kontrollgruppen	Adhärenz, gemessen über Adhärenzraten (gemessen über Verordnungen, elektronische Verschlüsse oder Patientenbefragungen) oder Adhärenzscores (identifiziert Lücken in der Adhärenz an 1 Tag oder innerhalb eines Zeitrahmens):	Adhärenzraten: N=6 Studien: Verbesserung der Adhärenz mit Intervention: OR=2,37 (95 %-KI 1,22-4,58) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=43,4\%$, $p=0,116$) Adhärenzscore: N=3 Studien: Verbesserung der Adhärenz mit Intervention: MD 1,71 (95%-KI 0,35; 3,06), $p=0,014$ bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien ($I^2=83,8\%$, $p=0,002$)	1

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		<p>1 Studie schloss Minderjährige ein</p> <p>7 Studien mit mittlerem Alter ≥ 40 Jahren, i.d.R. mehr Männer (44-75%)</p> <p>Nachbeobachtungszeit: 3-15 Monate</p> <p>Studienqualität (Cochrane risk of bias tool): geringes VZP für Selektionsbias, 3 Studien mit geringem VZP bei Zuweisung der Zufallsfolge und Endpunkterfassung, keine Verblindung von Patienten und Personal in allen Studien</p>				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Adherence interventions significantly improved adherence to immunosuppressive therapy in patients with kidney transplant. Additional studies are necessary to better understand what types of interventions are most effective, and to get better insights into the impact of intervention on clinical outcomes.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 8 prospektiven Studien mit minimalen Einschränkungen der Qualität (keine Informationen zur Anzahl der bewertenden Autoren, keine inhaltlich begründeten Heterogenitätsanalysen)</p>						
<p>HR: Hazard Ratio; i.d.R.: in der Regel; ITT: Intention-to-treat; IQR: Intraquartilbereich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OR: Odds Ratio; MD: mittlere Differenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation; VZP: Verzerrungspotential</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 14) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (De Bleser 2009, Wu 2016) und 2 RCT (Dobbels 2017, Klein 2009), welche nach Ende der Suche in der aktuellsten systematischen Übersicht (De Bleser 2009) publiziert wurden. De Bleser 2009 schließt Patienten nach Organtransplantation der Niere, Leber und Herz / Lunge ein, es werden die Ergebnisse aus 3 Studien, welche Patienten nach Lebertransplantation untersuchen, dargestellt

2 RCT wurden nach Abschluss der Suche von De Bleser 2009 veröffentlicht und hier beschrieben. Ein RCT (Dobbels 2017) schloss erwachsene Patienten nach Transplantation der Leber (n=53), des Herzens (n=63) oder der Lunge (n=89) ein und berichtet Ergebnisse zur Medikamentenadhärenz und zum ereignisfreien Überleben. 1 weitere RCT schloss 50 Patienten nach Lebertransplantation ein.

De Bleser 2009 berichten die Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva ohne Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien. Die Übersichtsarbeit von Wu 2016 berichtet Ergebnisse zur Wirksamkeit von Schulungen von erwachsenen Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz und berichtet (soweit vorhanden) Ergebnisse zur Hautpigmentierung und Hautschäden ohne Differenzierung in Abhängigkeit vom transplantierten Organ.

Damit liegt für die Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Evidenz des Evidenzgrades 1-, eine Abstufung erfolgte aufgrund der hohen Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Einzelstudien. In einigen Studien konnte eine Wirksamkeit der Interventionen auf die Adhärenz nachgewiesen werden. Zur Adhärenz und klinischen Endpunkten zu Sonnenschutzmaßnahmen liegt ebenfalls Evidenz des Evidenzgrades 1- vor, auch hier basiert die Abstufung auf der hohen Heterogenität der Einzelstudien. Auch für diese Endpunkte konnte die Wirksamkeit einiger Interventionen nachgewiesen werden. Adhärenz zu klinischen Endpunkten (ereignisfreies Überleben über 5 Jahre) basiert auf den Ergebnissen einer RCT (Dobbels 2017) welche 205 Patienten, davon 53 Patienten nach Lebertransplantation einschloss. Die Evidenz wurde mit dem Evidenzgrad 2- bewertet, die Abstufung erfolgte aufgrund des Einschlusses und der gemeinsamen Auswertung von Patienten mit verschiedenen Organentitäten. Ein Vorteil für die Interventionsgruppe konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 14: Evidenztabelle zu I zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
De Bleser 2009 (33) Suche bis August 2008	Systematische Übersicht Welche adhärenz-fördernde Interventionen verbessern die Adhärenz nach Organ-transplantation ?	Studien, welche Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz zu Immunsuppressiva bei Kindern und Erwachsenen untersuchen und Medikamentenadhärenz erfassen N=12 (5 RCT, 3 quasi-RCT, 2 ohne Vergleichsgruppe) Einschluss von Patienten Leber-Tx(N=3): Klein 2006 (RCT), Annunziato 2008, Shemesh 2008 n=18-110 Studienqualität: Kleine Studiengrößen (geringe Power) Schwach (N=1), Moderat (N=9), Hoch (N=2)	Klassifizierung auf <u>Patientenlevel</u> : Educational / cognitive Counselling / behavioural Psychological affective Klassifizierung auf <u>Interventionenlevel</u> : Patient level interventions Interventions at the micro level or interpersonal level (patient-provider-interactions) Interventions at the meso level (related to characteristics of the treatment center) Interventions at the macro level (focusing at the healthcare system or society) Combinations of different levels	Adhärenz: Gemessen über verschiedene Operationalisierungen: Messung über Tablettenzählung und Blutkonzentration der Immunsuppressiva (N=4), Elektronisches Monitoring (N=3), Festlegung von Schwellen-Werten für Adhärenz (z.B. >80% oder >98%) Unklar bleibt die Adhärenz zu Baseline	Signifikante Ergebnisse in 5 Studien Educational/cognitive interventions (N=3)* Annunziato 2008 Behavioural Interventions (N=1)* Psychological affective (N=0) Gemischte Interventionen (N=5)* Shemesh 2008 Multilevel-Interventionen (N=8)*: Klein 2006 (RCT) Shemesh 2008 Micro-level (N=1): Meso-level (N=5)* Shemesh 2008 Macro-level (N=1) *Ergebnisse extrahiert für Lebertransplantation	1- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
			Vs. Kontrolle (ohne klare Definition in den Studien)			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</p> <p>„Based on the results from our systematic review, it appears that a combination of interventions, combining strategies at the patient, healthcare provider, setting and system level may be effective in the long term. A team approach for the chronic disease management of Tx patients is therefore recommended.“</p> <p>„No single intervention proved to be superior at increasing medication-adherence but it does appear that a combination of interventions may be effective in the long term. Results also point towards extending the duration or the ‘dosage’ of intervention to reach enduring adherence and positively affect outcomes..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit moderaten Einschränkungen der Qualität (keine Informationen zur Anzahl der screenenden Autoren, keine Metaanalysen, keine zusammenfassende Betrachtung und Untersuchung der Ursachen der Heterogenität), beschreibt Interventionen und Ergebnisse aus 12 Interventionsstudien (5 RCT, 3 quasi-RCT, 4 nichtkontrollierte Studien) mit xx Einschränkungen der Qualität (), Eingeschränkte Übertragbarkeit da 7/12 (58%) Studien Patienten mit Nierentransplantation einbezogen (nur diese Ergebnisse wurden hier extrahiert)</p>						
Dobbels 2017 (39) Belgien	RCT Wirksamkeit einer adhärenzfördernden Intervention zur Verbesserung der Medikamenten-adhärenz und klinischer Endpunkte	Erwachsene Patienten ≥ 1 Jahr nach primärer Transplantation von Lunge (n=89), Leber (n=53) oder Herz (n=63), welche alle 3-4 Monate an der ambulanten Nachsorge teilnehmen und 2x täglich Tacrolimus einnehmen Alter: 56,1 (21-77) Jahre 58 % Männer Zeit nach Transplantat: 4,5 (1-21) Jahre Anzahl der Immunsuppressiva: 2,3 (1-4) RCT: 274 geeignete Patienten, 205 randomisiert	Elektronische Messung der Adhärenz in einer 3-Monats-Run-In Phase in beiden Gruppen Theoriebasierte gezielte Multikomponenten-Intervention (n=103): Anwendung ausgewählter Techniken zur Verhaltensänderung (abgeleitet aus dem sozial-kognitiven und transtheoretischen Modell nach Michies Taxonomie mit motivierenden	Medikamenten-adhärenz (mittlerer Anteil der Patienten mit korrekter Tabletteneinnahme) Zeitadhärenz (mittlerer Anteil der Patienten mit Tabletteneinnahme alle 12 ±2 h) Messung von Adhärenz über elektronische	Vor Intervention (3 Monate): Adhärenz: 82,6 vs. 78,4% Zeit-Adhärenz: 75,8 vs. 72,2% Während der Intervention (6 Monate): Adhärenz: 95,1 vs. 79,1%, OR: 5,17 (95 %-KI 2,86; 9,38), p< 0,001 Zeitadhärenz: 92 vs. 72 %, OR: 11,58 (95 %-KI 7,81; 17,17), p< 0,001 Während der Nachbeobachtungszeit (6 Monate):	2- Abstufung aufgrund von Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		149 in ITT Analyse eingeschlossen	Interviews) über 6 Monate Vs. Usual care (n=102): Treffen mit Coach mit unspezifischer Unterstützung	Tablettenschachte In Ereignisfreien Überleben (Zeit bis Tod oder Re-Transplantation) über 5 Jahre nach Ende der Adhärenzmessung	Adhärenz: 97,8 vs. 78,6 %, OR: 12,36 (95 %-KI: 6,96; 21,97); p< 0,001 Zeitadhärenz: 94,8 vs. 72,8 %, OR: 6,79 (95 %-KI 4,03; 11,44), p< 0,001 Alle mit Vorteil für Intervention, Patienten der Interventionsgruppe schätzten das personalisierte Feedback im Ausdruck ihres Adhärenz-Monitorings und positive Wertschätzung der Pflegekräfte ihrer Bemühungen 5-Jahres-Nachbeobachtungsperiode: Ereignisfreies Überleben: 82,5 vs. 72,5% (RR: 0,64 (95 %-KI 0,38; 1,08) mit nichtsignifikantem Vorteil für Interventionsgruppe	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, we convincingly showed that it is possible to improve implementation of the medication regimen posttransplant to a level that might also prevent graft loss induced by medication non-adherence. This study gives hope that we can rule out transplantation’s biggest enemy.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: RCT unter Einschluss von Patienten nach Transplantation verschiedener Organe mit vergleichbarer ambulanter Betreuung, geringe initiale Ablehnungsrate (10%), aber höhere Drop-out-Rate vor und nach Randomisierung (17% +21%), alle Patienten erhielten elektronische Monitoring, Einfluss auf Adhärenz war gering, Verblindete Endpunkterfassung und statistische Auswertung, Begrenzung der Nachbeobachtungszeit auf 6 Monate

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Klein 2009 (40) Leber-Tx in Mainz, 09/ 2003 bis 01/2005	RCT Wirksamkeit eines pharmazeutisc hen Programm auf die Adhärenz von Patienten mit Leber-Tx	Patienten mit Leber-Tx, ≥18 Jahre, erste Organ-Tx, Nachbeobachtung in Universität Mainz, orale Immunsuppressiva (Kapsel oder Tablette) Alter: 52,8 vs. 50,1 (28-65) Jahre Männer: 54% Immunsuppressiva: Tacrolimus: 70 %, Cyclosporine: 20 %, Switch (Tacrolimus zu Cyclosporine): 8 %, Switch (Tacrolimus zu Sirolimus): 8 % Ausschluss von 2 Patienten (Interventionsgruppe), die vor Herunterladen der MEMS-Daten verstarben, weitere 7 (4+3) Patienten nutzten weitere Tablettendosen Auswertung von 41/50 Patienten (82 %) Monitoring erfolgte ausschließlich außerhalb des Krankenhauses an 255 (7-349) vs. 232 (10-361) Tagen	Betreuung durch einen Pharmazeuten: Im Krankenhaus (Start 1 Woche vor Entlassung): 4 Treffen und Schulungen zu Immunsuppressiva, Wirkung und Nebenwirkungen Entlassung: Entlassungsmedikament e, Informationen 1.Jahr nach Tx: Treffen des Patienten und Pharmazeiten mindestens 1x alle 3 Monate bis zu 1x im Monat zur Diskussion, Einbezug von Familienangehörigen, Pharmazeut kontrolliert Therapieplan zur Minimierung von medikamenteninduzierte n Problemen und Vereinfachung des Medikamentenregimes (n=26) Vs. Standardbetreuung (n=24)	Adhärenz zu Immunsuppressiva (gemessen über MEMS (medication event monitoring system) beschreibt Dosing Compliance (DC): Anteil der Tage mit korrekter Dosen-Öffnung (2x für Tacrolimus und Cyclosporine, 1x für Sirolimus) Patienten mit < 80 % Adhärenz gelten als nichtadhärent Zusätzlich erfasst: Zeitadhärenz (je Dosis, Tage) Drug holidays (>48 h) Weitere Messmethoden: Tablettenzählung, Blutmessung,	Adhärenz (Dosing compliance) im 1. Jahr nach Transplantation: 90,2±6,2 % vs. 80,8±12,4 % (p=0,015) 10 vs. 43 % wiesen DC< 80 % auf Mittlere Einnahme- Adhärenz: 99,9±3,7 vs. 96,6±8,2 5 vs. 21 % wiesen Einnahme- Adhärenz < 90 % auf Zeit-Adhärenz: 87,9±8,0 % vs. 81,1±13,8% 20 vs. 48% mit Drug-holidays Tablettenzählung: Mediane Adhärenz: 101,1±2,6 % vs. 97,2±13,6 % (p=0,03) Blutmessung (Konzentrationen der Immunsuppressiva): 78 vs. 51 % (p< 0,001) im Zielbereich 8 vs. 22 % unterhalb des Zielbereiches Morisky-Score:	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
				Morisky –Score, Selbst-Reports, Rejection episodes	Vollständige Adhärenz nach 12 Monaten: 87 vs. 63 % Abstoßungsepisoden: 3/26 vs. vs. 5/24 (p=0,456)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, our concept of pharmaceutical care proved to be successful and easy to integrate in the daily routine. Patients who received pharmaceutical care combined with routine clinical care showed significant better compliance with their immunosuppressive therapy than patients who received routine clinical care without additional pharmaceutical care. A clinical pharmacist should care for posttransplant patients to optimize drug therapy and to enhance medication compliance. Pharmaceutical care is a multifaceted intervention that should be implemented in posttransplant care.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: RCT, Verblindung nicht möglich, Austausch der Informationen zwischen Patienten kann nicht ausgeschlossen werden</p>						
Wu 2016 (37) 01/ 1995-03/2016	Systematische Übersicht Wirksamkeit von Schulungen von Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz	Suche in 4 elektronischen Datenbanken nach englischsprachigen kontrollierten Originalstudien von Schulungsstrategien bei transplantierten Patienten, welche Risiko von Hautkrebs anhand der Sonnenexposition oder Sonnenschutzverhalten untersuchen N=7 (5 RCT, 2 Vorher-Nachher-Studien) n=100-202 Teilnehmer Nachbeobachtungszeiten: direkt bis 10 Monate nach der Schulung	Schulungsstrategien enthielten 1 mobile App, 1 kulturell sensitives Arbeitsbuch, 2 Videos, 1 traditionelle schriftliche oder mündliche Schulung bei einem ambulanten Besuch + Reminder (N=3) über Mailbotschaften, Anrufe, email oder SMS Vs. Kontrolle	Inzidenz von Hautkrebs (N=0) Sonnenexposition (Sonnenbrand, Hautirritation, sichtbare Sonnenschäden, Änderung der Hautfarbe) (N=2) Sonnenschutz (N=6) Wissen (N=6) / Haltung (N=3)* *Nicht extrahiert	Inzidenz von Hautkrebs (N=0) 2 RCT zeigten Verbesserung bei sonnenbedingten Schäden oder Hautpigmentierung: 1.Studie: kulturspezifisches Arbeitsheft+3 Reminder vs. Kontrolle 2. Studie: 2 Mobile App Reminder vs. Kontrolle 1 RCT zeigte nach Standardschulung und 3 Schulungsheften keine Veränderung im Wissen, aber Teilnehmer der interventionsgruppe	1- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		Studienqualität: moderat (RCT), Nachbeobachtungsraten zwischen 71-100%, bei Vorher-Nachher- Studien: 37% / 50 % Alle Verhaltensangaben basieren auf Selbstbeobachtung der Patienten			berichteten verbessertes Sonnenschutzverhalten 2 RCT verglichen Video- mit schriftlichen Schulungen, 1 Studie zeigte keinen Unterschied in Wissen, Haltung und Verhalten, 1 Studie zeigte verbessertes Wissen nach der Schulung	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Sun protection education can be effective at altering patient behavior in transplant recipients, but its effect on posttransplantation skin cancer incidence remains to be elucidated.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen (keine Metaanalysen aufgrund der unterschiedlichen Interventionen, Nachbeobachtungszeiten und Endpunktmessung, Ergebnisse der Studien basieren auf selbstberichteten Angaben der Patienten und werden ausschließlich signifikant oder nicht signifikant beschreiben, es fehlen quantifizierte Ergebnisse)</p>						
<p>i.d.R.: in der Regel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OR: Odds Ratio; MD: mittlere Differenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RCT: randomisierte kontrollierte Studien; RR: Relatives Risiko; VZP: Verzerrungspotential</p>						

Patienten nach Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 15) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Wu 2016) zur Wirksamkeit von Schulungen von Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz und 3 RCT (Dobbels 2017, DeVito Dabbs 2009, DeVito Dabbs 2016).

1 RCT (Dobbels 2017) schloss erwachsene Patienten nach Transplantation der Leber (n=53), des Herzens (n=63) oder der Lunge (n=89) ein und berichtet Ergebnisse zur Medikamentenadhärenz und zum ereignisfreien Überleben. 2 weitere RCT (DeVito Dabbs 2009, DeVito Dabbs 2016) schlossen Patienten nach Lungentransplantation vor Entlassung aus dem Transplantationszentrum ein

Die Übersichtsarbeit von Wu 2016 berichtet Ergebnisse) berichtet Ergebnisse zur Hautpigmentierung und Hautschäden ohne Differenzierung in Abhängigkeit vom transplantierten Organ.

Die RCTs berichten Ergebnisse zum Selbstmonitoring, Selbstpflege, Lebensqualität, Krankenhausaufenthalt und Überleben über einen Zeitraum von 2 bis 12 Monaten.

Damit liegt für die Adhärenz und klinischen Endpunkten zu Sonnenschutzmaßnahmen mit dem Evidenzgrad 1- vor, die Abstufung basiert auf der hohen Heterogenität der Einzelstudien. Einige Studien konnten die Wirksamkeit der untersuchten Interventionen auf die Verbesserung der Adhärenz nachweisen. Auch für diese Endpunkte konnte die Wirksamkeit einiger Interventionen nachgewiesen werden. Adhärenz zu klinischen Endpunkten (Überleben, Krankenhausaufenthalt, Lebensqualität) basiert auf den auf den Ergebnissen der randomisierten Studien und dem Evidenzgrad 2. Eine Wirksamkeit auf die Verbesserung klinischer Endpunkte (Komponenten der Lebensqualität) konnte in einer kleinen RCT (De Vito Dabbs 2009) an 34 Patienten nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Evidenztafel zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Lungen-Transplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Dobbels 2017 (39) Belgien	RCT Wirksamkeit einer adhärenzfördernden Intervention zur Verbesserung der Medikamenten-adhärenz und klinischer Endpunkte	Erwachsene Patienten ≥ 1 Jahr nach primärer Transplantation von Lunge (n=89) , Leber (n=53) oder Herz (n=63), welche alle 3-4 Monate an der ambulanten Nachsorge teilnehmen und 2x täglich Tacrolimus einnehmen Alter: 56,1 (21-77) Jahre 58 % Männer Zeit nach Transplantat: 4,5 (1-21) Jahre Anzahl der Immunsuppressiva: 2,3 (1-4) RCT: 274 geeignete Patienten, 205 randomisiert 149 in ITT Analyse eingeschlossen	Elektronische Messung der Adhärenz in einer 3-Monats-Run-In Phase in beiden Gruppen Theoriebasierte gezielte Multikomponenten-Intervention (n=103): Anwendung ausgewählter Techniken zur Verhaltensänderung (abgeleitet aus dem sozial-kognitiven und transtheoretischen Modell nach Michies Taxonomie mit motivierenden Interviews) über 6 Monate Vs. Usual care (n=102): Treffen mit Coach mit unspezifischer Unterstützung	Medikamenten-adhärenz (mittlerer Anteil der Patienten mit korrekter Tabletteneinnahme) Zeitadhärenz (mittlerer Anteil der Patienten mit Tabletteneinnahme alle 12 ± 2 h) Messung von Adhärenz über elektronische Tablettenschachteln Ereignisfreien Überleben (Zeit bis Tod oder Re-Transplantation) über 5 Jahre nach Ende der Adhärenzmessung	Vor Intervention (3 Monate): Adhärenz: 82,6 vs. 78,4 % Zeit-Adhärenz: 75,8 vs. 72,2 % Während der Intervention (6 Monate): Adhärenz: 95,1 vs. 79,1 %, OR: 5,17 (95 %-KI 2,86; 9,38), $p < 0,001$ Zeitadhärenz: 92 vs. 72 %, OR: 11,58 (95 %-KI 7,81; 17,17), $p < 0,001$ Während der Nachbeobachtungszeit (6 Monate): Adhärenz: 97,8 vs. 78,6%, OR: 12,36 (95 %-KI: 6,96; 21,97); $p < 0,001$ Zeitadhärenz: 94,8 vs. 72,8 %, OR: 6,79 (95 %-KI 4,03; 11,44), $p < 0,001$ Alle mit Vorteil für Intervention, Patienten der Interventionsgruppe schätzten das personalisierte Feedback im Ausdruck ihres Adhärenz-Monitorings und positive Wertschätzung der Pflegekräfte ihrer Bemühungen 5-Jahres-Nachbeobachtungsperiode:	2-Abstufung aufgrund von Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
					Ereignisfreies Überleben: 82,5 vs. 72,5 % (RR: 0,64 (95 %-KI 0,38; 1,08) mit nichtsignifikantem Vorteil für Interventionsgruppe	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, we convincingly showed that it is possible to improve implementation of the medication regimen posttransplant to a level that might also prevent graft loss induced by medication non-adherence. This study gives hope that we can rule out transplantation’s biggest enemy.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: RCT unter Einschluss von Patienten nach Transplantation verschiedener Organe mit vergleichbarer ambulanter Betreuung, geringe initiale Ablehnungsrate (10%), aber höhere Drop-out-Rate vor und nach Randomisierung (17% +21%), alle Patienten erhielten elektronische Monitoring, Einfluss auf Adhärenz war gering, Verblindete Endpunkterfassung und statistische Auswertung, Begrenzung der Nachbeobachtungszeit auf 6 Monate</p>						
DeVito Dabbs 2009 (41) USA	RCT Kann ein tragbares Erfassungsgerät die Vergleich der Selbst-Wirksamkeit, Selbstpflege und gesundheits-bezogene Lebensqualität innerhalb der ersten 2 Monaten nach Lungen-Tx verbessern?	Erwachsene (18+) im Transplantationszentrum nach überlebter Lungen-Tx ohne vorherige Organ-Tx und die Entlassung verhindernde Indikationen, die mind. 1 Woche von 2 Monaten zuhause verbrachten n=34 Alter: 56±22 >Jahre Männer: 60% 43% nach obstruktiver Lungenerkrankung Baseline:	Standard-Entlassungsmanagement: 1:1- Schulung durch den Transplantationskoordinator, Spirometer, schriftliches Infomaterial, Instruktionen zu Veränderungen, die Kontaktierung des Koordinators erfordern, Nachsorge (in 1. Woche, danach monatlich) und Kontaktierung bei Fragen + Pocket PATH –Gerät und Handbuch, Schulung zu Informationseingaben in das Gerät, Darstellung auf	Selbstberichtete self-care agency: Score von 53 (gering) bis 265 (hoch), Messung zu Baseline und nach 2 Monaten Self-care behaviour nach 2 Monaten (z.T. selbst-berichtet) Adhärenz zu Handlungsempfehlungen (selbstberichtet, Health Habits Assessment) (berichtet wird hohe vs. geringere Adhärenz)	Empfundene Fähigkeit zur Selbstpflege: signifikante Verbesserung (250±4 vs. 229±4; p=0,003) Selbstpflege (self-care behaviour) / Adhärenz: Verbesserung in: Tägliches Selbst-Monitoring: 88 vs. 35 %, p< 0,0125 Adhärenz Spirometrie: 100 vs. 66 % (p< 0,016) Adhärenz: 80 vs. 36 % (p< 0,05) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36, physisch: 40 vs. 34 (p< 0,0125) SF-36, mental: 53 vs. 47 (p> 0,03)	2- Abstufung aufgrund der geringen Fallzahl

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		Empfundene Self-care agency: 231±20 vs. 214±28 SF-36, physisch: 30,4±8,2 vs. 29,5±4,8 vs. SF-36, mental: 52,5±11 vs. 44,1±13 SCL-90, Angst: 0,73±0,73 vs. 1,04±0,6 SCL-90, Depression: 0,76±0,52 vs. 1,04±0,55 SIP, physisch: 44,9±26,7 vs. 62,5±50 Nachbeobachtungsperiode: 2 Monate	Bildschirm und in Grafiken, Instruktionen werden durch >Tx-Koordinator gegeben (n=17) vs. alternative Schulung zur Papier und Bleistiftgestützten Erfassung der Daten (n=17)	Performing self-monitoring (Anteil der Tage mit vom Patienten erfassten Informationen), akzeptabel wenn ≥80% und Spirometrie (3x die Woche) gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36), SIP -physisch (Bewegung / Körperpflege), SCL-90	Höhere Werte berichten weniger Einschränkungen SIP, physisch: 12 vs. 14 (p> 0,01) SCL, Angst: 0,15 vs. 0,4 (p< 0,026) SCL, Depression: 0,2 vs. 0,64 (p< 0,016) Hohe Werte beschreiben mehr Einschränkungen	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Pocket PATH is more efficacious than standard care in promoting early self-care agency, self-care behaviors, and HRQOL in lung recipients. A large-scale randomized controlled trial is needed to test the impact of Pocket PATH on long-term self-care behaviors.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: monozentrische Pilotstudie zur Akzeptanz und Wirksamkeit eines patientenzentrierten Gerätes zur Überwachung und Interpretation von Gesundheitsinformationen zwischen den Nachsorgeterminen im Transplantationszentrum mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit, aufgrund der geringen Fallzahl konnten nur große Effekte nachgewiesen werden, eine selektive Berichterstattung von Ergebnissen kann nicht ausgeschlossen werden, da Adhärenz, tägliches Monitoring und Spirometrie mit verschiedenen Methoden erfasst wurden, es traten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen zu Studienbeginn aus, welche trotz Randomisierung nicht ausgeglichen wurden (Abstammung (race), Computererfahrung).

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
DeVito Dabbs 2016 (42) USA 01/2009-12/2013	RCT Kann eine smatphone-unterstütztes Intervention das Selbst-Management nach Lungen-Tx verbessern?	Erwachsene (18+) im Transplantationszentru m nach überlebter Lungen-Tx ohne vorherige Organ-Tx =201 Alter: 62 (51-67) Jahre Männer: 55,2% Obstruktive Lungenerkrankung: 49,8% ITS-Aufenthalt: 5 (3-12) Tage Krankenhausaufenthalt : 27 (19-44) Tage Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Standardbetreuung (unten erklärt) + <u>Pocket PATH (n=99):</u> Smartphone mit grafischer Darstellung der Veränderung und Normwerte von Messwerten, automatischen Feedback-Nachrichten, Training zum Programm über 60 Minuten + kostenfreie Telefon-Hotline Transplantationsteam hatte keinen Zugriff auf Daten des Smartphones, kritische Veränderungen sollten eigenverantwortlich gemeldet werden vs. <u>Standardbetreuung (n=102):</u> Entlassungsgespräch über 30 Minuten, schriftliche Entlassungsinstruktionen und Hefter zur Bedeutung von Selbstmanagement zuhause (Medikamenteneinnahme, papiergestütztes Selbstmonitoring, Meldung kritischer unnormaler	Hauptzielkriterien: <u>Selbstmonitoring</u> (erfasst über PCKET PATH oder Papier nach 2, 6 und 12 Monaten): Prozentualer Anteile der Tage außerhalb des Krankenhauses mit Selbstmonitoring, Kategorisierung in < 25 %, 25 %, < 50 %, > 50 % <u>Adhärenz</u> (verblindete Befragung der Patienten und Pflgenden mit Health Habits Survey nach 2,6, 12 Monaten) zu akzeptabler Adhärenz zu 9 Punkten zur Medikamenten-einnahme, wahrgenommenen Arztterminen, completing lab work, hohe Adhärenz setzte eine akzeptable	Selbstmonitoring: besser in POCKET-Path-Gruppe (OR 5,11; 95 %-KI-[2,95; 8,87]) mit abnehmender Häufigkeit: Kein Selbstmonitoring: 0-2 Monate: 9 vs. 48 % 2-6 Monate: 18 vs. 66 % 6-12 Monate: 28 vs. 77 % Adhärenz: besser in Pocket-PATH-Gruppe (OR 1,64; 95 %-KI [1,01; 2,66]) mit abnehmender Häufigkeit einer hohen Adhärenz Erfassung kritischer Messwerte: besser in Pocket-PATH-Gruppe (OR 3,10; 95 %-KI [1,37; 7,01]) Meldung kritischer Messwerte: besser in Pocket-PATH-Gruppe (OR 8,9; 95 %-KI [3,60; 21,99]) Keine signifikanten oder relevanten Unterschiede in Fähigkeit zur Selbsthilfe, Krankenhausaufenthalt (OR 0,78; 95 %-KI [0,0,36; 1,66]), Tage im Krankenhaus und Mortalität (HR 1,71; 95 %-KI [0,68; 4,28]) bei insgesamt gutem 1-Jahres-Überleben (88,9 vs. 92,2 %)	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
			Messwerte an das Transplantationszentrum)	Adhärenz in ≥ 8 Punkten voraus <u>Meldung kritischer Messwerte</u> (prozentualer Anteil gemeldeter Werte über 12 Monate) Nebenzielkriterien: Wahrgenommene <u>Fähigkeit zur Selbsthilfe (PSCA)</u> : hohe Werte beschreiben bessere Fähigkeiten Klinische Parameter: <u>Krankenhausaufenthalt</u> und <u>-länge</u> , <u>Mortalität</u> über 12 Monate		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The positive impact of the mHealth intervention on self-management behaviors suggests that the intervention holds promise and warrants further testing.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: monozentrisches, methodisch gut gemachte RCT zeigte ein verbessertes Selbstmanagement, aber keine Verbesserung klinischer Endpunkte, Endpunkte wurden verblindet erfasst, geringe Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen zu Studienbeginn (Krankenhausaufenthalt, Notwendigkeit einer Re-Intubation), evtl. zu geringe Fallzahl zum Nachweiseines geringen Vorteils auf klinische Parameter innerhalb von 12 Monaten.</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Wu 2016 (37) 01/ 1995-03/2016	Systematische Übersicht Wirksamkeit von Schulungen von Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz	Suche in 4 elektronischen Datenbanken nach englischsprachigen kontrollierten Originalstudien von Schulungsstrategien bei transplantierten Patienten, welche Risiko von Hautkrebs anhand der Sonnenexposition oder Sonnenschutzverhalten untersuchen N=7 (5 RCT, 2 Vorher-Nachher-Studien) n=100-202 Teilnehmer Nachbeobachtungszeiten: direkt bis 10 Monate nach der Schulung Studienqualität: moderat (RCT), Nachbeobachtungsrate n 71-100 % (RCT), 37 % / 50 % (Vorher-Nachher-Studien) Alle Verhaltensangaben basieren auf	Schulungsstrategien enthielten 1 mobile App, 1 kulturell sensitives Arbeitsbuch, 2 Videos, 1 traditionelle schriftliche oder mündliche Schulung bei einem ambulanten Besuch + Reminder (N=3) über Mailbotschaften, Anrufe, email oder SMS Vs. Kontrolle	Inzidenz von Hautkrebs (N=0) Sonnenexposition (Sonnenbrand, Hautirritation, sichtbare Sonnenschäden, Änderung der Hautfarbe) (N=2) Sonnenschutz (N=6) Wissen (N=6)/ Haltung (N=3)* *Nicht extrahiert	2 RCT zeigten Verbesserung bei sonnenbedingten Schäden oder Hautpigmentierung: 1.Studie: kulturspezifisches Arbeitsheft+3 Reminder vs. Kontrolle 2. Studie: 2 Mobile App Reminder vs. Kontrolle 1 RCT zeigte nach Standardschulung und 3 Schulungsheften keine Veränderung im Wissen, aber Teilnehmer der interventionsgruppe berichteten verbessertes Sonnenschutzverhalten 2RCT verglichen Video- mit schriftlichen Schulungen, 1 Studie zeigte keinen Unterschied in Wissen, Haltung und Verhalten, 1 Studie zeigte verbessertes Wissen nach der Schulung	1- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		Selbstbeobachtung der Patienten				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Sun protection education can be effective at altering patient behavior in transplant recipients, but its effect on posttransplantation skin cancer incidence remains to be elucidated.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen (keine Metaanalysen aufgrund der unterschiedlichen Interventionen, Nachbeobachtungszeiten und Endpunktmessung, Ergebnisse der Studien basieren auf selbstberichteten Angaben der Patienten und werden ausschließlich signifikant oder nicht signifikant beschreiben, es fehlen quantifizierte Ergebnisse)</p> <p>i.d.R.: in der Regel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OR: Odds Ratio; MD: mittlere Differenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RCT: randomisierte kontrollierte Studien; RR: Relatives Risiko; SCL-90: Symptom-Checklist-90; SIP: Sickness Impact Profile; Tx: Transplantation; VZP: Verzerrungspotential</p>						

Patienten nach Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 16) beschreibt Ergebnisse aus 3 systematischen Übersichten (Conway 2014, Marcelino 2015, Wu 2016). 1 Systematische Übersicht schließt Studien mit Patienten nach Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation ein und untersucht Studien mit Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsempfehlungen (Marcelino 2015) und 1 weitere systematische Übersicht untersucht Interventionen zur Verbesserung psychologischer Endpunkte durch nicht-medikamentöse Interventionen bei Patienten nach Herztransplantation (Conway 2014). 1 weitere systematische Übersicht untersucht Interventionen zur Wirksamkeit von Schulungen von Transplantat-empfängern zu Hautkrebs und Hautschutz.

Die Übersichtsarbeit von Wu 2016 berichtet Ergebnisse zur Hautpigmentierung und Hautschäden ohne Differenzierung in Abhängigkeit vom transplantierten Organ.

1 RCT (Dobbels 2017) wurde nach Abschluss der Suche in den systematischen Übersichten veröffentlicht und schloss erwachsene Patienten nach Transplantation der Leber (n=53), des Herzens (n=63) oder der Lunge (n=89) ein und berichtet Ergebnisse zur Medikamentenadhärenz und zum ereignisfreien Überleben. Die systematische Übersicht von Conway 2014 berichtet Ergebnisse zu psychologischen Endpunkten (Angst, Depression, mentale Gesundheit) und Marcelino 2015 berichtet Ergebnisse zur Adhärenz.

Damit liegt für die Adhärenz und klinischen Endpunkten zu Adhärenz und psychologischen Symptomen mit dem Evidenzgrad 1- vor, die Abstufung basiert auf der hohen Heterogenität der Einzelstudien und der geringen Fallzahl der Einzelstudien. Die Adhärenz konnte in einigen Studien verbessert werden. Adhärenz zu klinischen Endpunkten (ereignisfreies Überleben über 5 Jahre) basiert auf den Ergebnissen einer RCT (Doebbels 2017) welche 205 Patienten, davon 33 Patienten nach Herztransplantation einschloss. Die Evidenz wurde mit dem Evidenzgrad 2- bewertet, die Abstufung erfolgte aufgrund des Einschlusses und der gemeinsamen Auswertung von Patienten mit verschiedenen Organentitäten. In Conway 2014 wird beschrieben, dass in 2 sehr kleinen RCTs die Lebensqualität in der Interventionsgruppe verbessert werden konnte.

Tabelle 16: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz bei Patienten nach Herz-Transplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Conway 2014 (43) Suche bis 2013	Systematische Übersichtsarbeit Wirksamkeit nicht medikamentöser Interventionen auf psychologische Endpunkte nach Herz-Tx	Suche in 5 elektronischen Datenbanken nach (quasi-) experimentellen Studien zu nicht medikamentösen Interventionen bei erwachsenen Herz-Tx Patienten mit Ergebnissen zu psychologischen Erkrankungen oder Symptomen N=3 Studien (2 RCT, 1 Quasi-RCT mit gematchter historischer Kontrolle) N=115 (27-60) Patienten Männer: 75-81% Zeit nach Herz-Tx: 6,7 vs. 7 Jahre (Christiansen 2012), 14,5 vs. 16,7 Monate (Karoplat 2007), 6-36 Monate (Dew 2004) Nachbeobachtungszeit: 8 Wochen – 4 Monate Hohes Verzerrungsrisiko	<u>Christiansen 2012</u> (RCT): intensives aerobes Intervalltraining (60 Minuten, 3x wöchentlich über 8 Wochen (n=14) vs. Standardbehandlung (n=13) <u>Karoplat 2007</u> (RCT): ambulantes Trainingsprogramm zu Hause (1,5 h/Woche über 8 Wochen mit Komponenten aus Flexibilität, Aerobik, Krafttraining, progressive Muskelentspannung) (n=13) vs. krankenhausbasiertes Trainingsprogramm (gleiche Intensität,	Angst und Depression (HADS) Mentale Gesundheit (SF-36) zu Baseline und nach 8 Wochen Lebensqualität (SF-36), Depression (BDI), Angst (STAI) zu Baseline und nach 8 Wochen	In der Interventionsgruppe: signifikante Verminderung von Symptomen von Angst (HADS: von 4,7±1,8 zu 1,8±1,2, p=0,001) und Depression (HADS: von 1,9±1,8 zu 0,7±0,8, p=0,001) und mentaler Gesundheit (von 81,7±15,1 zu 90,0±8,1, p=0,03) über 8 Wochen Keine Veränderung in der Kontrollgruppe, Vergleiche zwischen den Gruppen werden nicht berichtet Verbesserte Mental-Health-Komponente des SF-36 (von 74,1±13,3 zu 80,9±14,0, p< 0,05) bei krankenhausbasierten Training nach 8 Wochen, keine Veränderungen nach Training zu Hause, keine Veränderungen der Symptome von Angst und Depression in beiden Interventionsgruppen, Vergleiche zwischen den	1— Abstufung aufgrund hoher Heterogenität und geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
			gleiche Komponenten) (n=15)		Gruppen werden nicht berichtet	
			Dew 2004: Internet-basierte psychologische Intervention mit Workshops zu Stress und Medikamentenregime, geleiteter Diskussion, elektronischer Kommunikation mit Gesundheitsdienstleistern, Informationen zu Tx (n=20) vs. historische Kontrolle (n=40)	Angst und Depression (SCL-90), Lebensqualität (mentale Komponente des SF-36) zu Baseline und nach 4 Monaten	Abnahme der Symptome von Angst und Depression (zu Baseline signifikant schlechtere Werte in Interventionsgruppe, kein Unterschied zur Kontrollgruppe nach 4 Monaten), bei häufigeren Nutzern der Webseite stärkere Verbesserung keine Unterschiede in mentaler Gesundheit / Lebensqualität von Baseline zu 4 Monaten	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In summary, we found there is insufficient high-quality evidence available to draw conclusions for or against the use of non-pharmacologic interventions to improve psychological outcomes for heart transplant recipients. As such, further research is indicated.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit moderaten Einschränkungen (Titel-Abstractscreenen durch 1 Autor, keine Zusammenfassung der Ergebnisse aufgrund hoher Heterogenität), kleine Fallzahl, sehr kurze Nachbeobachtungszeiten, hohes Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien, fehlende Vergleiche zwischen Interventionsgruppen.</p>						
De Bleser 2009 (33) Suche bis August 2008	Systematische Übersicht Welche adhärenzfördernde Interventionen verbessern die Adhärenz nach Organtransplantation?	Studien, welche Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz zu Immunsuppressiva bei Kindern und Erwachsenen untersuchen und Medikamentenadhärenz erfassen	Extraktion unter Conway 2014 und Marcellino 2015			1-

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		N=1 prospektive Studie mit Patienten nach Herz- -Tx (N=2): Dew 2004				
Dobbels 2017 (39) Belgien	RCT Wirksamkeit einer Adhärenzfördernden Intervention zur Verbesserung der Medikamentenadhärenz und klinischer Endpunkte	Erwachsene Patienten ≥ 1 Jahr nach primärer Transplantation von Lunge (n=89), Leber (n=53) oder Herz (n=63), welche alle 3-4 Monate an der ambulanten Nachsorge teilnehmen und 2x täglich Tacrolimus einnehmen Alter: 56,1 (21-77) Jahre 58 % Männer Zeit nach Transplantat: 4,5 (1-21) Jahre Anzahl der Immunsuppressiva: 2,3 (1-4) RCT: 274 geeignete Patienten, 205 randomisiert 149 in ITT Analyse eingeschlossen	Elektronische Messung der Adhärenz in einer 3-Monats-Run-In Phase in beiden Gruppen Theoriebasierte gezielte Multikomponenten-Intervention (n=103): Anwendung ausgewählter Techniken zur Verhaltensänderung (abgeleitet aus dem sozial-kognitiven und transtheoretischen Modell nach Michies Taxonomie mit motivierenden Interviews) über 6 Monate Vs. Usual care (n=102) Vs. Kontrolle: Treffen mit Coach mit unspezifischer Unterstützung	Medikamentenadhärenz (mittlerer Anteil der Patienten mit korrekter Tabletteneinnahme) Zeitadhärenz (mittlerer Anteil der Patienten mit Tabletteneinnahme alle 12 \pm 2 h) Messung von Adhärenz über elektronische Tablettenschachteln Ereignisfreien Überleben (Zeit bis Tod oder Re-Transplantation) über 5 Jahre nach Ende der Adhärenzmessung	Vor Intervention (3 Monate): Adhärenz: 82,6 vs. 78,4 % Zeit-Adhärenz: 75,8 vs. 72,2 % Während der Intervention (6 Monate): Adhärenz: 95,1 vs. 79,1 %, OR: 5,17 (95 %-KI 2,86; 9,38), p< 0,001 Zeitadhärenz: 92 vs. 72 %, OR: 11,58 (95 %-KI 7,81; 17,17), p< 0,001 Während der Nachbeobachtungszeit (6 Monate): Adhärenz: 97,8 vs. 78,6 %, OR: 12,36 (95 %-KI: 6,96; 21,97); p< 0,001 Zeitadhärenz: 94,8 vs. 72,8 %, OR: 6,79 (95 %-KI 4,03; 11,44), p< 0,001 Alle mit Vorteil für Intervention, Patienten der Interventionsgruppe schätzten das personalisierte Feedback im Ausdruck ihres Adhärenz-Monitorings und positive	2 - Abstufung aufgrund von Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
					Wertschätzung der Pflegerkräfte ihrer Bemühungen 5-Jahres- Nachbeobachtungsperiode: Ereignisfreies Überleben: 82,5 vs. 72,5% (RR: 0,64 (95 %-KI 0,38; 1,08) mit nichtsignifikantem Vorteil für Interventionsgruppe	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, we convincingly showed that it is possible to improve implementation of the medication regimen posttransplant to a level that might also prevent graft loss induced by medication non-adherence. This study gives hope that we can rule out transplantation’s biggest enemy.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: RCT unter Einschluss von Patienten nach Transplantation verschiedener Organe mit vergleichbarer ambulanter Betreuung, geringe initiale Ablehnungsrate (10 %), aber höhere Drop-out-Rate vor und nach Randomisierung (17% +21%), alle Patienten erhielten elektronische Monitoring, Einfluss auf Adhärenz war gering, Verblindete Endpunkterfassung und statistische Auswertung, Begrenzung der Nachbeobachtungszeit auf 6 Monate</p>						
Marcelino 2015 (44)	Systematische Übersicht Zusammenfassung der besten verfügbaren Evidenz zu Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz zu (nicht-) medikamentöser	Studien mit Patienten ≥ 18 Jahre nach Herz- oder Herz-Lungen Tx mit (nicht-) medikamentöser Behandlung, Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz vs. Standardbehandlung, berichteter Patientenadhärenz (objektiv oder selbstberichtet), RCTs, Nicht randomisierten und Vorher-nachher-Studien	<u>Goldstein 1996:</u> Vergleich von 2 Schulungen zur Nutzung eines elektronischen Spirometers und zur Messwertübermittlung in die Klinik (Learning Center vs. clinic- instructed group)	Adhärenz: Tägliche Monitoring- Erfassung über 3 und 6 Monate, Anzahl von Patienten mit >25 und >50 % der Tage mit Erfassung	Adhärenz zu nicht- pharmakologischen Empfehlungen: kein signifikanter Unterschied bei Monitoring-Erfassung über 6 Monate (>25 % Response: 100 vs. 83 %, >50 % Response: 55 vs. 33 %)	1— Abstufung aufgrund hoher Heterogen ität und geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
	Behandlung nach Herz- und Herz-Lungen-Tx	N=3 Studien (ORCT, 2 kontrollierte Studien und 1 Vorher-Nachher-Studie) aus USA und Deutschland N=23-76 Patienten Nachbeobachtungszeiten: 3-8 Monate Methodische Qualität: 0 Studien mit Randomisierung, Verblindung, verblindeter Endpunkterfassung, Beschreibung der Studienabbrecher, 1 Studie mit Vergleichbarkeit bei Studienbeginn	<u>Doesch 2013:</u> Umstellung des Medikamentenregimes mit Tacrolimus von 2x täglich auf 1x täglich für alle Patienten	Validierte Instrumente in 1 Studie (BAASIS-Selbstreport) zur Einnahme des Medikaments zu vorgeschriebener Zeit ohne Dosisveränderung (4 Fragen) auf visueller Analogskala, hohe Werte beschreiben bessere Adhärenz nach 8 Monaten	Adhärenz zu Medikamenteneinnahme: verbesserte Medikamentenadhärenz nach (Nicht-Adhärenz vor Intervention: 75% vs. nach Intervention: 40 % der Patienten, p=0,001) Verbesserte Adhärenzscores: 87,0 ±13,5 vs. 97,5 ±5,7 (p<0,001)	
			<u>Dew 2004:</u> multidimensionale Web-Intervention (Workshops, Diskussionsgruppen, elektronische Kommunikation mit Transplantationsteam, Informationen) für Patienten und Pflegende vs. Kontrolle	5 Fragen zu Medikamenteneinnahme, wahrgenommenen Terminen, Blutproben, körperlicher Aktivität, Ernährung mit dichotomisierten Antworten	Adhärenz zu Medikamenteneinnahme: keine Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen (> 1 vergessene Medikation im Monat: 16,7 vs. 28,6 vs. 33,3 %, p=0,83) Modul (Workshop) zur Adhärenzverbesserung wurde von 6 der 20 Patienten genutzt, diese wiesen bessere Terminwahrnehmung und Adhärenz zu Ernährungsempfehlungen auf	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The current best evidence to guide decisions regarding interventions to manage treatment adherence in heart transplantation patients is limited. There is weak evidence that psychoeducational interventions (other than the standard care) has a positive impact on adherence and that decreasing the complexity of the treatment regimen by reducing the daily dose of the immunosuppressant drug improves adherence in heart transplant patients.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit Große Einschränkungen der Qualität da Studienauswahl durch 2 Gutachter nicht berichtet wird, keine Metaanalysen aufgrund großer Heterogenität, eingeschlossene Studien waren nicht randomisiert und wiesen bei kleiner Fallzahl ein hohes Verzerrungspotential auf, Autoren kritisieren Definition der Adhärenz in den Studien (keine Abstimmung des Behandlungsregimes mit transplantierten Patienten) und das fehlende theoretische Modell in den Studien</p>						
Wu 2016 (45) 01/ 1995-03/2016	Systematische Übersicht Wirksamkeit von Schulungen von Transplantatempfängern zu Hautkrebs und Hautschutz	Suche in 4 elektronischen Datenbanken nach englischsprachigen kontrollierten Originalstudien von Schulungsstrategien bei transplantierten Patienten, welche Risiko von Hautkrebs anhand der Sonnenexposition oder Sonnenschutzverhalten untersuchen N=7 (5 RCT, 2 Vorher-Nachher-Studien) n=100-202 Teilnehmer Nachbeobachtungszeiten: direkt bis 10 Monate nach der Schulung Studienqualität: moderat, Nachbeobachtungsraten:71-100 % (RCT), bei Vorher-Nachher-Studien: 37 % / 50 %	Schulungsstrategien enthielten 1 mobile App, 1 kulturspezifisches Arbeitsbuch, 2 Videos, 1 traditionelle schriftliche oder mündliche Schulung bei einem ambulanten Besuch + Reminder (N=3) über Mailbotschaften, Anrufe, email oder SMS Vs. Kontrolle	Inzidenz von Hautkrebs (N=0) Sonnenexposition (Sonnenbrand, Hautirritation, sichtbare Sonnenschäden, Änderung der Hautfarbe) (N=2) Sonnenschutz (N=6) Wissen (N=6) / Haltung (N=3)* *Nicht extrahiert	2 RCT zeigten Verbesserung bei sonnenbedingten Schäden oder Hautpigmentierung: 1.Studie: kulturspezifisches Arbeitsheft+3 Reminder vs. Kontrolle 2. Studie: 2 Mobile App Reminder vs. Kontrolle 1 RCT zeigte nach Standardschulung und 3 Schulungsheften keine Veränderung im Wissen, aber Teilnehmer der interventionsgruppe berichteten verbessertes Sonnenschutzverhalten 2 RCT verglichen Video- mit schriftlichen Schulungen, 1 Studie zeigte keinen Unterschied in Wissen, Haltung und Verhalten, 1 Studie zeigte	1- Abstufung aufgrund von Heterogenität und fehlenden Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
		Alle Verhaltensangaben basieren auf Selbstbeobachtung der Patienten			verbessertes Wissen nach der Schulung	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Sun protection education can be effective at altering patient behavior in transplant recipients, but its effect on posttransplantation skin cancer incidence remains to be elucidated.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen (keine Metaanalysen aufgrund der unterschiedlichen Interventionen, Nachbeobachtungszeiten und Endpunktmessung, Ergebnisse der Studien basieren auf selbstberichteten Angaben der Patienten und werden ausschließlich signifikant oder nicht signifikant beschreiben, es fehlen quantifizierte Ergebnisse)</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; i.d.R.: in der Regel; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OR: Odds Ratio; MD: mittlere Differenz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; SCL: Symptom Checklist-90; Tx: Transplantation; VZP: Verzerrungspotential</p>						

Schlüsselfrage 2: Ist Nichtadhärenz ein Risikofaktor für eine schlechte Prognose und/oder eine reduzierte Lebensqualität nach Transplantation?

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 17) beschreibt Ergebnisse aus 3 prospektiven Kohortenstudien (Patzner 2016, Prihoda 2014, Vlaminck 2004). Alle 3 Studien schließen erwachsene Patienten nach Nierentransplantation ein und erfassen die Adhärenz zur Einnahme der verordneten Immunsuppressiva nach der Transplantation.

Alle Kohortenstudien berichten die Auswirkung fehlender Adhärenz auf klinische Endpunkte über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten (Patzner 2016) und 3- 11 Jahren (Prihoda 2014, Vlaminck 2004).

Damit liegen für diese Endpunkte Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor. Die Herabstufung der Qualität der Evidenz erfolgte aufgrund von geringer Präzision und Studienlimitationen. In 2 der 3 Studien konnte nachgewiesen werden, eine geringe Adhärenz nach Transplantation mit einer langfristigen Verschlechterung der Prognose assoziiert ist.

Tabelle 17: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 2 für den Risikofaktor fehlende Adhärenz bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Patzer 2016 (46) USA 12/2011-12/2012	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von Risikofaktoren für Nichtadhärenz und Wissen und Zusammenhang zu klinischen Endpunkten	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Patienten ≥ 30 Tage nach Nieren- oder Niere / Pankreas-Tx (≥ 18 Jahre) n=99 (Response: 54 %) davon 7 nach Niere /Pankreas-Tx mittleres Alter: 52,5±13,2 (21-74) Jahre Männer: 66,7 % Zeit nach Transplantation > 12 Monate: 79 %, mediane Zeit: 3,5 (2-20,3) Jahre Anzahl der Komorbiditäten: 1,5±0,8 Anzahl der täglichen Medikationen: 10±4 (2,4±0,8 Immunsuppressiva) Keine Information zu Erst- oder Zweit-Tx	Nicht-Adhärenz (selbstberichtet je Medikament zur Behandlung nach Tx oder weiterer chronischer Erkrankungen innerhalb der letzten 4 Tage und Messung der Tacrolimus-Level)*	Krankenhausaufnahme Organabstoßung (laut Biopsie) Infektionen (Nachbeobachtungszeit: 12 Monate, aus Krankenakten)	Krankenhausaufnahme: n=15 (15,5 %), in multivariaten Analysen konnte kein Einfluss von Nichtadhärenz nachgewiesen werden Organabstoßung (laut Biopsie) n=6 (6 %), in uni- und multivariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden Infektionen n=11 (11 %), in uni- und multivariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden	3- (klinische Endpunkte) Abwertung aufgrund von fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "...this study identified important sociodemographic, cognitive, and clinical factors that may predispose kidney transplant recipients to medication misunderstanding, non-adherence, and hospitalization. While the problem of IS non-adherence has previously been described in transplantation, this study provides detailed characterizations of patients' knowledge and demonstrated use of their entire medication regimens."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse aus der prospektiven explorativen Kohortenstudie zu klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Adhärenz berichtet, aufgrund der geringen Responserate eingeschränkte Repräsentativität (Alter, Wissen, Adhärenz), geringe Präzision der Ergebnisse (daher fehlende Signifikanz) aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit (und der geringen Anzahl von Ereignissen)</p>						
Prihoda 2014 (47) Slowakei 2003-2013	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der prädiktiven Wertes von Nichtadhärenz im ersten Jahr nach Nieren-Tx auf langfristigen Organverlust und Mortalität	<p><u>Einschluss:</u> ambulante Patienten 3-12 Monate nach Nieren-Tx n=297 Response rate: 91,4 %)</p> <p>mittleres Alter: 48,1±12,8 Jahre</p> <p>Männer: 61,6 %</p> <p>Zeit seit Tx: 7,7±4,2 Monate</p> <p>Lebendspende: 6,7 %</p> <p>Immuntherapie: Prednison+Cyclosporin A+MMF : 66 % Prednison+MMF+ Tacrolimus: 22,5 % Cyclosporin A+MMF: 6,7 % Andere: 5,8 %</p>	Adhärenz zu Immunsuppressiva aus selbstberichteten Informationen und Einschätzung des behandelnden Nephrologen auf der Basis von regulären Nachuntersuchungen und klinischen Ergebnissen zu Einnahme und Zeitadhärenz exzellente Adhärenz: 67,4 % (Patienten und Nephrologen berichten keine vergessene	Organverlust Tod 3-11 Jahre nach Befragung zur Adhärenz auf Basis von Krankenakten Mittlere Nachbeobachtungszeit: 7,1±2,2 Jahre	<p>Organverlust (n=13, 4,4 %)</p> <p>Kein Anstieg des Risikos mit abnehmender Adhärenz (HR 6,03; 95%KI: 0,46-78,55; p> 0,05)</p> <p>Exzellente Adhärenz: n=9 (4,5 %)</p> <p>Gute Adhärenz: n=2 (2,6 %)</p> <p>Schlechte Adhärenz: n=2 (10,5 %)</p> <p>Tod (n=42, 14,1 %)</p> <p>Risiko steigt bei schlechter Adhärenz (HR 3,07; 95 %-KI: 1,02-9,25; p≤ 0,05)</p> <p>Exzellente Adhärenz: n=23 (11,5 %)</p> <p>Gute Adhärenz: n=12 (15,4 %)</p> <p>Schlechte Adhärenz: n=7 (36,8 %)</p>	3 Abwertung aufgrund von fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
			Einnahme im letzten Monat) gute Adhärenz: 26,3 % schlechte Adhärenz: 6,3 % (2-3 vergessene Einnahme)			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ In our sample, subclinical non-adherence was not associated with worse patient outcomes. However, poor adherence in the first year posttransplantation was associated with increased risk of poor future graft and patient outcomes in the following 12 years. The results show that medical staff and intervention programmes need to target patients who admit to skipping/changing even as little as one dose every 2 weeks in their first year after transplantation due to the potential severe consequences. Special attention should be paid to the side effects reported by patients and to their social support network, especially their family.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, repräsentative prospektive monozentrische Kohortenstudie mit langer Nachbeobachtungszeit über ca.7 Jahre zum Einfluss der Adhärenz und weiterer prognostischer Faktoren auf klinische Endpunkte auf der Grundlage von selbstberichteten Angaben und Angaben der behandelnden Nephrologen zur Adhärenz im letzten Monat, hohe Responserate (> 90 %) der konsekutiv rekrutierten Patienten, daher hohe Repräsentativität, aber geringe Präzision der Ergebnisse (daher fehlende Signifikanz für Organverlust) aufgrund der relativ kleinen Anzahl der Ereignisse über eine lange Nachbeobachtungszeit.</p>						
Vlaminck 2004 (48) Nachbeobachtung über 5 Jahre bis 2000 Belgien	Prospektive Kohortenstudie Vergleich der Häufigkeit später Organabstoßungen (> 1 Jahr nach Tx) zwischen adhärennten und nicht-	<u>Einschluss:</u> Erwachsene holländisch sprechende Patienten (≥ 18 Jahre) ≥ 1 Jahr nach Nieren-Tx mit Cyclosporin als Immunsuppressiva ohne lebende Verwandte mit Tx n=146 (97,3 % Response) mittleres Alter: 47 (IQR: 19) Jahre Frauen: 44 %	Nichtadhärenz selbstberichtet im Interview zu Studienbeginn (Wurden Immunsuppressiva maximal 2-3x im Letzten Jahr nicht eingenommen? Nahmen Sie	Späte akute Organabstoßung (klinisch unklarer Anstieg des Serum-Kreatinins, bestätigt durch Nierenbiopsie) Organverlust Tod	Späte akute Organabstoßung: Höheres Risiko bei Nichtadhärenz (21,2 %) zu Studienbeginn im Vergleich zu adhärennten Patienten (8 %), p< 0,05* Zeit ohne Organabstoßung war länger bei zu Studienbeginn adhärennten Patienten (p=0,03)* Höheres Risiko bei Nichtadhärenz (RR: 3,20; p=0,04)	3 Abwertung aufgrund von fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
	adhärenten Patienten	Zeit seit Tx: 4 (1-18) Jahre	diese regelmäßig ein? Nichtadhärenz: 33 (22,6 %)	Nachbeobachtungszeit: 5 Jahre (bis 2000)	Organverlust / Tod: waren als Endpunkte geplant, aber es wurden keine Informationen berichtet *keine weitere Adjustierung	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “We conclude that perceived, self-reported, noncompliance in renal transplant patients more than 1year post transplant is associated with an increased risk for late acute rejection during the following 5 years. Non-compliance seems to be the most important risk factor in the occurrence of late acute rejection, a known risk factor for chronic rejection and consequent graft loss in renal transplant recipients. Non-compliant patients have a higher increase in serum creatinine over time compared with compliant patients. Non-compliance behavior should be measured in the post-transplant period to identify patients at risk for late acute rejections and higher increase in serum creatinine over time.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Repräsentative prospektive monozentrische Kohortenstudie zum Einfluss der Adhärenz und weiterer prognostischer Faktoren auf klinische Endpunkte auf der Grundlage von selbstberichteten Angaben zur Adhärenz im letzten Jahr, hohe Responserate (> 97 %), daher hohe Repräsentativität, aber fehlende Anzahlen zu 2 geplanten Endpunkten (Organverlust / Tod), daher Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen</p> <p>MMF: Mycophenolate Mofetil; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; Tx: Transplantation</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 18) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Parmar 2017) zur Untersuchung von Erfassungsmethoden und Risikofaktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern nach Lebertransplantation. Diese konnte 1 prospektive Studie mit insgesamt 25 Kindern identifizieren, welche einen Einfluss von geringer Adhärenz auf alle untersuchten Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Kinder während der (nicht-spezifizierten) Nachbeobachtungszeit nachweisen konnte.

Tabelle 18: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 2 für den Risikofaktor fehlende Adhärenz bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Parmar 2017 (49) Suche von 01/2004-09/2016	Systematische Übersicht Untersuchung von Erfassungsmethoden und Risikofaktoren von gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL) bei Kindern nach Leber-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen zu Studien bei Kindern nach Leber-Tx, mit Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Suche in 4 Datenbanken N= 25 Studien (2 prospektive Studien, 6 multizentrisch, 19 monozentrisch) n: 14-997 Kinder medianes Alter bei Leber-Tx: 10 Monate – 8,5 Jahre Hohe Studienqualität: 76 %	Nichtadhärenz	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Häufigste Messmethoden: PedsQL, CHQ-PF50, CHQ-CF87 In einer Nachbeobachtungsperiode	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Es wurde eine Studie (Fredericks 2008, n=28, mittleres Alter bei Befragung zu HRQoL: 15,1, 12,0-17,9 Jahre, gute Studienqualität) identifiziert, in welcher zu Tacrolimus nichtadhärent Patienten eine niedrigere HRQoL in allen Komponenten aufwiesen (gemessen mit CHQ-PF50, CHQPF-87 und PEDsQL).	3 Abwertung aufgrund von sehr geringer Präzision.
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „This systematic review highlights that HRQOL is impaired in pediatric LT recipients when compared with healthy controls, but similar to HRQOL in other disease groups and solid organ transplant recipients. Disease-specific tools are now available in the armamentarium of HRQOL instruments for clinical and research use. This review also identified multiple factors associated with HROQL, such as adherence, sleep, and age at LT. Markedly lower school functioning and general health perception domain scores are also key findings.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte 1 Studie mit einer nicht-spezifizierten Nachbeobachtungszeit bei insgesamt 28 Studienteilnehmern identifiziert werden, für welcher Informationen zu den untersuchten Risikofaktoren untersucht wurde. Es fehlen weitere Informationen zur Studie, welche aber aufgrund der geringen Teilnehmerzahl eine sehr geringe Präzision aufweist.</p> <p>CHQ-PF50: Child Health Questionnaire-Parent Form 50; CHQ-PF87: Child Health Questionnaire-Parent Form 87; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; PEDsQ: Pediatric Quality of Life Inventory</p>						

Patienten nach Lungen- oder Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 19) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Hu 2017, Kolb-Savoldelli 2010) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Kugler 2009) zu erwachsenen Patienten nach Herz- oder Lungentransplantation. Beide Übersichtsarbeiten berichten die Häufigkeit von Nichtadhärenz auf der Grundlage von Ergebnissen mehrerer Studien mit einer hohen Variabilität der Ergebnisse.

Konsequenzen aus der geringen Adhärenz wurden in 2 Studien untersucht.

Die prospektive Kohortenstudie (Kugler 2008) wurde in die systematische Übersichtsarbeit von Hu 2017 als einzige prospektive Studie eingeschlossen, die Ergebnisse zum Zusammenhang von Nichtadhärenz und klinischen Endpunkten bei Patienten nach Lungen-Tx untersucht. Kugler 2008 schloss 226 Patienten ein und misst die Adhärenz innerhalb von 2 Jahren nach Lungentransplantation und beobachtet die Patienten dann bis zu 7 Jahre nach Transplantation. Es konnte ein Einfluss der geringen Adhärenz zum Home-Monitoring mittels Spirometrie auf die Zeit bis zum Auftreten eines BOS-Syndroms (bronchiolitis obliterans syndrom), aber nicht auf die Re-Transplantation oder das Versterben nachgewiesen werden.

Auch der Zusammenhang zwischen Nichtadhärenz und klinischen Endpunkten bei Patienten nach Herztransplantation basiert auf den Ergebnissen zweier Auswertungen einer prospektiven Kohortenstudie mit insgesamt 101 Patienten, welche ein höheres Risiko für eine Koronare Herzerkrankung des Transplantats bei Nichtadhärenz nachweisen konnte.

Die Evidenz wurde aufgrund von fehlender Genauigkeit und Studienlimitationen für beide systematische Übersichten mit 2 bewertet.

Tabelle 19: Evidenztabelle für den Risikofaktor fehlende Adhärenz bei Patienten nach Lungen- oder Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Hu 2017 (50) Suche bis 04/2015	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit, Risikofaktoren von Nichtadhärenz , Interventionen zur Verbesserung von Nichtadhärenz und Endpunkten bei Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Lungen-Tx	<u>Einschluss:</u> Englisch-sprachige Publikationen mit Ergebnissen zur Nichtadhärenz zu medizinischen Empfehlungen nach Lungen-Tx bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) Suche in 5 Datenbanken N= 30 Studien N=13 mit Ergebnissen zur Nicht-Adhärenz zur Medikamenteneinnahme (Nachbeobachtungszeit: 2 Wochen-4 Jahre) N=2 untersuchten klinische Endpunkte nach Nichtadhärenz (1 prospektiv: Kugler 2008, n=226), 1 retrospektiv: Yoon 2008) n=3388 (22-331) (alle Studien)) n=3588 (Leber-Tx) (mediane 78, 16-717 Patienten)	Nichtadhärenz zur Medikamenteneinnahme: 2,3-72,2 % (4-100 Fälle/100 PJ) Nichtadhärenz zu Spirometrie: 16-65,9 % (9,5-100 Fälle /100 PJ) Bei unterschiedlichen Definitionen von Nichtadhärenz Kugler 2008 ((51)): Spirometrie zu Hause (≥ 1x täglich) Gute (≥80) vs. moderate (50-79 %) vs. fehlende(<50 %) Adhärenz Yoon 2008 ((52)): Spirometrie zu Hause (≥ 1x /Woche) Hohe (>75) vs. niedrige (≤ 75 %) Adhärenz Nichtadhärenz zu Tabakabstinenz: <2 %	Klinische transplantationsbedingte Endpunkte Mortalität Organverlust BOS Re-Transplantation	Kugler 2008* Yoon 2008: Kein Unterschied im Überleben (p=0,24), von Lungeninduzierten Todesfällen (p=0,17) und nicht- Lungeninduzierten Todesfällen (p=0,70) *Getrennt extrahiert	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
			(2 Studien), 12-45 % (5 Studien) (0-52,3 Fälle /100 PJ) Auf Grundlage verschiedener Erfassungsmethoden (selbstberichtet, Berichte von Pflegenden, Ärzten und physiologische Messungen)			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ This review provides an overview of the evidence on nonadherence to the post-transplant medical regimen among adult LTRs over the past 20 years. While encouraging progress has been made, we identified several knowledge gaps in the field. Future research should consider: (1) applying more rigorous methodologies to define and measure adherence, while accounting for clinical variations in patient instructions; (2) conducting more large-scale randomized controlled trials to test theory-driven and evidence-based interventions; and (3) exploring ways to better utilize the currently available health information technology to promote medical regimen adherence and ultimately achieve better health outcomes among LTRs..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse aus einer sehr breit geplanten systematischen Übersichtsarbeit berichtet, in welcher 2 Studien den Zusammenhang zwischen fehlender Adhärenz und Endpunkten untersuchen (deshalb Abwertung wegen fehlender Präzision). Da ausschließlich p-Werte berichtet werden (deshalb Abwertung wegen Studienlimitationen), werden die Ergebnisse der prospektiven, im Volltext veröffentlichten Studie (Kugler 2009) gesondert berichtet.</p>						
Korb-Salvoldelli 2010 (53) Suchzeitraum bis max. 2010	Systematische Übersicht Untersuchung von Häufigkeit und klinischen Konsequenzen von Nichtadhärenz	Einschluss: Publikationen Ergebnissen zur Nichtadhärenz zu medizinischen Empfehlungen nach Herz- oder Lungen-Tx bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre), n≥ 50, Suche in 3 Datenbanken	Nichtadhärenz zu allen Medikationen (Immunsuppressiva und andere Medikamente) Selbstberichtet in Interviews (n=2), Fragebögen (n=3)	Klinische transplantationsbedingte Endpunkte Späte akute Organabstoßung CAD des Transplant	2 prospektive Studien (n=101) untersuchten auf Grundlage derselben Patientengruppe die klinischen Konsequenzen über eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren: 84 % mit exzellenter Adhärenz (keine fehlende Dosis von Cyclosporin im vergangenen 1 Jahr, ≤ 1 Stunde Abweichung vom Zeitregime) vs.	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
	bei Erwachsenen nach Herz- oder Lungen-Tx	N= 7 Studien, davon untersuchten 2 dieselben Patienten 2 multi-, 5 monozentrisch 2 nach Lungen-Tx, 5 nach Herz-Tx Publikation 1996-2008 n=67-286 Männer: 72 % Medianes Alter: 52 Jahre	Nichtadhärenz bei ≥ 1 Nichteinnahme/Monat Oder elektronisches Monitoring (n=1) über Öffnung der Medikamentendosen <u>Prävalenz: 1-42,9 %</u> , zunehmend mit Zeit nach Tx (in 6/7 Studien gezeigt) 1 Studie (n=127) zeigte höhere Nichtadhärenz nach Herz- im Vergleich zu Lungen-Tx (19 vs. 13 %)	Re-Transplantation Mortalität Mediane Nachbeobachtung: 3,5 Jahre (2 Monate-5 Jahre)	7 % mit minimalen Abweichungen (keine fehlende Dosis aber ≥ 1 Stunde Abweichung vom Zeitregime) vs. 9 moderate Nichtadhärenz (≤ 5 fehlende Dosen im vergangenen Jahr) Es konnte kein Einfluss auf späte akute Organabstoßungen (n=4): 1,2 % vs. 14,3 % vs. 22,2 % nachgewiesen werden 1 Studie (n=101) zeigte bei Nichtadhärenz zu Immunsuppression nach Herz-Tx ein höheres Risiko für CAD des Transplantats(p=0,025) nicht-signifikant höheres Risiko für akute Organabstoßungen und Re-Transplantation (p=0,1) bei Nichtadhärenz ohne Auswirkungen auf Mortalität und Perioden ohne klinische Ereignisse	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „However, this review does reveal that non-adherence after heart or lung transplantation concerns also adjuvant treatments (anti-hypertensive or anti-infectious drugs, for example) and was even higher than non-adherence to immunosuppressive treatments. None studies have show the impact of the non-adherence to adjuvant treatments.

To develop strategies for enhancing adherence, physicians must also assess and understand the different patterns of non-adherence. The good quality of healthcare team–patient relation-ship is crucial to promote educational program in heart and lung transplantation. Furthermore, and perhaps most importantly, future research must focus on patients’ motivation for the medication-taking behaviour.”

Schlussfolgerung der Begutachterin:

Es werden Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit mit eingeschränkter Qualität (Datum der Suche fehlt, 1 Gutachter führte Suche durch, fehlende Informationen zur Qualitätsbeurteilung) berichtet, in welcher 7 Studien die Häufigkeit von Nichtadhärenz und 2 Studien nach Herz-Tx auf der Basis derselben 10 Patienten den Zusammenhang zwischen fehlender Adhärenz und Endpunkten untersuchen (deshalb Abwertung wegen fehlender Präzision). Es werden keine adjustierten Ergebnisse berichtet (deshalb Abwertung wegen Studienlimitationen).

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
Kugler 2009 (51) Deutschland 01/2000-12/2003 (Prävalenz), Nachbeobachtung bis 12 / 2007	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung zur Prävalenz von Nichtadhärenz zur täglichen Spirometrie und zu klinischen Endpunkten	<u>Einschluss:</u> Deutschsprachige Patienten ≥ 6 Monate nach Lungen-Tx (≥ 18 Jahre) mit adäquater Einweisung in Spirometrie n=226 (Response: 78 %) mittleres Alter zur Tx: 46±10,5 Jahre Männer: 59 % Ein- / Zweiseitige Tx: 16,0 /72,5 % Herz-Lungen-Tx: 11,5 % Ursache der Tx: COPD: 25,6 % Ideopathische Fibrose: 22,4 % Cystische Fibrose: 21,5 % A1-Defizit: 14,7 %	Nichtadhärenz: Spirometrie zu Hause (≥ 1x täglich ur selben Zeit) Gute (≥80: 66,5 %) vs. moderate (50-79 %: 16,9 %) vs. fehlende (<50 %: 16,6 %) Adhärenz Innerhalb von 6 Monaten während der ersten 2 Jahre nach Tx (Monate 6-30) Zeitadhärenz (ja / nein) bei täglicher Spirometrie zur selben Zeit (morgens oder abends) stieg von 4,8 % auf 22,1 % (p< 0,001)	Organverlust BOS (BOS Stadium =FEV ₁ <80 % des besten FEV ₁) Re-Transplantation Mortalität (Datum und Ursache auf Grundlage der Geschichte oder Autopsie-Protokolls) Für n=183 (81 %) (Nachbeobachtungszeit bis zu 7 Jahre nach Tx)	Auftreten einer BOS: Auftreten bei 31,9 %, nach mittleren 34±1 (7-91) Monaten Höheres Risiko bei nichtadhärenten Patienten (Kaplan-Meier p < 0,014)*, kein Unterschied in multivariater Analyse (OR: 1,02; 95 %-KI: 0,92-1,08) Re-Transplantation: Auftreten bei 4,8 %, nach mittleren 41±1 (7-92) Monaten Kein Einfluss der Adhärenz (Kaplan-Meier p < 0,07 und in multivariater Analyse Versterben: Auftreten bei 19,6 %, nach mittleren 42±1 (7-92) Monaten Kein Einfluss der Adhärenz (Kaplan-Meier p < 0,6 und in multivariater Analyse *univariate Analyse ohne Adjustierung	2
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In conclusion, we were able to demonstrate that patient nonadherence to HS decreased freedom from BOS in a larger sample in a 7-year prospective cohort study, but did not impact survival. This might be because retransplantation rates were largest in nonadherers. Furthermore, adherence to HS represents a surrogate marker for therapy adherence.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse aus einer qualitativ guten prospektiven explorativen Kohortenstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 7 Jahren nach Transplantation berichtet, es konnte nicht für alle potentiell relevanten Confounder (z.B. Arzt-Patientenverhältnis, psychosoziale Variablen) fehlen.</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention vs. Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (Intervention vs. Kontrolle)	Evidenzgrad (CebM)
CAD: Coronary artery disease; FEV ₁ : Forced expiratory volume in 1 s; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; PJ: Personenjahre						

Schlüsselfrage 3: Welche Risikofaktoren für Nichtadhärenz und/oder eine schlechte Prognose und/oder eine reduzierte Lebensqualität nach Tx existieren?

Risikofaktor Rauchen

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 20) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Nourbala 2011) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Agrarwal 2011, Opelz 2016, Weinrauch 2018), welche nach Ende der Suche in der systematischen Übersicht publiziert wurden. Während Opelz 2016 auf der Grundlage von Registerdaten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation einschließt und den Rauchstatus erfasst, werden die Patienten in den weiteren 2 Studien zu einem späteren Zeitpunkt befragt und ab diesem Zeitpunkt nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungszeit umfasst einen Zeitraum zwischen 2,5 und 10 Jahren.

Alle Studien berichten klinische Endpunkte zur Mortalität, zu krankheitsspezifischen Mortalität und zum Organausfall.

Damit liegen für die Mortalität und das Überleben des transplantierten Organs Ergebnisse des Evidenzgrades 1—vor, die Evidenz wurde abgewertet, da die Ergebnisse lediglich als signifikant beschrieben werden, ohne dass genaue Effektschätzungen berichtet werden. Zur Mortalität, Organausfälle, krankheitsspezifischen Mortalität, Krebserkrankungen und CVD liegen zusätzlich Ergebnisse des Evidenzgrades 2 und 3 aus prospektiven Kohortenstudien vor.

Tabelle 20: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Rauchen bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Agarwal 2011 (54) 08/2001- 07/2003 Nieder- lande	Prospektive Kohortenstudie Stellt Rauchen bei Patienten mit Nieren-Tx einen Risikofaktor für Tx-Verlust oder Tod da?	<u>Einschluss:</u> Ambulante Nieren-Tx-Patienten ≥ 1 Jahr nach Tx mit funktionierendem Transplantat n=604 Alter: 51,5±1,2 Jahre Zeit nach Tx: 6,0 (IQR: 2,6-11,5) Jahre Lebendspende: 83 (14 %) Nachbeobachtungszeit: 5,3 (4,7-5,7) Jahre	Raucher (n=133) Ex-Raucher (n=255) vs. Nichtraucher (n=216) (selbstberichtet in Fragebogen)	Organausfall: Dialysebedarf oder Re- Transplantation Mortalität Effektschätzungen (HR) adjustiert für: Alter, Geschlecht, Zeit seit Tx, Kreatinin Clearance, Proteinurie	Häufigerer Organausfall bei Rauchern (14 %) im Vergleich zu Ex-rauchern (5 %) und Nichtrauchern (4 %) (p< 0,001) in Nachbeobachtungszeit Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,6; 95 %-KI: 0,6- 3,8 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 23,4; 95 %-KI: 1,1- 5,6 Höhere Mortalität bei Rauchern (18 %) und Ex- rauchern (20 %) und Nichtrauchern (9 %) (p< 0,005) in Nachbeobachtungszeit Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 2,2; 95 %-KI: 1,3- 3,8 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 2,0; 95 %-KI: 1,1- 3,7	2
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Smoking after renal transplantation is associated with risk for GF and mortality. Since past smoking is a risk factor for mortality but not for GF, smoking cessation may be beneficial to RTR in delaying GF in long term."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie, Verzerrungspotential kann sich durch die unverblindete einmalige Erfassung des Raucher-Status zu Studienbeginn, den Einschluss 6 Jahre nach Transplantation ergeben, kleine Fallzahl verhindert eine Untersuchung von Dosis-Wirkungsbeziehungen</p>						
Nourbala 2011 (55) Suche bis 2009	Systematische Übersicht Untersuchung von Rauchen als Risikofaktor für Mortalität und,	<u>Einschluss:</u> Studien zu Rauchen vor oder nach Nierentransplantation als Risikofaktor für Organüberleben und Überleben Suche in 1 Datenbank N=12 Studien, davon 4	Raucher vs. Nichtraucher	Mortalität (N=6, 2 mit adjustierten Ergebnissen*) Überleben des Organs (N=7, 3 mit adjustierten Ergebnissen*)	Mortalität 3 Studien zeigten ein signifikantes Ergebnis: wenn > 1 Jahr nach Transplantation geraucht wurde, aber nicht, wenn Rauchen früher beendet wurde (1 Studie) bei > 25 Pack-years, aber nicht bei kleineren Mengen (1 Studie) ohne weitere Angaben (1 Studie)	1- Herabstufun g aufgrund fehlender Ergebnisse und hoher Heterogenit ät

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Organüberleben nach Nieren-Tx	mit adjustierten Ergebnissen Keine Qualitätsbeurteilung		*nur diese wurden extrahiert	Überleben des Organs 3 Studien zeigten ein signifikantes Ergebnis: bei > 25 Pack-years, aber nicht bei kleineren Mengen (1 Studie) ohne weitere Angaben (2 Studien)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "No large-scale study has addressed the impact of smoking on kidney transplant outcomes. Unfortunately, the potential impact of cigarette smoking in kidney transplant recipients has received little attention. According to a limited number of retrospective and cohort studies, cigarette smoking is associated with an increased risk of death and graft loss. Therefore, every attempt should be made to encourage kidney transplant candidates to stop smoking."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 4 Studien mit bedeutsamen Einschränkungen der Qualität (unklare Anzahl der Autoren bei Studienauswahl, keine Untersuchung zur Heterogenität, kein Einschluss chinesischer Patienten), Kein Hinweis auf Publikationsbias</p>						
Opelz 2016 (56) 1995- 2012	Prospektive Kohortenstudie Stellt Rauchen einen Risikofaktor für Prognose oder Krebserkrankung nach Nieren-Tx dar?	<u>Einschluss:</u> alle Patienten (≥ 18 Jahre) nach erster alleiniger Nieren-Tx mit dokumentiertem Rauchstatus n=45 548 Jahr der Transplantation: 2007-2012: 42,1 % Männer: 62,4 % ≥ 60 Jahre: 17,5 % Lebendspender: 34,3 % Immunsuppression mit: CsA+Aza: 13,4 % CsA+MPA: 34,0 % Tacrolimus+MPA: 35,4 %	Raucher (n=4795) Ex-Raucher (n=10 291) vs. Nichtraucher (n=31 462) (selbstberichtet in Fragebogen zum Zeitpunkt der Transplantation)	Transplantatverlust t Mortalitätszensierter Transplantatverlust t Mortalität Tod mit funktionierendem Transplantat durch Infektion / CVD / Krebserkrankung (ICD 10, C00-C96)* innerhalb von 10 Jahren nach Transplantation	Transplantatverlust: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,1; 95 %-KI:1,0-1,1 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,5; 95 %-KI: 1,4-1,6 Mortalitätszensierter Transplantatverlust Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,0; 95 %-KI:1,0-1,1 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,4; 95 %-KI: 1,3-1,5 Mortalität Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,1; 95 %-KI:1,0-1,2 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,6; 95 %-KI: 1,5-1,8 Tod mit funktionierendem Transplantat durch Infektion: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,0; 95 %-KI:0,9-1,0 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,1; 95 %-KI: 0,9-1,3 CVD: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,1; 95 %-KI:1,0-1,3 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,6; 95 %-KI: 1,4-1,9 Krebserkrankung:	3

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Nachbeobachtungszeit: 10 Jahre		hier wurden ausschließlich Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden extrahiert, Effektschätzungen (HR) adjustiert für: Alter, Geschlecht, Zeit seit Tx, Rasse, Spendertyp, Alter, zur Tx führende Erkrankung, Dialysezeit, Antibodies, Mismatch, frühere Krebserkrankung, Immunsuppressiva	Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,4; 95 %-KI:1,0-1,2 Raucher vs. Nichtraucher: HR: 2,6; 95 %-KI: 2,1-3,1 Krebserkrankungen: Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00-14): Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,2 (p=0,22) Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,5 (p=0,014) Atmungsorgane / sonstige intrathorakale Organe (C30-39): Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 3,5 (p< 0,001) Raucher vs. Nichtraucher: HR: 8,4 (p< 0,001) weibliche Genitalorgane (C64-68): Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: 1,2 (p=0,47) Raucher vs. Nichtraucher: HR: 2,1 (p=0,001) Harnorgane (C64-68): Ex-Raucher vs. Nichtraucher: HR: HR: 1,4 (p=0,005) Raucher vs. Nichtraucher: HR: HR: 1,7 (p< 0,001)	
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This large series provides clear evidence that patients who stop smoking before transplantation experience substantial benefits, including a substantial reduction in certain types of malignancy. "						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute Studie auf der Basis von Daten eines internationalen Transplantationsregisters (Collaborative Transplant Study) mit prospektiv geplanter Datenerhebung, Verzerrungspotential kann sich durch die unverblindete einmalige Erfassung des Raucher-Status zu Studienbeginn ergeben, keine Berücksichtigung von Veränderungen des Rauchstatus nach Transplantation						
Weinrauch 2018 (57)	Prospektive Kohortenstudie (post hoc Analyse)	<u>Einschluss:</u> alle Nieren-Tx-Patienten ≥ 6 Monate nach Tx mit stabiler Organfunktion aber erhöhten Plasma-	Raucher (n=451) Ex-Raucher (n=1611) vs. Nichtraucher (n=2048)	Mortalität Tod durch CVD, andere Ursache (z. B. Lunge, Krebserkrankung,	Mortalität: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: 14,0 vs. 9,6 %; HR: 1,21; 95 %-KI: 0,98-1,50, p=0,08 Raucher vs. Nichtraucher: 15,8 vs. 9,6 %; HR: 1,70; 95 %-KI: 1,26-2,26, p=0,001	3

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
08/2002-1/2010 Brasilien, Kanada, USA	Stellt Rauchen einen Risikofaktor für klinische Endpunkte nach Nieren-Tx dar?	Homocysteinwerten (> 11 bzw. < 12 mol/L für Frauen / Männer) n=4110 Alter: 51±10 vs. 54±9 vs. 49±8 Jahre Männer: 41,1 vs. 66,8 vs. 91,2 % Lebenspende: 41,0 vs. 43,3 vs. 37,5 % Zeit nach Tx: 4 Jahre Nachbeobachtung alle 6 Monate über 2,5 Jahre	(selbstberichtet in Fragebogen)	Infektion, Trauma, Operation, Suizid, Niere), zentral bestätigte CVD-Ereignisse (überlebter Herzinfarkt oder Schlaganfall, Revaskularisation), Organausfall Organausfall oder Tod Effektschätzungen (HR) adjustiert für: Alter, Rasse, Geschlecht, LD-Lipoprotein, SBP, Klasse der chronischen Nieren-erkrankung	Tod durch CVD: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: 5,0 vs. 4,4 %; HR: 0,97; 95 %-KI: 0,69-1,35, p=0,84 Raucher vs. Nichtraucher: 5,1 vs. 4,4 %; HR: 1,20; 95 %-KI: 0,73-1,97, p=0,48 zentral bestätigte CVD-Ereignisse: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: 16,3 vs. 12,5 %; HR: 1,17; 95 %-KI: 0,96-1,42, p=0,12 Raucher vs. Nichtraucher: 16,4 vs. 12,5 %; HR: 1,40; 95 %-KI: 1,06-1,86, p=0,02 Tod durch andere Ursache (z. B. Lunge, Krebserkrankung, Infektion, Trauma, Operation, Suizid, Niere): Ex-Raucher vs. Nichtraucher: 8,7 vs. 4,8 %; HR: 1,50; 95 %-KI: 1,23-2,01, p=0,007 Raucher vs. Nichtraucher: 10,7 vs. 4,8 %; HR: 2,39; 95 %-KI: 1,62-3,51, p< 0,001 Organausfall: Ex-Raucher vs. Nichtraucher: 9,1 vs. 7,8 %; HR: 1,15; 95 %-KI: 0,88-1,51, p=0,30 Raucher vs. Nichtraucher: 13,1 vs. 7,8 %; HR: 1,49; 95 %-KI: 1,06-2,01, p=0,02 Organausfall oder Tod Ex-Raucher vs. Nichtraucher: 19,5 vs. 15,9 %; HR: 1,15; 95 %-KI: 0,96-1,37, p=0,13 Raucher vs. Nichtraucher: 25,2 vs. 15,9 %; HR: 1,61; 95 %-KI: 1,27-2,04, p< 0,001	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ Continued smoking was associated with >100 % increased risk of non-cardiovascular death, 70% greater risk of all-cause mortality and a 50 % greater risk of graft loss, a risk not seen in former smokers. These findings confirm previous non-adjudicated observations that smoking is associated with adverse clinical outcomes and suggest that more emphasis should be placed on smoking cessation prior to kidney transplantation.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute Studie auf der Basis von Daten einer prospektiven Studie bei Nierentransplantierten Patienten mit erhöhten Plasma-Homocysteinwerten, Verzerrungspotential kann sich durch die unverblindete einmalige Erfassung des Raucher-Status zu Studienbeginn ergeben</p>						
<p>Aza: Azathioprin; CVD: kardiovaskuläre Erkrankungen; CsA: Cyclosporin; DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); GF: Graft failure (Organausfall); HR: Hazard Ratio; IQR: Intraquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; MPA: Mycophenolsäure; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 21) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Li 2017), welche bei Patienten nach Lebertransplantation den Einfluss des Rauchens auf postoperative Komplikationen untersucht und 11 als retrospektiv beschriebene Studien einschließt.

Damit liegen für die Komplikationen Ergebnisse des Evidenzgrades 1-vor, die Evidenz wurde abgewertet, da ausschließlich retrospektive Studien eingeschlossen werden, wobei unklar bleibt, ob einige Bestandteile der Studien, wie die Datenerfassung in einem Transplantationsregister prospektiv erfolgten.

Tabelle 21: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Rauchen bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Li 2017 (58) Suche bis May 2016	Systematische Übersicht Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Rauchen und post-operativen Komplikationen nach Leber-Tx	Einschluss: Patienten mit Leber-Tx, ≥ 18 Jahre, Berichtete Ergebnis zum Zusammenhang Rauchen und postoperativer Morbidität (RR+95 %-KI) ableitbar, verfügbarer Volltext N=11 (9 retrospektive Kohorten-, 2 Fall-Kontroll-Studien) n=4631 (105-1275) Patienten mittleres Alter: 46-55 Jahre Nachbeobachtungszeit: 4,75-10 Jahre Rauch-Prävalenz: 47,8 %; 95 %-KI: [46,2 %; 49,4 %] Studienqualität (Newcatle-Ottawa-Scale): hohe Qualität	Raucher (n=2214) vs. Nichtraucher (n=2417)	Postoperative Komplikationen / Morbidität (CVD, Leberarterien-Thrombose, Bösartige Tumore, Leberkomplikationen)	CVD (N=6): Erhöhtes Risiko für Raucher (RR: 1,31; 95 %-KI: [1,03; 1,67] ohne bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=0\%$, $p=0,602$) Leberarterien-Thrombose (N=5) Kein Zusammenhang (RR: 1,33; 95 %-KI: [0,91; 1,94] ohne bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=0\%$, $p=0,479$) Neu aufgetretene bösartige Tumore (N=5): Erhöhtes Risiko für Raucher (RR: 1,90; 95 %-KI: [1,12; 3,22] bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=67,4\%$, $p=0,015$) Leberkomplikationen (N=4): Kein Zusammenhang (RR: 1,12; 95 %-KI: [0,90; 1,40] ohne bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=0\%$, $p=0,561$) Sensitivitätsanalysen bestätigten Stabilität der Ergebnisse, kein Hinweis auf Publikationsbias	1- Herabstufung aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studiendaten
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „There is not enough evidence supporting an association between cigarette smoking and early mortality and morbidity after liver transplantation. However, smokers should still be encouraged to quit before and after liver transplantation due to the long-term health benefits of smoking cessation.“</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen (fehlende Informationen zur Anzahl der screenenden Autoren) , eingeschlossen wurden ausschließlich retrospektive Studien, keine Informationen zur Erfassung des Rauchstatus und fehlende Differenzierung zwischen Rauchern und Nichtrauchern.</p>						
<p>CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; I²: Anteil der nicht-zufallsbedingten Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; ; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko</p>						

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 22) beschreibt Ergebnisse aus 2 Kohortenstudien, von denen 1 Kohortenstudie (Bonser 2012) auf einer prospektiven Datenerfassung basiert, während die Datenerfassung in der 2. Kohortenstudie (Hellemons 2011) auf der Grundlage von Patientenakten erfolgte. Bonser 2012 untersucht den Einfluss vom Rauchstatus des Spenders auf die Prognose der Patienten über 3 Jahre nach Transplantation der Lunge, während Hellemons 2011 die Prognose über 5 Jahre von Ex-Rauchern mit derer von Rauchern vergleicht.

Beide Studien berichten klinische Endpunkte zur Mortalität und zu Todesursachen. Zusätzlich werden in Bonser 2012 Ergebnisse zur Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und in Hellemons 2011 zum Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung berichtet.

Damit liegen für den Einfluss des Rauchstatus des Spenders Ergebnisse des Evidenzgrades 3 und zum Einfluss des Rauchstatus des Transplantierten des Evidenzgrades 4 vor.

Tabelle 22: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Rauchen bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Bonser 2012 (59) Großbrita nnien Transplan- tation 07 / 1999- 12 / 2010	Prospektive Kohortenstudi e Zusammenhan g zwischen Transplantatio n der Lungen von Rauchern und Nichtrauchern und Ablehnung der Lungen von Rauchern	Einschluss: Patienten ≥ 18 Jahre auf der Warteliste für eine Lungen-Tx (ohne Herz-Lungen-Tx) n=1222 1.Vergleich: Alter: 53 (IQR 43- 58) vs. 50 (IQR 37- 57) Jahre Männer: 53 vs. 57 % Transplantation beider Lungen: 66 vs. 70 % Nachbeobachtung szeit: 3 Jahre	Empfänger einer Lunge eines Rauchers (n=510) vs. Nichtrauchers (n=712)	Überleben über 30 Tage, 90 Tage, 3 Jahre Todesursachen Zeit im Krankenhaus / auf der ITS	Überleben 30 Tage: 90,4 %; 95 %-KI: [87,5; 92,7] vs. 94,6 %; 95 %- KI: [92,7; 96,1] 90 Tage: 86,6 %; 95 %-KI: [83,3; 89,0] vs. 90,5 %; 95 %- KI: [88,1; 92,4] 3 Jahre: höheres Risiko für Empfänger der Lungen von Rauchern (HR: 1,36; 95 %-KI: [1,11; 1,67], p=0,003) Medianes Überleben: 4,9 Jahre; 95 %-KI: [4,4; 5,5] vs. 6,5 Jahre; 95 %-KI: [5,9; 7,2] Todesursachen: bis zu 90 Tagen nach Tx: kein signifikanter Unterschied nach 90 Tagen oder später: höheres Risiko für Tod durch Transplantatausfall (27 vs. 16 %) und bösartige Tumore (3 vs.8 %), geringeres Risiko für Tod durch Lungeninfektion (25 vs. 32 %) (p=0,046) Zeit im Krankenhaus: 29 (IQR 22-42) vs. 26 (IQR 19-37) Tage (p=0,00008) Zeit auf der ITS: 4 (IQR 2-10) vs. 3 (IQR 2-8) Tage (p=0,03)	3

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgra d (OCEBM)
	Systematische Übersicht N=3 zusätzliche Studien zum Einfluss der Transplantatio n der Lungen von Rauchern und Nichtrauchern auf kurzfristige Prognose mit unterschiedlich gerichteten Ergebnissen		Empfänger einer Lunge eines Rauchers (n=506) vs. Verbleiben auf der Warteliste von Patienten mit gleicher oder längerer Wartezeit (k.A.)		Überleben 3 Jahre: geringeres Risiko für Empfänger der Lungen von Rauchern (HR: 0,79; 95 %-KI: [0,70; 0,91], p=0,0043)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In the UK, an organ selection policy that uses lungs from donors with positive smoking histories improves overall survival of patients registered for lung transplantation, and should be continued. Although lungs from such donors are associated with worse outcomes, the individual probability of survival is greater if they are accepted than if they are declined and the patient chooses to wait for a potential transplant from a donor with a negative smoking history. This situation should be fully explained to and discussed with patients who are accepted for lung transplantation."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie auf der Grundlage prospektiv gesammelter Daten eines Transplantationsregisters, Rauchstatus des Spenders wird von Verwandten erfragt, Rauchstatus des Empfängers konnte nicht berücksichtigt werden.</p>						
Hellemons 2011 (54) 1990-2008 Nieder- lande	Retrospektive Kohortenstudi e Zusammenhan g zwischen Rauchen vor	<u>Einschluss:</u> Patienten mit erster Lungen-Tx, ≥ 18 Jahre n=326	Ex-Raucher (Rauch- entwöhnung ≥6 Monate vor L- Tx ist Voraussetzung	Chronische Nierenerkrankung (CKD): CKD-III (GFR< 60mL/min/1,73m ²) CKD-IV (GFR< 60mL/min/1,73m ²)	CKD-III: Höheres Risiko für Ex-Raucher: 74,4 % vs. 58,2 % (p< 0,001) 1-10 PY: 72,6 %, 11-25 PY: 74,7 %, > 25 PY: 75,8 % (HR 1,25; 95 %-KI: [1,10; 1.42] per PY); p< 0,001) CKD-IV:	4

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Lungen-Tx und chronischer Nieren-erkrankung	Immunsuppression: CNI-based in Kombination mit Steroiden und Azathioprin, ab 2001 mit Tacrolimus Alter zur Zeit der L-Tx: 36,8±12,5 Jahre (Nichtraucher)- 55,1±5,6 Jahre (> 25 pack years Männer: 51 % L-Tx nach 2000: 56 % Nachbeobachtung szeit: 5 Jahre	für Aufnahme auf die Warteliste) Kategorisierung nach Packungsjahren (PY) (1 Jahr = 20 Zigaretten / Tag über 1 Jahr) in 1-10, 11-25, < 25 Jahre (n=192) vs. Nichtraucher (n=134)	Mortalität Todesursachen nach 5 Jahren	Höheres Risiko für Ex-Raucher: 20,2 % vs. 10,7 % (p= 0,004) 1-10 PY: 15,0 %, 11-25 PY: 20,4 %, > 25 PY: 26,9 % (HR 1,46; 95 %-KI: [1,17; 1.83]); p< 0,001) Mortalität: Kein signifikanter Unterschied: 37,2 % vs. 32,9 % (p=0,4) Häufigste Todesursachen: Organausfall: Kein signifikanter Unterschied (34,2 %) nach mittleren 3,8±3,4 Jahren Bösartige Tumore: Höheres Risiko für Raucher (23 vs. 8,5 %, p=0,03) nach mittleren 5,0±4,0 Jahren	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Thus, despite cessation, smoking history remained a risk factor for CKD in LTx recipients. Considering the increasing acceptance for LTx of older recipients with lower baseline renal function and an extensive smoking history, our data suggest that the problem of post-LTx CKD may increase in the future”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Kohortenstudie in einem Transplantationszentrum auf der Grundlage von Informationen aus Patientenakten mit Unterschieden zu Studienbeginn zwischen den Vergleichsgruppengruppen (in Analysen als Konfounder berücksichtigt), Rauchen nach L-Tx kann nicht ausgeschlossen werden, fehlende Daten zum sozioökonomiscghen Status, Komoriditäten und Umwelteinflüssen</p> <p>CKD: Chronische Nierenerkrankung; GFR: Glomerular filtration rate; HR: Hazardrate; IQR: Intraquartilrange; IST: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>						

Risikofaktoren Über- und Untergewicht

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 23) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Hill 2015, Li 2017) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Tremblay 2016), welche nach Ende der Suche in den systematischen Übersicht publiziert wurde. Während in Hill 2015 Patienten mit extremem Übergewicht zum Zeitpunkt der Transplantation ($BMI \geq 30$) mit normalgewichtigen Patienten ($BMI 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$) verglichen werden, vergleicht Li 2017 Patienten mit Übergewicht ($BMI 25-30 \text{ kg/m}^2$) mit normalgewichtigen Patienten. Die Studie von Tremblay 2016 vergleicht Patienten in 5 verschiedenen BMI-Klassen.

Alle Studien berichten klinische Endpunkte zur Mortalität und zum Organausfall.

Damit liegen für die Mortalität und das Überleben des transplantierten Organs Ergebnisse des Evidenzgrades 1—vor, die Evidenz wurde herabgestuft, da Ergebnisse aus retrospektiven Kohortenstudien in die Auswertung einbezogen wurden.

Tabelle 23: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Übergewicht bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Hill 2015 (60) Suche bis 31.05.2013	Systematische Übersicht Untersuchung von Obesity als Risikofaktor für Mortalität, Organverlust und verminderter Organfunktion nach Nierentransplantation bei Erwachsenen	<u>Einschluss:</u> Studien zu extremen Übergewicht (BMI≥30) zum Zeitpunkt der Tx als Risikofaktor im für DGF, Organüberleben und Überleben nach einzelnen Nieren-Tx bei Erwachsenen Suche in 3 Datenbanken N=17 Studien, davon 9 monozentrisch, 6 mit adjustierten Ergebnissen Qualitäts-beurteilung mit Newcastle-Ottawa	Extremes Übergewicht (BMI≥30) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m ²)	Mortalität (N=8, 5 mit adjustierten Analysen*) Organüberleben (Death-censored graft loss) (N=10, 5 mit adjustierten Analysen*) Delayed Graft Function (DGF) (N=11, 4 mit adjustierten Analysen*) *nur diese wurden extrahiert	Mortalität Kein signifikant erhöhtes Risiko bei extremen Übergewicht: HR 1,24; 95 %-KI: [0,90-1,70] mit signifikanter unerklärter Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien (I ² =81 %) Organüberleben Signifikant erhöhtes Risiko bei extremen Übergewicht: HR 1,06; 95 %-KI: [1,01-1,12] ohne signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien (I ² =0%) DGF: Signifikant erhöhtes Risiko bei extremen Übergewicht: HR 1,68; 95 %-KI: [1,39-2,03] bei signifikanter Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien (I ² =72 %)	1- Herabstufung aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studiendaten
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Despite having amuch higher likelihood of DGF, obese transplant recipients have only a slightly increased risk of graft loss and experience similar survival to recipients with normal BMI.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 17 retrospektiven Studien, ausschließlich Ergebnisse mit Adjustierungen aus 6 Studien wurden genutzt, geringe Einschränkungen der Qualität (Studienbewertung durch 1 oder 2 Autoren?), hohe Fallzahl und Repräsentativität (viele Länder), aber nur 6 Studien weisen Adjustierungen auf, diese basieren auf verschiedenen Kovariablen (i.d.R. Charakteristika des Empfängers wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, des Spenders wie Lebend vs. Totspende, und transplantationsspezifische Merkmale wie HLA-Mismatch oder kalte Ischämiezeit), keine Adjustierung für Medikamente, keine Differenzierung zwischen innerhalb des extremen Übergewichtes, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Li 2017 (58) Bis Oktober 2015	Systematische Übersicht Einfluss von Übergewicht auf Risiko nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> Originalstudien mit Vergleichen zwischen Übergewichtigen (BMI 25-30 kg/m ² und normalgewichtigen (BMI 18,5-25) Patienten nach Nieren-Tx mit Ergebnissen zu DGF, akute Abstoßung und Überleben (des Organs / Patienten) mit berichteten Effektschätzern Suche in 3 elektronischen Datenbanken N= 8 Studien N= 47-194 vs. 62-310 Patienten in Vergleichsgruppen Alter: 27,4-52 vs. 22,3-47 Jahre in Vergleichsgruppen Nachbeobachtungszeit: 1-10 Jahre Studienqualität: moderat für alle Studien	Übergewicht (BMI 25-30 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m ²)	Verminderte Organfunktion (DGF) Akute Abstoßung Organverlust Überleben	DGF (N=7, n=957 vs. 1320): Kein Unterschied: RR 0,99; 95 %-KI: [0,73; 1,35] bei bedeutsamer Heterogenität, kein Publikationsbias Akute Abstoßung (N=5; n=1499) Kein Unterschied: RR 1,11; 95 %-KI: [0,88; 1,40] bei geringer Heterogenität Organverlust (N=5; n=630 vs. 1130) Kein Unterschied: RR 1,10; 95 %-KI: [0,86; 1,39] bei geringer Heterogenität Überleben (N=4; n=487 vs. 820) Kein Unterschied: RR 0,98; 95 %-KI: [0,94; 1,01] bei moderater Heterogenität	1- Herabstufung aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studiendaten

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The metaanalysis results suggested that overweight patients and patients with normal weight have similar outcomes after kidney transplant. However, for Chinese individuals, the conclusion should be further verified by additional studies."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 8 Studien mit moderaten Einschränkungen der Qualität (Studienauswahl durch 1 oder 2 Autoren?, keine Untersuchung zur Heterogenität, kein Einschluss chinesischer Patienten), Kein Hinweis auf Publikationsbias</p>						
Tremblay 2016 (61) USA 2001-2013	Prospektive Kohortenstudie Zusammenhang des BMI vor Tx auf Prognose	<p><u>Einschluss:</u> Patienten mit Nieren-Tx, die in einem Nieren-Tx-Programm leitliniengerecht betreut werden N=467 Patienten Immunsuppression mit gewichtsangepassten r-ATG als Induktionstherapie, frühes Absetzen von Korticosteroiden, Tacrolimus und Mykophenolat-Derivaten</p> <p>Nachverfolgung: 3,9±2,5 Jahre (0,1-11 Jahre) Alter: 45,3±15,1 (BMI≤20) bis 53,0±12,3 Jahre (BMI 30-34,9) Männer: 39 % Lebendspender: 67 %</p>	<p>BMI ≥ 35 kg/m² (n=57) BMI 30-34,9 kg/m² (n=110) BMI 25-29,9 kg/m² (n=149) BMI 20-24,9 kg/m² (n=119) vs. BMI ≤ 20 kg/m² (n=32)</p>	<p>Überleben des transplantierten Organs Tod mit funktionierendem Organ Verminderte Funktion des Organs (DGF) Glomerular Filtration Rate (GFR) Organabstoßung Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus Ergebnisse adjustiert für Alter, Geschlecht, DM Typ II, Lebendspende, BMI, HLA mismatch</p>	<p>Überleben des transplantierten Organs: 1-Jahres-Überleben 97,8 % ohne Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI (p=0,59) Tod mit funktionierendem Organ: 1-Jahres-Überleben 99,6 % ohne Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI (p=0,83) Verminderte Funktion des Organs: Keine Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI (p=0,71), geringste Häufigkeit bei BMI≥35 (3,5 %), höchste Häufigkeit bei BMI< 20 (9,4 %), OR: 0,39; 95 %-KI: [0,05; 2,94] GFR: Keine Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI nach 1,3 und 5 Jahren (p=0,19, p=0,81, p=0,33) Organabstoßung innerhalb von 1 Jahr: Keine Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI (p=0,93), höchste Häufigkeit bei BMI≥35 (14,0 %), höchste Häufigkeit bei BMI 25-29,9 (10,1 %), Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus:</p>	3- aufgrund Herabstufung aufgrund von von Indirektheit und geringer Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					Keine Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI: mediane 5 Tage; IQR 4-7	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Our results do not show an effect of BMI on posttransplant outcomes, suggesting that relaxation of BMI criteria may be warranted for recipient selection. “</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Auswertung einer prospektiven Kohortenstudie mit geringem Anteil von Patienten mit BMI>35 (12,2), so dass Genauigkeit der Ergebnisse gering ist, evtl. ist Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils von Lebendspendern beschränkt</p>						
<p>DGF: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); DM: Diabetes mellitus; GFR: Glomerular Filtration Rate; HLA: human leucocyte antigen; HR: Hazard Ratio; I²: Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, welche nichtzufallsbedingt ist; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Tabelle 24 Die Evidenztabelle (Tabelle 24) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Barone 2017). Diese vergleicht Patienten mit extremem Übergewicht mit Patienten mit Normal- oder Übergewicht und berichtet klinische Endpunkte zur Mortalität und zum Organausfall.

Damit liegen für die Mortalität über Nachbeobachtungsperioden zwischen 30 Tagen bis zu 5 Jahren und Informationen zu Komplikationen und Aufenthaltsdauern im Krankenhaus Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor, die Evidenz wurde herabgestuft, da Ergebnisse aus retrospektiven Kohortenstudien in die Auswertung einbezogen wurden.

Tabelle 24: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Übergewicht bei Patienten mit Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Barone 2017 (62) Referenz Suche bis März 2017	Systematische Übersichts Untersuchung von extremen Übergewicht als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und Mortalität bei Patienten mit Lebertransplantation	<u>Einschluss:</u> englischsprachige Kohortenstudien bei Patienten nach Leber-Tx mit BMI-Messung vor OP und Untersuchung von Mortalität, Komplikationen oder Krankenhausaufenthalte Suche in 4 Datenbanken N=24 (4 prospektive + 20 retrospektive Studien) n=132 126 (40-69 619) Nachbeobachtungszeit : 30 Tage (1 Studie) bis > 5 Jahre Studienqualität: Keine Einschränkung an Selektion, Repräsentativität der Patienten, Messung von -Exposition und	Extremes Übergewicht (BMI≥30, BMI 30-34,5, BMI 35-39,9, BMI ≥ 40) oder vs. Normalgewicht oder Übergewicht (BMI 18,5-29,9) oder vs. 18,5-39,9	Mortalität (30 Tage, 1,2,3,5-Jahre) Postoperative Komplikationen Kardiopulmonare Komplikationen, Krankenhaus- oder ITS-Aufenthalt Graft survival (Zusammenfassung nicht möglich aufgrund von heterogenen Ergebnissen, wird nicht berichtet)	Mortalität: 30 Tage: ≥30 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=19 012): OR: 1,36 (1,18; 1,57) 30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=17 262): OR: 1,28 (1,06; 1,54) 35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=2, n=16 171): OR: 1,26 (0,99; 1,61) ≥40 vs. 18,5-29,9 (N=2, n=15 579): OR: 1,97 (1,43; 2,73) ≥40 vs. 18,5-39,9 (N=2, n=18 348): OR: 1,90 (1,38; 2,62) 1 Jahr: ≥30 vs. 18,5-29,9 (N=21, n=62 142): OR: 1,10 (0,95; 1,27) 30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=12, n=53 359): OR: 0,98 (0,82; 1,17) 35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=9, n=45 857): OR: 1,17 (0,94; 1,46) ≥40 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=43 320): OR: 1,38 (1,00; 1,92) ≥40 vs. 18,5-39,9 (N=8, n=128 035): OR: 1,34 (1,10; 1,62) <i>2 Jahre:</i> keine bedeutsame Heterogenität ≥30 vs. 18,5-29,9 (N=12, n=21 241): OR: 1,19 (0,96; 1,47) 30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=6, n=18 588): OR: 1,02 (0,92; 1,14)	1- Herabstufung aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studiendaten

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Outcome in 19 Studien, in 5 Studien insuffiziente Repräsentativität der exponierten Kohorte mit Übergewicht, eingeschränkte Beurteilung des Outcomes in 17 Studien</p> <p>Publikationsbias möglich bei 2-Jahresmortalität (1 Vergleich), 3-Jahresmortalität (3 Vergleiche)</p> <p>Verzerrung durch Konfounder (z.B. durch Ascitis, Diabetes, Zeit auf Warteliste)</p> <p>Heterogenität der Studien (z.B. Wahl der Grenzwerte für Übergewicht)</p>			<p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=17 268): OR: 1,19 (0,97; 1,46)</p> <p>≥40 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=16 573): OR: 1,48 (1,20; 1,82)</p> <p>≥40 vs. 18,5-39,9 (N=6, n=89 601): OR: 1,46 (1,32; 1,61)</p> <p>3 Jahre: bedeutsame Heterogenität in *</p> <p>≥30 vs. 18,5-29,9 (N=10, n=41 787): OR: 1,60 (1,07; 2,40)*</p> <p>30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=35 967): OR: 1,07 (0,86; 1,32)</p> <p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=29 344): OR: 1,31 (0,55; 3,12)*</p> <p>≥40 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=26 563): OR: 1,47 (0,81; 2,64)*</p> <p>≥40 vs. 18,5-39,9 (N=5, n=109 430): OR: 1,26 (0,92; 1,72)</p> <p>5 Jahre:</p> <p>≥30 vs. 18,5-29,9 (N=10, n=60 301): OR: 1,16 (1,01; 1,33)</p> <p>30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=9, n=52 947): OR: 1,02 (0,91; 1,15)</p> <p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=45 515): OR: 1,17 (0,96; 1,42)</p> <p>≥40 vs. 18,5-29,9 (N=6, n=42 144): OR: 1,48 (1,03; 2,14)</p> <p>≥40 vs. 18,5-39,9 (N=7, n=127 778): OR: 1,34 (1,08; 1,67)</p> <p>Post-operative Komplikationen:</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					≥30 vs. 18,5-29,9 (N=13, n=4545): OR: 1,60 (1,21; 2,11) 30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=3001): OR: 1,56 (1,10; 2,21) 35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=1250): OR: 2,82 (0,89; 8,96) ≥40 vs. 18,5-29,9 (N=3, n=994): OR: 3,03 (0,32; 29,03) ≥40 vs. 18,5-39,9 (N=3, n=1636): OR: 2,72 (0,73; 10,23) Kardiopulmonare Komplikationen: ≥30 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=808): OR: 2,62 (1,35; 5,09) Länge des Krankenhausaufenthalts: ≥30 vs. 18,5-29,9 (N=6, n=1220): MD: 1,83 (-0,21; 3,86) Länge des Aufenthalts auf der ITS: ≥30 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=703): MD: 2,16 (- 1,44; 5,77)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our analysis suggests that class III obesity poses a significantly increased mortality risk after liver transplantation and that, with those in the other two classes of obesity, these patients exposed to a higher risk of post-operative complications." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht, keine Einschränkung der Qualität, basiert auf 24 Studien (davon 20 retrospektiv) – deshalb schwerwiegende Studienlimitationen bei 83% der Studien, Beschränkung auf englischsprachige Veröffentlichungen, substantielle Heterogenität und Publikationsbias						
IST: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OR: Odds Ratio; Tx: Transplantation						

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 25) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Upala 2016). Diese vergleicht Patienten mit Übergewicht, extremem Übergewicht und Untergewicht mit Patienten mit Normalgewicht und berichtet klinische Endpunkte zur Mortalität und zum erstmaligen Auftreten einer verminderten Organfunktion (PGD).

Damit liegen für die Mortalität und PGD über eine Nachbeobachtungsperiode von 12 Monaten Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor, die Evidenz wurde herabgestuft, da Ergebnisse aus retrospektiven Kohortenstudien in die Auswertung einbezogen wurden.

Tabelle 25: Evidenztabelle für die Risikofaktoren Über- und Untergewicht bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Upala 2016 (63) Suche bis Mai 2015	Systematische Übersicht Zusammenhang zwischen Über- und Untergewicht vor Lungentx und Prognose	<u>Einschluss:</u> Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zum Zusammenhang des BMI / Ernährungs-zustandes und Outcomes nach Lungen-Tx bei Erwachsenen ≥ 16 Jahre N=13 Studien (11 retrospektiv, 2 prospektiv), publiziert 1998-2015 N=40 742 (85-11 411) Teilnehmer Nachbeobachtungszeit: 1-11 Jahre Keine Studie wies hohes Verzerrungspotential auf In Metaanalysen wurden bei Auswertungen von Transplantationsdatenbanken (UNOS, LTOG) nur neueste Ergebnisse eingeschlossen	Übergewicht (BMI \geq 25) Extremes Übergewicht (BMI \geq 30) Untergewicht (BMI <18,5) vs. Normalgewicht oder Übergewicht (BMI 18,5-24,9)	1-Jahres- Überleben nach Transplantation Erste verminderte Organfunktion (PGD)	1-Jahres-Überleben nach Transplantation (N=5): Untergewicht erhöht Mortalität: RR: 1,36; 95 %-KI [1,11; 1,66] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I ² =0 %) Extremes Übergewicht erhöht Mortalität: RR: 1,90; 95 %-KI [1,42; 2,56] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I ² =0 %) Ein signifikanter Einfluss von Übergewicht konnte nicht gezeigt werden: RR: 1,16; 95 %-KI [1,42; 2,56] PGD (N=2): Extremes Übergewicht erhöht Risiko für PGD: RR: 1,92; 95 %-KI [1,39; 2,65] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I ² =0 %) Übergewicht erhöht Risiko für PGD: RR: 1,72; 95 %-KI [1,32; 2,24] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I ² =0 %) Ein signifikanter Einfluss von Untergewicht konnte bei bedeutsamer Heterogenität (I ² =86 %) nicht gezeigt werden: RR: 0,69; 95 %-KI [0,23; 2,09]	1- Herabstufung aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studiendaten

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our results add evidence to the current body of knowledge by showing that overweight and obesity are associated with an increased risk of post-transplant mortality and PGD. Each transplant center should weigh the risks and benefits of having candidates with an abnormal BMI. Physicians should emphasize to candidates that they should improve their nutritional status and optimize their BMI. They should also assess whether the patient is ready to undertake the measures necessary to succeed in these efforts, such as undergoing a comprehensive lifestyle intervention. Further studies that evaluate the risk of a low or high BMI on lung transplantation outcomes with longer follow-up periods are necessary. Such studies will provide more definitive information on what guidelines the transplant center should develop regarding exclusion criteria for lung transplant candidates.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: methodisch gute systematische Übersicht unter Einschluss von retrospektiven Studien auf Grundlage einer geringen Anzahl von Studien, da nur die aktuellste Auswertung von Datenbanken in die Metaanalysen einging (ansonsten können Patienten doppelt eingehen), kurze Nachbeobachtungsperiode (1 Jahr)</p>						
<p>DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); I²: Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, welche nichtzufallsbedingt ist; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; PGD: Erste verminderte Organfunktion (primary graft dysfunction); RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 26) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Foroutan 2017) bei Erwachsenen und 1 retrospektiven Auswertung von prospektiv erhobenen Registerdaten bei Kindern auf der Warteliste und nach einer Herztransplantation (Ryan 2018). Die systematische Übersicht untersucht den Einfluss des BMI vor Herztransplantation auf die Mortalität nach Transplantation. Die Kohortenstudie vergleicht Patienten mit Übergewicht und extremen Übergewicht mit Patienten mit Normalgewicht und berichtet klinische Endpunkte zur Mortalität auf der Warteliste und nach Transplantation und zum Auftreten von Komorbiditäten nach Transplantation.

Damit liegen für die Mortalität bei Erwachsenen Evidenz des Evidenzgrades 1 und für Kinder für Mortalität und das Auftreten von Komorbiditäten Ergebnisse des Evidenzgrades 3 vor.

Tabelle 26: Evidenztable zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor Übergewicht bei Patienten nach Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Foroutan 2018 Suche 1967-11/2017	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses des BMI auf die Mortalität nach Herztransplantation bei Erwachsenen	<u>Einschluss:</u> Studien zum Einfluss des BMI vor Herz-Tx auf Endpunkte nach Tx bei Erwachsenen Suche in 4 Datenbanken N=5 Studien (UNOS Register, ISHLT Register, 1 multizentrische Studie aus Kanada und 2 monozentrische Studien (Österreich, Spanien) N=47 528, Tx 1986-2014 Männer: 75,7 % Alter: 50,7 (40-65) Jahre Qualitäts-beurteilung mit QIPS: Verzerrungs-potential: Niedrig in 4 Studien, hoch in 1 Studien	Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m ²) Extremes Übergewicht (Adipositas) (BMI 30,0-34,9 kg/m ²) Extreme Adipositas (BMI ≥ 35 kg/m ²) Untergewicht (BMI <18,5 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-24,9)	Mortalität Mediane Nachbeobachtungszeit: 2,4 Jahre	Mortalität: 1-Jahres-Gesamtüberleben: 89,4 %; 95 %-KI: 89,1-89,7% 5-Jahres-Gesamtüberleben: 75,9 %; 95 %-KI: 75,4-76,4 % 1.Untergewicht vs. Normalgewicht (2 Studien, n=2102) Es konnte kein Einfluss von Untergewicht in univariaten Analysen nachgewiesen (HR: 1,09; 95 %KI 0,96-1,24), nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode konnte ein erhöhtes Versterberisiko bei Untergewicht nachgewiesen werden (HR: 1,18; 95 %-KI 1,02-1,38). Für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, konnte kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden (HR: 1,09; 95 %-KI 0,88-1,35). 2.Übergewicht vs. Normalgewicht (5 Studien, n=17 699) Es konnte weder in univariaten Analysen (HR: 1,02; 95 %KI 0,96-1,07), noch in multivariaten Analysen nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode (HR: 1,04; 95 %KI 0,98-1,10), noch für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, ein leicht erhöhtes Versterberisiko nachgewiesen werden (HR: 1,06; 95 %-KI 0,98-1,16). 3.Extremes Übergewicht (Adipositas) vs. Normalgewicht (2 Studien, n=8481)	1 GRADE: hohe Qualität der Evidenz für 1.,3. und 4. Vergleich GRADE: Moderate Qualität der Evidenz im 2. Vergleich Abwertung aufgrund von Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Sowohl in univariaten Analysen (HR: 1,10; 95 %KI 1,04-1,17), als auch in multivariaten Analysen nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode (HR: 1,17; 95 %KI 1,08-1,26), als auch für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, ein erhöhtes Versterberisiko bei extremen Übergewicht nachgewiesen werden (HR: 1,30; 95 %-KI 1,17-1,44).</p> <p>4.Extreme Adipositas vs. Normalgewicht (2 Studien, n=2208)</p> <p>Sowohl in univariaten Analysen (HR: 1,24; 95 %KI 1,12-1,38), als auch in multivariaten Analysen nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode (HR: 1,29; 95 %KI 1,14-1,46), als auch für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, ein leicht erhöhtes Versterberisiko bei extremer Adipositas nachgewiesen werden (HR: 1,37; 95 %-KI 1,15-1,63).</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „We obtained and summarized high- quality evidence assessing the impact of BMI on all- cause mortality postheart transplantation. We found a significantly increased risk of mortality in patients with BMI ≥ 30 kg/m² across different age categories. We also found an increased mortality risk in underweight (BMI < 18.5 kg/m²) candidates 39 years or older. Although the absolute increased risk associated with obesity or underweight is small; it may, however, become clinically important when combining with other patient characteristics that impact outcomes. Therefore, obesity (BMI > 30 kg/m² vs current ISHTL guidelines recommending >35 kg/m²) and underweight (BMI < 18.5 kg/m²) may be considered as relative contraindications for heart transplant. Future evidence in the form of randomized controlled trials may identify effective interventions targeting obesity-related comorbidities or weight management strategies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 5 Studien, mit meist geringem Verzerrungsrisiko, Abwertung der Qualität der Evidenz wegen schwerer Inkonsistenz</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Ryan 2018 (65) 1987-2014, USA	Auswertung von prospektiv erhobenen Daten Zusammenhang zwischen Übergewicht und extremen Übergewicht und Prognose	Einschluss: Kinder (2-17 Jahre) nach Herz-Tx n=5065 Patienten auf der Warteliste für eine Herz-Tx Alter: 11 (IQR 6-15 Jahre) Jungen: 57,2 % Normalgewicht: n=71,5 % Übergewicht: 12,7 % Extremes Übergewicht (Klasse 1 / 2 / 3): 10,3 / 3,8 / 1,7% n=3609 Patienten mit Herz-Tx Normalgewicht: n=72,2 % Übergewicht: 12,7 % Extremes Übergewicht (Klasse 1 / 2 / 3): 9,6 / 3,9 / 1,6% Mehr Jungen, Diagnose dilatierte Kardiomyopathie (DCM), weniger angeborene Herzfehler in hohen Gruppen (p<0,001) Jungen: 57,0% Häufigste Diagnosen: DCM: 46,2 % CHD: 31,3 %	Übergewicht (BMI 85.-95. Perzentil) Extremes Übergewicht, Klasse 1 (100-120 % des 95. Perzentils) Extremes Übergewicht, Klasse 2 (121-140 % des 95. Perzentils) Extremes Übergewicht, Klasse 3 (> 140 % des 95. Perzentils) Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Warteliste vs. Normalgewicht (BMI >5. -≤ 85. Perzentil)	Überleben auf der Warteliste und nach Transplantation* Komorbidität nach Transplantation Adjustiert für Alter des Spenders / Empfängers, Geschlecht, Rasse, angeborene Fehlbildung, Beatmung, Inotropika	Überleben auf der Warteliste: Kein Unterschied hinsichtlich der Wartezeit in Abhängigkeit von der Gewichtsklasse: mediane Wartezeiten: 52-61 Tage, kein Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit Normalgewicht und Übergewicht, kein Unterschied innerhalb der Patienten mit Übergewicht Überleben nach Transplantation: schlechteres Überleben der Patienten mit Übergewicht im Vergleich zu Patienten mit Normalgewicht Übergewicht s. Normalgewicht: p< 0,001 Extremes Übergewicht s. Normalgewicht: p= 0,01 (Extremes) Übergewicht s. Normalgewicht: HR 1,244; 95 %-KI [1,097; 1,411], p=0,001 kein Unterschied innerhalb der Patienten mit Übergewicht extremes Übergewicht vs. Übergewicht: p=0,216 Komorbidität nach der Transplantation: Vergleich (extremes) Übergewicht vs. Normalgewicht zeigt häufigeres Auftreten von Diabetes (14,0 vs. 8,5 %, p< 0,001) und Organabstoßung mit notwendigem Krankenhausaufenthalt (34,9 vs. 30,6 %, p=0,14) Kein Unterschied beim Auftreten einer koronaren Vakulopathie des Transplantats, eines behandlungsbedürftigen Bluthochdrucks, Hyperlipidämie oder renalen Dysfunktion	3 retrospektive Auswertung prospektiv gesammelter Registerdaten

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „We demonstrate that stricter definition of normal weight reveals a negative effect of being overweight or obese on pediatric heart transplant outcomes without further stratification by weight class. Combined overweight-obese status is an independent risk factor for decreased survival. The present study does not allow for selection of absolute weight-based criteria regarding transplant listing (application could even disadvantage certain groups) and suggests the need to look further for potentially modifiable risk factors with the goal of improving long-term outcomes in this group once they are transplanted.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: retrospektive Auswertung prospektiv gesammelter Registerdaten mit Adjustierungen für Unterschiede zum Zeitpunkt der Transplantation, Übergewicht wurde anhand des BMI ermittelt, ein hoher BMI kann auch auf bestimmte krankheitsbedingte Indikationen (z.B. Hypervolämie) zurückgeführt werden, eine Differenzierung ist nicht möglich, geringe Fallzahl führte zu geringer Power beim Nachweis von Unterschieden innerhalb der Gruppen mit Übergewicht</p>						
HR: Hazard-ratio; IQR: Intraquartilrange; ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence						

Risikofaktor Depression / Angst

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 27) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Belaiche 2017, Dew 2015). Es konnten keine ab 2015 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudien identifiziert werden. Während Belaiche 2017 verschiedene prädiktive Faktoren bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation untersucht, wurden in Dew 2015 die Risikofaktoren Angst und Depression bei Erwachsenen und Kindern nach Organtransplantation untersucht. Die Nachbeobachtungszeit in den eingeschlossenen Studien umfasst einen Zeitraum zwischen 0 und 25 Jahren.

Eine systematische Übersicht berichtet ausschließlich Ergebnisse zur Adhärenz (Belaiche 2017), die 2. systematische Übersicht (Dew 2015) berichtet klinische Endpunkte zur Mortalität, Organverlust, Organabstoßung, Komorbiditäten und Rehospitalisierung. In Tabelle 18 wurden die Ergebnisse für Patienten nach Nierentransplantation extrahiert.

Damit liegen für alle Endpunkte Ergebnisse des Evidenzgrades 1 oder 1—mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 0 und 25 Jahren vor, die Qualität der Evidenz für die Adhärenz aufgrund von Inkonsistenz und Studienlimitationen abgewertet. Ergebnisse für Patienten nach Nierentransplantation liegen für den Einfluss einer Depression auf die Gesamtmortalität vor.

Tabelle 27: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Belaiche 2017 (66) Suche: 01/2009- 12/2014</p>	<p>Systematische Übersicht</p> <p>Untersuchung prädiktiver Faktoren für die Nichtadhärenz zu Immun- suppressiva / Medikamenten- einnahme bei erwachsene n Patienten nach Nieren-Tx</p>	<p><u>Einschluss:</u> Studien zu prädiktiven Faktoren für die Adhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei erwachsene n Patienten nach Nieren-Tx</p> <p>Suche in 3 Datenbanken, N=37 Studien (2 RCT, 33 prospektive, 2 retrospektive Kohortenstudien) n=15-32 757 Alter: 51,1±6 Jahre 59% Männer</p> <p><u>Qualitätsbeurteilung</u> (Newcastle-Ottawa Scale, %): 33-92 %, < 50 % in 19 /37 Studien (51 %) Qualitätsscore: 22-92%, Abwertung aufgrund geringer Studiengröße, Einschluss von Freiwilligen und fehlenden Kontrollgruppen</p>	<p>Psychologische Probleme: Depression Angst</p>	<p>Fehlende Adhärenz Messung über elektronisches Monitoring (N=9) Blutlevel von Immunsuppressiva (N=5) Patienteninterviews oder Berichte (N=3+23) Tablettenzählung (N=5) Auskünften von Ärzten oder Schwestern (N=2) CNI aus dem Blut (N=5) oder mehrere Methoden (N=6)</p> <p>Nachbeobachtungszeit 0-25 Jahre</p>	<p>Prävalenz von Nichtadhärenz: 1,6-58,7% Psychologische Erkrankungen Geringere Adhärenz bei Depression und Angst in 7 Studien (n=34 44) Keine Signifikanz in 2 Studien (n=379), nicht berichtet in 28 Studien</p>	<p>1- Herabstufung aufgrund von Studienlimitatione n der eingeschlossenen Studien und der Inkonsistenz der Ergebnisse</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Risk factors for non-adherence can be classified into five categories as follows: 1. Socio-demographical factors (age below 50, male gender, low social support, unemployment, poor education), 2. Disease-related factors (more than 3 months after transplant, living donor, re-transplant, more than 6 co-morbidities), 3. Drug-related factors (more than 5 drugs/day, more than 2 intakes/day, cyclosporine treatment), 4. Patient-related factors (negative beliefs, negative behaviors and negative satisfaction), and 5. <u>Psychological factors (depression and anxiety)</u>. These factors should be regularly screened to detect a risk of non-adherence as early as possible. Consequently, a standardized framework taking into account the fact that adherence is a dynamic process, is required. A lot of approaches exist but self-reports which are easy to use in routine practice remain the cornerstone of adherence assessment, although their reliability is still questionable. Models based on objective data, such as drug exposure, could provide a basis for further studies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, Herabstufung der Qualität der Evidenz aufgrund von inkonsistenten Ergebnissen der Einzelstudien, basiert zum größten Teil auf prospektiven Studien mit z.T. schwerwiegende Studienlimitationen</p>						
Dew 2015 (67) Suche: 1981- 09/2014	Systematische Übersicht Untersuchung von Depression und Angst als Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität nach Organ-Tx bei Erwachsenen und Kindern	<u>Einschluss:</u> Studien zu von Depression und Angst als Risikofaktoren für 8 Endpunkte nach Organ-Tx bei Erwachsenen und Kindern Suche in 4 Datenbanken N=27 prospektive Studien mit Relativen Risiken und Konfidenz-intervallen N=23 in Metaanalysen n>53 000 (23-47 899) Patienten, >164 000 Personenjahre Nachbeobachtung Alter: Erwachsene: N=25 Erwachsene und Kinder: N=2 Transplantation von	Depression (N=14, davon N=4 für Nieren- Tx) Messung über Standardisiertes klinisches Interview (N=3), Standardisierte Selbstreport- Skala (N=15), Interview und Skala (N=2)	Gesamt mortalität Organverlust (death-censored) Akute / Chronische Organabstoßung nach Transplantation der Niere Nachbeobachtungszeit 0-25 Jahre	Gesamt mortalität Erhöhtes Risiko bei Depression: RR 1,72; 95 %-KI (1,20; 2,45) (N=4) Erhöhtes Risiko mit zunehmenden depressiven Symptomen: RR 1,02; 95 %-KI (1,00; 1,04) (N=1) Morbidität bei Depression Keine Erhöhung des Risikos für Organverlust (RR: 0,44; 95 %-KI [0,17;-1,13] und RR: 2,10; 95 %-KI [1,94;2,27]) (N=2) Erhöhtes Risiko für Organverlust (RR: 1,65; 95%KI: 1,21-2,26) ohne signifikante Heterogenität (N=3)	1

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Herz (N=10), Leber(N=6), Niere (N=5), Lunge (N=4), Pankreas (N=1), Mix (N=1) Qualitäts-beurteilung (Downs 1998): 26 % hatten geringe Qualität, beste Studien bei Leber-Tx				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Depression increases risk for posttransplant mortality. Few studies considered morbidities; the depression-graft loss association suggests that linkages with morbidities deserve greater attention. Depression screening and treatment may be warranted, although whether these activities would reduce posttransplant mortality requires study.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 27 prospektiven Studien (davon 5 nach Transplantation der Niere) mit minimalen Einschränkungen der Qualität (Suchbegriffe nicht explizit berichtet), kein Hinweis auf Publikationsbias, alle extrahierten Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Nierentransplantation, schwerwiegende Studienlimitationen bei 26% der Studien.</p>						
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 28) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Dew 2015, Fineberg 2016) und 1 Kohortenstudie mit vermutlich prospektiver Datenerhebung (Meller 2017), welche nach Ende der Suche in den systematischen Übersichten publiziert wurde. In Fineberg 2016 wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien mit Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen. In Dew 2015 wurden prospektiv geplante Kohortenstudien mit Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 6 bzw. 3 von 14 Studien zu den Risikofaktoren Depression und Angst schlossen Patienten nach Leber-Tx ein. Eine weitere Studie untersucht bei Patienten mit Lebertransplantation die Kombination der Risikofaktoren Angst und Depression. Die Kohortenstudie vergleicht die Prognose von Patienten mit antidepressiver Medikation mit der aller Patienten.

Die systematischen Übersichten der Evidenzgrade 1 und 1- berichten klinische Endpunkte zur Mortalität, Organverlust oder -abstoßung, Komplikationen und Rehospitalisierung mit einer Nachbeobachtungszeit von 0-25 Jahren.

Tabelle 28: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2015 (67) Suche: 1981-09/2014	Systematische Übersicht Untersuchung von Depression und Angst als Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität nach Organ-Tx bei Erwachsenen und Kindern	<u>Einschluss:</u> Studien zu von Depression und Angst als Risikofaktoren für 8 Endpunkte nach Organ-Tx bei Erwachsenen und Kindern Suche in 4 Datenbanken N=27 prospektive Studien mit Relativen Risiken und Konfidenzintervallen N=23 in Metaanalysen n>53 000 (23-47 899) Patienten, >164 000 Personenjahre Nachbeobachtung Alter: Erwachsene: N=25 Erwachsene und Kinder: N=2 Transplantation von Herz (N=10), Leber(N=6), Niere (N=5), Lunge (N=4), Pankreas (N=1), Mix (N=1)	Depression (N=14, davon N=6 nach Leber-Tx) Angst (N=3) nach Leber-Tx Messung über Standardisiertes klinisches Interview (N=3), Standardisierte Selbstreport-Skala (N=15). Interview und Skala (N=2)	Gesamtmortalität Organverlust Akute / Chronische Organabstoßung Infektion Rehospitalisierung nach Transplantation Nachbeobachtungszeit 0-25 Jahre	Gesamtmortalität Kein Erhöhtes Risiko bei Depression (N=6): RR 1,24; 95 %-KI (0,64; 2,38) Mit zunehmender Anzahl depressiver Symptome steigt das Risiko: RR 1,17; 95 %-KI (1,01;1,34) (N=1) Keine signifikante Risikoerhöhung mit zunehmenden Angstsymptomen : RR: 1,01; 95 %-KI (0,94;1,08) (N=1) Morbidität bei Depression Keine Erhöhung des Risikos für Organverlust (N=2): RR: 0,47; 95 %-KI (0,20; 1,08) und RR: 1,37; 95 %-KI (0,50; 3,76) Kein signifikanter Zusammenhang bei Infektion (RR: 1,29; 95%KI: 0,82-2,05 oder Re-Hospitalisierung (RR: 1,19; 95%KI: 0,81-1,75)	1

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Qualitäts-beurteilung (Downs 1998): 26% hatten geringe Qualität, beste Studien bei Leber- Tx				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Depression increases risk for posttransplant mortality. Few studies considered morbidities; the depression-graft loss association suggests that linkages with morbidities deserve greater attention. Depression screening and treatment may be warranted, although whether these activities would reduce posttransplant mortality requires study.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 27 prospektiven Studien (davon 6 nach Leber-Tx) mit minimalen Einschränkungen der Qualität (Suchbegriffe nicht explizit berichtet), Kein Hinweis auf Publikationsbias, hier werden Ergebnisse nach Leber-Tx berichtet, schwerwiegende Studienlimitationen bei 26% der Studien.</p>						
Fineberg 2016 (68) Suche: 1975- 05/2015	Systematische Übersicht Untersuchung von psychologische n als Risikofaktoren vor Leber-Tx für klinische Endpunkte nach Leber-Tx	<u>Einschluss:</u> englischsprachige Kohortenstudien (n≥ 20) mit Nachbeobachtungszeite n zu psychologischen Risikofaktoren vor Leber- Tx mit berichteten klinischen Endpunkten nach Tx bei Erwachsenen Suche in 5 Datenbanken N=19 Studien n=25-339	Psychologische Risikofaktoren (gemessen über standardisierten Skalen oder strukturierte Interviews) Depression (N=9) Angst (N=10) Vor Transplantation	Gesamtmortalität Organverlust Rehospitalisierung Mentale Gesundheit Adhärenz Kognitiver Status nach Transplantation Nachbeobachtungs- zeit einige Wochen bis 3 Jahre	Gesamtmortalität (N=4) 4 Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zum Einfluss von Depression vor Tx: 1. Studie (n=38) zeigte höhere Werte der Depression-Subskala des EORTC DLQ-30 bei in der peri-Tx Periode nach Tx verstorbenen im Vergleich zu >6 Monate überlebenden Patienten 2. Studie (n=84) zeigte ein höheres Sterberisiko nach Tx bei Depression (p=0,04) in bivariaten, aber nicht in multivariaten Analysen 3. Studie (n=76) konnte keinen Zusammenhang feststellen 4. Studie (n=339) zeigte ein besseres Überleben über mind. 18 Monate bei Depression vor Tx (BDI-Score) (OR: 0,37; 95 %-KI 0,16-0,88) bei Patienten nach Nieren- oder Leber-Tx	1- Abwertung aufgrund von Inkonsistenz und Studienlimitatione n

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>4 Studien konnten keinen Zusammenhang zu Angst vor Tx feststellen Organverlust (N=5)</p> <p>5 Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zum Einfluss von Depression vor Tx:</p> <p>1. Studie (n=339) zeigte ein höheres Risiko bei Depression (BDI) (OR: 2,44; 95 %KI 1,2-5; p=0,01) bei Patienten mit Leber- oder Nieren-Tx</p> <p>2. Studie (n=62) fand geringere Angst- und Depressionsscores (Berlin Mood questionnaire) bei Patienten mit Organverlust</p> <p>3 Studien konnten keinen Einfluss feststellen</p> <p>4 Studien konnten keinen Zusammenhang zu Angst vor Tx feststellen Lebensqualität (N=2)</p> <p>1. Studie (n=76): Depression vor Tx ist ein Risikofaktor für eine geringere Lebensqualität nach Tx (p=0,01), während Angst prädiktiv für eine bessere Lebensqualität ist bei Patienten mit verschiedenen Organ-Tx</p> <p>2. Studie (n=60) zeigte Zusammenhang zwischen Angst / Depression (HADS) und Lebensqualität 1 und 6 Monate nach Tx, aber nicht 1 Jahr nach Tx: Psychiatrische Endpunkte (N=2)</p> <p>1. Studie (n=67): Depression vor Tx ist ein Risikofaktor für Depression nach Tx</p> <p>2. Studie (n=76) zeigte keinen Zusammenhang zwischen Depression vor Tx und mentaler Gesundheit nach Tx</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „From the decision about whether and when to transplant to discussing likely benefits of transplant and planning postop-LT support and rehabilitation, the data reviewed here suggest that nonsubstance psychological factors may inform postop care for individual patients. However, current data are limited, and more work is needed to test these factors as generalizable predictors of posttransplant outcomes. Available evidence does not support recommendations for or against any particular pre-LT assessment. We expect that emerging data will inform future standard of care regarding the role of psychological assessment in candidacy evaluation for LT.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 19 Studien mit Nachbeobachtung mit moderaten Einschränkungen der Qualität (keine Beurteilung der Studienqualität, keine Angaben zur prospektiven oder retrospektiven Durchführung der Studien), Keine Aussagen zu Publikationsbias, keine Metaanalysen (vermutlich aufgrund der hohen Heterogenität der Studien) auf Grundlage von eher kleinen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Abwertung aufgrund von Inkonsistenz und Studienlimitationen.</p>						
Meller 2017 (69) 1993- 2015 USA	Kohortenstudie Kann eine medikamentös e Behandlung die Prognose von Patienten mit Leber-Tx und Depression verbessern?	<u>Einschluss:</u> Patienten nach Leber-Tx n=869 Männer: 54 vs. 67% (p=0,01) Wichtigste Hauptdiagnosen: Alkoholbedingte Zirrhose: 25 vs. 30 % Alkohol: 18 vs. 25 % Zirrhose: 22 vs. 12% Alter: 50 (18-71) vs. 53 (18-75) Jahre (p=0,016)	Patienten mit antidepressiver Medikation (n=104) vs. Patienten ohne Antidepressiva (n=765)	Überleben adjustiert für Alter und Geschlecht	Überleben: Besseres Überleben für Patienten mit behandelter Depression im Vergleich zu Patienten ohne Antidepressiva (p=0,007) Medianes Überleben: 193 Monate; 95 %-KI [138; 248] vs. 133 Monate ; 95 %-KI [120; 146] HR 0,588; 95 %-KI [0,37; 0,92]	3- Herabstufung aufgrund der unklaren prospektiven Erfassung
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The improved survival for the depressed patients may simply be related to an amelioration of depressed symptoms via antidepressant medications. However, this interpretation would only be congruent with reduced hazard, not elevated survival, beyond the norm (median) for other transplant participants. Assuming the reliability and generalization of our findings, perhaps a reasonable and compelling interpretation is that combined with the effectiveness of antidepressant medications, the seeking and receiving treatment for depression is a type of proxy measure of a more global pattern of adherence to recommended posttransplant medical regime”</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Kohortenstudie, bei welcher ein prospektiv geplanter Anteil in der Datenerhebung möglich ist, aber nicht genau beschrieben wird (deshalb Herabstufung). Berichtet werden adjustierte Ergebnisse berichtet, In Kontrollgruppe wird ein hoher Anteil von Patienten mit unbehandelter und – diagnostizierter Depression vermutet.</p>						
<p>BDI: Beck Depression Index; F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung; HASD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; KI: Konfidenzintervall; LOT: Life Orientation Test; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 29) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Courtwright 2016) und 2 prospektiven Kohortenstudien (Smith 2016, Smith 2017), welche nach Ende der Suche in den systematischen Übersicht publiziert wurden. In Courtwright 2016 wurden prospektiv geplante Kohortenstudien mit Patienten nach Lungentransplantation eingeschlossen, von denen 5 bzw. 3 Studien die Risikofaktoren Depression oder Angst untersuchten. Eine weitere Studie untersucht bei Patienten mit Lebertransplantation die Kombination der Risikofaktoren Angst und Depression. Die 2 Kohortenstudien schlossen Patienten 6 Monate nach Lungentransplantation (Smith 2016) bzw. vor Lungentransplantation ein.

Die systematische Übersicht des Evidenzgrades 1 berichtet klinische Endpunkte zur Mortalität, die 1 prospektive Kohortenstudien des Evidenzgrades 2- berichtet zusätzlich Ergebnisse zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 15,8 Jahren. Die Evidenz wurde aufgrund der fehlenden prospektiven Planung der Auswertung und der fehlenden Präzision herabgestuft.

Tabelle 29: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Court-wright 2016 Suche bis Oktober 2015	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses von Depression oder Angst vor Lungen-Tx auf Überleben	<u>Einschluss:</u> prospektive Kohortenstudien bei Patienten nach Lungen-Tx mit Angaben zu Depression und Angst und Überleben N=9 Studien N=6 Studien mit Angst / Depression vor Tx und Ergebnissen zum Überleben nach Tx für Metaanalysen n=711 (30-201) Patienten Prävalenzen: Depression: 34,3-50 % Angst: 25,1-50 % Todesfälle: 345 (48,5 %) Konfounderadjustierung in 4/6 Studien	Depression (N=5) gemessen mit BDI metrisch (N=3) DSM (MDD vs. kein MDD) (N=1) SDS metrisch (N=1) Angst (N=3) gemessen mit DSM dichotom (N=1) STAI metrisch (N=2) Angst und Depression (N=1) gemessen mit DSM: MDD oder GAD vs. kein MDD oder GAD)	Überleben nach Transplantation Nachbeobachtungszeit: 7,8 (1-15,8) Jahre	Überleben nach Transplantation: Kein Einfluss von Angst und Depression: HR 1,009; 95 %-KI [0,998; 1,019] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der 9 Einzelstudien (I ² =0%) Kein Einfluss von Angst vor Tx: HR 1,005; 95 %-KI [0,991; 1,019] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der 3 Einzelstudien (I ² =0%) Kein Einfluss von Angst und Depression vor Tx: HR 1,013; 95 %-KI [0,997; 1,030] ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der 5 Einzelstudien (I ² =0%) Subgruppenanalysen zeigten keinen Einfluss der Erfassung von Depression und Angst als metrische oder kategoriale Variable	1
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „There is sufficient evidence to conclude that scores on indices of depression and anxiety pretransplant are not associated with increased mortality following lung transplant. Once patients are listed for transplant, it is unlikely that further interventions on depression and anxiety would improve survival following transplant. Additional attention, however, should be paid to posttransplant depression, where more aggressive treatment may translate to better survival.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersichtsarbeit auf der Grundlage von Patienten, welche sich auf der Warteliste für eine Lungentransplantation befinden (Vorselektion der Patienten), berichtet wird der Einfluss auf das Überleben, für weitere Endpunkte liegen keine Ergebnisse vor.</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Smith 2016 (71) 09/2000- 08/2004 USA	Prospektive Kohortenstudie (Sekundäranalyse einer RCT) Zusammenhang von Stress nach Lungen-Tx und Langzeitüberleben	<u>Einschluss:</u> Patienten 6 Monate nach Lungen-Tx n=152 (28 CF, 64 COPD, 26 ideopathische Lungenfibrose, 14 andere) von 181 transplantierten Patienten Alter: 49,8±13,1 Jahre Männer: 42 % Abstoßungsepisoden (0/1 / 2/>2): 59 / 27 / 10 / 5 % Psychotrope Medikation: 47 % Psychotherapie: 12 %	Psychometrische Merkmale: Depression (BDI-II) Angst (STAI-S, STAI-T) Allgemeine nichtpsychotische psychiatrische Erkrankungen* Soziale Unterstützung* 6 Monate nach Tx *Ergebnisse hier nicht berichtet	Überleben ab 6 Monate nach Lungen-Tx Ergebnisse adjustiert für FEV ₁ , Grunderkrankung, Abstoßung, Transplantation styp Nachbeobachtungszeit: 7,4 (0,8-13,5) Jahre	Überleben: 80 (61 %) Todesfälle Hauptmodell: Höhere <u>negative Emotionen</u> erhöhen das Sterberisiko: HR 1,55; 95 %-KI [1,08; 2,22], p=0,017 Weitere Modelle: Erhöhtes <u>BDI-II</u> erhöht das Sterberisiko: HR 1,31; 95 %-KI [1,06; 1,61], p=0,011, erhöhte Depressionsskalen führten zu schlechterem 5-Jahres-Überleben: 1./ 2./3. /4. Quartil: 65 / 60 / 55 / 47 % Patienten mit klinisch signifikanter Depression (BDI-II=14) wiesen im Vergleich zu Patienten mit medianen Depressionsscores (BDI-II=4) ein um 15 Prozentpunkte geringe Überlebenschance auf (62 vs. 47) Es konnte kein Einfluss von <u>Angst</u> nachgewiesen werden: STAI-S: HR 1,22; 95 %-KI [0,92; 1,61], p=0,166, : STAI-T: HR 1,20; 95 %-KI [0,95; 1,51], p=0,119	3- Herabstufung aufgrund geringer Präzision
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In conclusion, we found that higher levels of negative affect, particularly depression and general distress, were associated with increased mortality following transplant. Future studies would benefit from a more detailed assessment of biobehavioral mechanisms linking negative affect to outcomes following transplant. If these findings are confirmed, future studies could be conducted to investigate whether interventions to reduce negative affect following transplantation are associated with improved clinical outcomes.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Sekundäranalyse einer RCT mit Ergebnissen um Langzeitüberleben ohne Messungen von Adhärenz, Inflammation oder physischer Aktivität und kurzfristigen Endpunkten (Fehlfunktion der Lunge, so dass Ursachen des Versterbens unklar bleiben, keine Messung sozioökonomischer Merkmale, geringe Präzision der Ergebnisse aufgrund der Fallzahl</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Smith 2018 (72) 01/2009-01/2015 USA	Prospektive Kohortenstudie (prospektive Datenerhebung) Zusammenhang von Depression vor Lungen-Tx, perioperativen Endpunkten und Mortalität	<u>Einschluss:</u> Patienten bei Untersuchung vor Lungen-Tx N=273 von 682 Patienten mit Lungen-Tx gaben Einwilligungserklärung Alter: 59,0 ± 13,4 Jahre Männer: 67 % Restriktive /Obstruktive Lungenerkrankung: 66 / 24 % Cystische Fibrose: 10 % BDI: 9,3±6,3 (0-32), 21% wiesen klinisch erhöhte Werte auf PSSS: 77,8±8,4 (14-84)	Depression (BDI-II) Soziale Unterstützung* ca. 5 Monate vor Lungen-Tx (Median 4,8; IQR (3,1; 10,2) Monate	Mortalität Nachbeobachtungszeit: 6,1 (0-13,4) Jahre aller Patienten, welche mindestens 1 Monat und Krankenhausaufenthalt überlebten Krankenhausaufenthalt nach Lungen-Tx Ergebnisse adjustiert für Alter Geschlecht, Grunderkrankung, FEV ₁ , Alter des Spenders, Transplantation styp	Mortalität: 113 (41 %) Todesfälle Todesursachen: Lunge (27 %), Organausfall (13 %), Infektion (16 %), Krebs (9 %), Multiorganausfall (8 %), Herz / Gehirn (5 %), andere oder unbekannt (23 %) Kein Zusammenhang zwischen Depression und Mortalität im Hauptmodell ohne Konfounderadjustierung: HR 1,12; p=0,360 eine geplante Analyse zeigt Risikoerhöhung bei Subgruppen-analyse i. Abh. vom Krankenhausaufenthalt (p=0,019): Vergleichsgruppe (REF): keine Depression (low BDI) und Krankenhaus(KH)-aufenthalt < 120 Tage low BDI+KH≥120 vs. REF: HR 0,87; 95 %-KI (0,47; 1,61) high BDI+KH<120 vs. REF: HR 1,72; 95 %-KI (0,99; 2,98) high BDI+KH≥120 vs. REF: HR 3,73; 95 %-KI (1,85; 7,55) Krankenhausaufenthalt: mediane Dauer: 14 (IQR 10-26) Tage, Maximum 303 Tage, 13 Patienten verstarben im Krankenhaus Depression führte zu einem längeren Krankenhausaufenthalt (p=0,018): Anstieg des BDI-II um 7 Punkte bewirkt eine Verlängerung des KH-aufenthaltes um 2 Tage, Patienten mit Depression (BDI≥14) waren 2, 5 Tage länger im KH als Patienten mit geringerem Score: 20,1; 95 %-KI (15,5; 26,1) vs. 17,6; 95 %-KI (15,5; 19,9) Zusammenhang verschwindet, wenn 6 Minuten-Gehstrecke in das Modell einbezogen wird.	2- Herabstufung aufgrund fehlender Präzision und prospektiver Planung

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, the present study provides preliminary evidence that depression may provide important predictive information, but the association between pretransplant characteristics and future clinical outcomes may be influenced by perioperative medical factors. The present study suggests that screening for post-transplant depressive symptoms and verifying adequate social support are particularly important among individuals who have a more difficult and protracted hospital course.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische Kohortenstudie mit prospektiver Datenerhebung (Exposition wurde vor Endpunkten erhoben), aber keiner prospektiv geplanten Datenanalyse, die in Abhängigkeit von Konfounderanalysen und Subgruppenauswahl einen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Depression und längerem Krankenhausaufenthalt bzw. Mortalität und sozialer Unterstützung und Mortalität gibt, Selektion der Studienteilnehmer, da nur 40 % eine Einwilligungserklärung gaben, Einflussgrößen wurden vor Transplantation erhoben</p>						
<p>BDI: Beck Depression Index; CF: cystic fibrosis; COPD: chronische obstructive Lungenerkrankung; DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); DSM: Diagnostic and Statistical Manual; FEV₁: Forced expiratory volume; F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung; GAD: generalized anxiety disorder; GHQ: general health questionnaire; HASD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; KI: Konfidenzintervall; KH: Krankenhaus; LOT: Life Orientation Test; MDD: Major depressive disorder; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; PSSS: perceived soial support scale; REF: Referenzgruppe; RR: Relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Self-rating depression scale; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; STAI: State trait Anxiety Inventory; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 30) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Dew 2015) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Spadena 2017), welche nach Veröffentlichung der systematischen Übersicht publiziert wurde. In Dew 2015 wurden Studien zu den Risikofaktoren Angst und Depression nach Organ-Transplantation eingeschlossen, von denen 14 bzw. 6 der 27 eingeschlossenen Studien die Risikofaktoren Depression oder Angst bei Patienten nach Herztransplantation untersuchten. Ergebnisse zu Patienten nach Herztransplantation werden gesondert berichtet und extrahiert. Eine prospektive Kohortenstudie (Spadena 2017) schloss Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation ein und berichtet Ergebnisse zur Interaktion von Depression und sozialen Kontakten.

Die systematische Übersicht des Evidenzgrades 1 berichtet klinische Endpunkte zu Mortalität, Organverlust, Organabstoßung oder dem Auftreten einer Krebserkrankung über Nachbeobachtungszeiten zwischen 0 und 25 Jahren, während die prospektive Kohortenstudien des Evidenzgrades 2 berichtet ausschließlich Ergebnisse zum Überleben berichtet.

Tabelle 30: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für die Risikofaktoren Depression und Angst bei Patienten nach Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2015 (67) Suche: 1981-09/2014	Systematische Übersicht Untersuchung von Depression und Angst als Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität nach Organ-Tx bei Erwachsenen und Kindern	<u>Einschluss:</u> Studien zu von Depression und Angst als Risikofaktoren für 8 Endpunkte nach Organ-Tx bei Erwachsenen und Kindern Suche in 4 Datenbanken N=27 prospektive Studien mit Relativen Risiken und Konfidenzintervallen N=23 in Metaanalysen n>53 000 (23-47 899) Patienten, >164 000 Personenjahre Nachbeobachtung Alter: Erwachsene: N=25 Erwachsene und Kinder: N=2 Transplantation von Herz (N=10), Leber(N=6), Niere(N=5), Lunge (N=4), Pankreas (N=1), Mix (N=1)	Depression (N=14, davon N=9 für Herz-Tx) Angst (N=6 nach Herz-Tx) Messung über Standardisiertes klinisches Interview (N=3), Standardisierte Selbstreport-Skala (N=15), Interview und Skala (N=2)	Gesamt mortalität Organverlust (death-censored) Akute / Chronische Organabstoßung Krebs nach Transplantation Nachbeobachtungsgs-zeit 0-25 Jahre	Gesamt mortalität Erhöhtes Risiko bei Depression : RR 1,84; 95 %-KI (1,36; 2,48) (N=9) Kein Zusammenhang mit wachsendem Depressionsscore RR 1,00; 95 %-KI (0,98; 1,02) (N=1) Keine signifikante Risikoerhöhung bei Angst (RR: 1,39; 95%KI: 0,85-2,27) ohne signifikante Heterogenität in 6 Studien Morbidität bei Depression Kein signifikanter Zusammenhang für chronische Organabstoßung : RR: 1,66; 95 %-KI: (0,57; 4,86) oder Krebs RR: 1,42; 95 %-KI: 0,57-43,54) Morbidität bei Angst Kein signifikanter Zusammenhang für akute und chronische Organabstoßung: RR: 0,85; 95 %-KI: (0,30; 2,37) und RR: 1,50; 95 %-KI: (0,54; 4,18) oder Krebs: RR: 1,40; 95 %-KI: (0,49; 4,01)	1

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Qualitäts-beurteilung (Downs 1998): 26% hatten geringe Qualität, beste Studien bei Leber-Tx				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Depression increases risk for posttransplant mortality. Few studies considered morbidities; the depression-graft loss association suggests that linkages with morbidities deserve greater attention. Depression screening and treatment may be warranted, although whether these activities would reduce posttransplant mortality requires study.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 27 prospektiven Studien (davon 10 nach Herz-Tx) mit minimalen Einschränkungen der Qualität (Suchbegriffe nicht explizit berichtet), Kein Hinweis auf Publikationsbias, hier werden Ergebnisse nach Herz-Tx berichtet, schwerwiegende Studienlimitationen bei 26% der Studien.</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Spadana 2017 (73) 04/2005-12/2006 Deutschland / Österreich	Prospektive Kohortenstudie Einfluss von Depression und sozialer Isolation auf das Gesamtüberleben bei Patienten nach Herz-Tx	<u>Einschluss:</u> neu auf der Warteliste für eine Herz-Tx aufgenommene nicht zu kranke Patienten ≥ 18 Jahre ohne Herz-Lungen-Tx oder Re-Tx n=318 gelistet n=164 transplantiert n=148 mit vorliegenden Ergebnissen in Analyse aufgenommen (häufiger stationär) Warteliste: Alter: $52,2 \pm 11,7$ (IQR 45-62) Jahre BMI: $25,2 \pm 3,9$ kg/m ² (Ex-) Raucher: 70 % HADS: $7,5 \pm 4,0$ (IQR 5-10) HADS ≥ 9 : 39,9 % Anzahl sozialer Kontakte: $8,9 \pm 7,1$ (IQR 4-10) Bei Tx: Alter: $53 \pm 11,8$ (IQR 46-63)	Depression (selbstberichtet, HADS) Anzahl sozialer Kontakte* (hohe Isolation mit ≤ 3 Kontakten in 1 Monat) *Ergebnisse hier nicht berichtet	Überleben nach Herz-Tx Adjustiert für Alter des Spenders, Ischämie-Diagnose, soziale Kontakte Interaction Depression und soziale Kontakte Nachbeobachtung bis 02/2013, median: 70 Monate (<1-93 Monate)	Überleben: 38 % verstarben, 1-Jahres-Überleben: 75 %, 5-Jahre: 66 % Erhöhtes Versterberisiko bei zunehmender <u>Depression</u> bei gleicher Anzahl sozialer Kontakte (HR 1,077; 95 %-KI: (1,003; 1,156) Bei geringer soziale Isolation: erhöhtes Risiko bei zunehmender Depression (HR 1,29; 95 %-KI: (1,06; 1,56), p=0,011 Bei hoher sozialer Isolation: kein Einfluss zunehmender Depression (HR 0,99; 95 %-KI: (0,91; 1,09), p=0,86, hohe soziale Isolation erhöht Versterberisiko (HR 1,06; 95 %-KI: (1,00; 1,12), p=0,049 Subgruppenanalysen (Kaplan-Meier): Geringe Depression und soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 86 / 79 % (Referenzgruppe) Geringe Depression und hohe soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 65 / 60 % (p< 0,05) Depression und geringe soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 68 / 56 % (p< 0,05) Depression und geringe soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 77 / 62 % (p< 0,05)	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ To conclude, this first report of the Waiting for a New Heart Study to evaluate associations between pretransplant psychosocial risk factors and post-transplant survival corroborates the clinical relevance of depression and social contacts for clinical outcomes in heart transplant patients. The relative absence of depression in combination with social integration in patients newly listed for HTx benefits survival after transplantation, and both factors impact the entire clinical course of transplantation. Therefore, screening and early intervention for patients at risk is warranted.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: prospektive Kohortenstudie, basiert auf selbstberichteten Informationen zu Depression und sozialen Kontakten (über 1 Monat) zur Zeit der Listung, da Depression häufig auf Warteliste zunimmt können Effekte unterschätzt worden sein, sehr kranke Patienten wurden ausgeschlossen (Übertragbarkeit)</p>						
<p>DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko; SF-36 PF: Selbstberichtete Gesundheitseinschätzung (physische Komponente); TCAD: Transplant Coronary artery disease; Tx: Transplantation</p>						

Risikofaktor soziale Unterstützung und Kontakte

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 31) beschreibt Ergebnisse aus 3 systematischen Übersichten (Ladin 2018, Belaiche 2017, Dew 2007). Es konnten keine nach Abschluss der Suche der aktuellsten systematischen Übersicht veröffentlichten prospektiven Kohortenstudien identifiziert werden. Während Belaiche 2017 ausschließlich Patienten nach Nierentransplantation einschließt, wurden in die Arbeiten von Ladin 2018 und Dew 2007 Patienten nach beliebiger Organtransplantation aufgenommen.

Alle Arbeiten berichten die Häufigkeit von Nichtadhärenz und untersuchen den Einfluss von sozialer Unterstützung bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation auf fehlende Adhärenz, welche mit verschiedenen Methoden erfasst wird. Dabei berichtet Ladin 2018 und Belaiche 2017 die Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten, während Dew 2007 zusätzlich die Adhärenz zu Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch untersucht. Zusätzlich wird in Ladin 2018 der Einfluss sozialer Unterstützung auf klinische Endpunkte berichtet. Die Nachbeobachtungszeit in den eingeschlossenen Studien umfasst einen Zeitraum zwischen 0 und 25 Jahren.

Damit liegen für sowohl den Endpunkt Adhärenz als auch klinische Endpunkte Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor. Die Herabstufung der Qualität der Evidenz erfolgte aufgrund des Fehlens konkreter Ergebnisse (Belaiche 2017) sowie Studienlimitationen, Indirektheit und einem nicht auszuschließenden Publikationsbias in Dew 2007 und Ladin 2018.

Tabelle 31: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Belaiche 2017 (66) Suche: 01/2009-12/2014</p>	<p>Systematische Übersicht Untersuchung prädiktiver Faktoren für die Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenten-einnahme bei Erwachsenen nach Nieren-Tx</p>	<p><u>Einschluss:</u> Studien zu prädiktiven Faktoren für die Adhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenten-einnahme bei erwachsenen Patienten nach Nieren-Tx Suche in 3 Datenbanken, N=37 Studien (2 RCT, 33 prospektive, 2 retrospektive Kohortenstudien) n=15-32 757 Alter: 51,1±6 Jahre 59% Männer <u>Qualitätsbeurteilung</u> (Newcastle-Ottawa Scale, %): 33-92%, <50% in 19 /37 Studien (51%) Qualitätsscore: 22-92%, Abwertung aufgrund geringer Studiengröße, Einschluss von Freiwilligen und fehlenden Kontrollgruppen</p>	<p>Soziale Unterstützung (N=4) (Ergebnisse zu fett markierten Faktoren werden hier berichtet) Medikamenten-bezogene Faktoren* Patienten-bezogene Faktoren* *hier nicht exrahiert</p>	<p>Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva Messung über elektronisches Monitoring Blutlevel Patienteninterviews oder Berichte Tablettenzählung Auskünften von Ärzten oder Schwestern CNI aus dem Blut oder mehrere Methoden Nachbeobachtungszeit 0-25 Jahre</p>	<p>Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva: Prävalenz: 1,6-58,7% Höhere Adhärenz bei höherer sozialer Unterstützung (Familie, Freunde, emotionale Unterstützung, soziale Netzwerke) in 3 Studien (n=472) 1 Studie (n=61) berichtete höhere Adhärenz bei liebevoller Unterstützung, Unterstützung im Haushalt und bei Vergesslichkeit 1 Studie (n=302) berichtete eine höhere Nichtadhärenz bei alleinstehenden Patienten, aber 1 Studie (n=218) eine höhere Nichtadhärenz bei verheirateten / zusammenlebenden Patienten berichtet Keine Signifikanz in 9 Studien (n=1311) Nicht untersucht in 23 Studien (n=85644)</p>	<p>1- Herabstufung aufgrund fehlender Ergebnisse</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Risk factors for non-adherence can be classified into five categories as follows: 1. Socio-demographical factors (age below 50, male gender, low social support, unemployment, poor education), 2. Disease-related factors (more than 3 months after transplant, living donor, re-transplant, more than 6 co-morbidities), 3. Drug-related factors (more than 5 drugs/day, more than 2 intakes/day, cyclosporine treatment), 4. Patient-related factors (negative beliefs, negative behaviors and negative satisfaction), and 5. Psychological factors (depression and anxiety). These factors should be regularly screened to detect a risk of non-adherence as early as possible. Consequently, a standardized framework taking into account the fact that adherence is a dynamic process, is required. A lot of approaches exist but self-reports which are easy to use in routine practice remain the cornerstone of adherence assessment, although their reliability is still questionable. Models based on objective data, such as drug exposure, could provide a basis for further studies.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 2 RCT, 33 prospektiven, 2 retrospektiven Kohortenstudien, von denen 2 Studien Ergebnisse zur sozialen Unterstützung ohne konkrete Ergebnisse beschreiben (deshalb Herabstufung), geringe Einschränkungen der Qualität (keine Metaanalysen aufgrund der Heterogenität bei untersuchten Faktoren, Endpunkten und Methoden), schwerwiegende Studienlimitationen bei 51 % der eingeschlossenen Studien</p>						
Dew 2007 (74) Suche 1981- 2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere-Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5	Soziale Unterstützung Alter* Ausbildung* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommen e Gesundheit* Mediane Nachbeobachtun gszeit 2,8 (0,1- 20,1) Jahre *nicht extrahiert,	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlunge n (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, illegale Drogen)	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Prävalenz: 35,6 ± 2,3 Fälle/100 PJ (nach Nieren-Tx, N=32) Höhere Nichtadhärenz bei fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,10; 95 %-KI [0,03; 0,17]) (alle Organe, N=11) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Nieren-Tx) zu wahrgenommenen Terminen: 4,7 ± 0,9 Fälle/100 PJ (N=11) Bluttests: 15,4 ± 7,5 Fälle/100 PJ (N=3)	1- Aufgrund von Studien- limitationen, Indirektheit und evtl. Publikationsbia s

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>n=29 095 (alle Organe) n=20 787 (Nieren-Tx) (289±524, 12-3676 Patienten) 80,6 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 88,8 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 18,1 %</p>		<p>Mediane Nachbeobachtungs-zeit 2,8 (0,1-20,1) Jahre</p> <p>Es wurden ausschließlich in >5 Studien berichtete Ergebnisse dargestellt</p>	<p>Monitoring: 6,1 ± 3,0 Fälle/100 PJ (N=2) Zusammenfassende Nichtadhärenz: 17,7 ± 7,1 Fälle/100 PJ (N=3) Kein Zusammenhang von Nichtadhärenz zu fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,05; 95 %-KI [-0,01; 0,10]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Prävalenz (nach Nieren-Tx) zu Ernährung: 30,8 ± 8,7 Fälle/100 PJ (N=4) Körperliche Aktivität: 21,8 ± 6,0 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Nieren-Tx) zu Tabak: 3,3 ± 0,4 Fälle/100 PJ (N=23) Alkohol: 1,4 ± 1,2 Fälle/100 PJ (N=4) Illegale Drogen: 1,0 ± 0,2 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p>						
Ladin 2018 (75) Suche bis 12/2015	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses von Familienstatus und sozialer Unterstützung auf Medikamentenadhärenz und klinische Endpunkte bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Publikationen zu erwachsenen (≥ 18 Jahre) nach Organ-Tx mit Ergebnissen zur prä-oder postoperativen Unterstützung und Ergebnissen zu Adhärenz und klinischen Endpunkten Suche in 6 Datenbanken N= 32 Studien (12 prospektiv) Nieren-Tx: N=16, Herz: N=9, Leber: N=11, Lunge: N= 8, Pankreas: N=1 mittleres Alter: 42-59 Jahre > 200 Patienten: N=12	Soziale Unterstützung durch Ehepartner, Familie und Freunde (erfasst mit validierten Instrumenten)	Medikamentenadhärenz z klinische Endpunkte (Organverlust, Mortalität und Morbidität), bei mehreren berichteten Endpunkte wurde Endpunkt mit geringstem p-Wert in die Analyse aufgenommen Adjustierung i.d.R. für ≥ 2 soziodemographische	Medikamentenadhärenz: Vorteil für <u>verheiratete Patienten</u> (OR 1,46; 95 %-KI [1,21; 1,77] bei geringer Heterogenität: I ² =6 %, N=12, n=2432) Effektverstärkung in der Subgruppe mit Nieren-Tx (OR 1,67; 95 %-KI [1,31; 2,13] bei geringer Heterogenität: I ² =0 %, N=8, n=1583) geringere Effekte bei hoher Studienqualität (OR 1,20; 95 %-KI [0,92; 1,57], N=6, n=1199) und in prospektiven Studien (OR 1,24; 95 %-KI [0,75; 2,04], N=3, n=294) bei geringer Heterogenität: I ² =0 % kein Effekt i.Abh. von <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,05; 95 %-KI [0,97;	1- Aufgrund von Studien-limitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		< 100 Patienten: N=8 Hohe Studienqualität: 56 %		und medizinische Faktoren	1,14] bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =66 %, N=16, n=2765) Kein Effekt in der Subgruppe mit Nieren-Tx (OR 1,00; 95 %-KI [0,95; 1,05], N=9, n=1360), Vorteil bei hoher Studienqualität (OR 1,15; 95 %-KI [1,00; 1,32], N=9, n=1898), kein Effekt in prospektiven Studien (OR 1,07; 95 %-KI [0,91; 1,25], N=5, n=654) bei bedeutsamer Heterogenität: I ² : 64-76 % Klinische Endpunkte: kein Effekt i.Abh. vom <u>Familienstatus</u> (OR 1,25; 95 %-KI [0,87; 1,79] bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =72 %, N=5, n=3085) Vorteil in der Subgruppe mit Nieren-Tx (OR 1,17; 95 %-KI [1,00; 1,37], N=1, n=2065), kein Effekt bei hoher Studienqualität und in prospektiven Studien (OR 1,08; 95 %-KI [0,69; 1,69], N=3, n=2745) bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =81 % Vorteil bei sozialer Unterstützung (OR 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66] bei moderater Heterogenität: I ² =25 %, N=10, n=1455) kein Effekt in der Subgruppe mit Nieren-Tx (OR 1,00; 95 %-KI [0,49; 2,02], N=1, n=105)	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					kein Effekt bei hoher Studienqualität (OR 1,31; 95 %-KI [0,96; 1,79], N=5, n=1075) und in prospektiven Studien (OR 1,32; 95 %-KI [0,98; 1,77], N=7, n=1220) bei moderater Heterogenität: I ² =31-56 %	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Social support may be an unreliable predictor of post-transplant adherence and outcomes. Without greater evidence, professional societies may consider whether social support should be used to definitively exclude candidates from access to transplantation. Larger prospective studies using consistent and validated measures are needed to accurately assess the influence of social support on transplant outcomes.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit guter Qualität, Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien, Auswahl der Ergebnisse mit höchster Signifikanz für klinische Endpunkte)</p>						
<p>KI: Konfidenzintervall; i.Abh. : In Abhängigkeit; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; PJ: Personenjahre; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 32) beschreibt Ergebnisse aus 3 systematischen Übersichten (Dew 2007, Dew 2008, Ladin 2018) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Goetzmann 2007). In die systematischen Übersichten wurden Studien mit Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen. In Dew 2007 wurden Studien an erwachsenen Patienten nach Organtransplantation, welche nicht aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte, eingeschlossen. Insgesamt 30 von 147 Studien in Dew 2007 schlossen Patienten nach Lebertransplantation ein. Im Unterschied dazu wurden in Dew 2007a Studien an erwachsenen Patienten nach Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch eingeschlossen, 50 von 54 Studien schlossen Patienten nach Lebertransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie untersucht bei Patienten auf der Warteliste und nach anschließender Transplantation von Lunge, Leber oder Knochenmark, 22 von 76 Patienten erhielten eine Lebertransplantation.

Die systematischen Übersichten berichten Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch und klinischen Endpunkten über eine Nachbeobachtungszeit von 0 bis 13 Jahren, während Goetzmann 2007 Ergebnisse zu Lebensqualität und Überleben berichtet innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation berichtet. Damit liegt für die Endpunkte Adhärenz und die klinischen Endpunkte Evidenz des Evidenzgrades 1- vor, die Herabstufung erfolgte aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und einem Verdacht auf Publikationsbias. Zur Lebensqualität existiert Evidenz des Grad 2-, die Herabstufung erfolgte aufgrund von Indirektheit und der geringen Präzision der Ergebnisse.

Tabelle 32: Evidenztafel für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2007 (74) Suche 1981-2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere-Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe) n=3588 (Leber-Tx) (mediane 78, 16-717 Patienten)	Soziale Unterstützung Alter* Ausbildung* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* *nicht extrahiert,	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtungszeit 2,7 (0,3-12,3) Jahre Es wurden ausschließlich in >5 Studien berichtete	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Prävalenz: 6,7 ± 4,4 Fälle/100 PJ (nach Leber-Tx, N=7) Höhere Nichtadhärenz bei fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,10; 95 %-KI [0,03; 0,17]) (alle Organe, N=11) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Leber-Tx) zu Zusammenfassende Nichtadhärenz: 4,8 ± 8,7 Fälle/100 PJ (N=2) Kein Zusammenhang von Nichtadhärenz zu fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,05; 95 %-KI [-0,01; 0,10]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Prävalenz (nach Leber-Tx) zu Körperliche Aktivität: 9,3 ± 5,1 Fälle/100 PJ (N=4)	1- Aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und evtl. Publikationsbias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		86,7 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 93,4 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 13,1 %		Ergebnisse dargestellt	Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Leber-Tx) zu Tabak: 2,4 ± 0,9 Fälle/100 PJ (N=3) Alkohol: 4,5 ± 0,6 Fälle/100 PJ (N=19) Illegale Drogen: 0,2 ± 0,2 Fälle/100 PJ (N=3) Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p>						
Dew 2008 (76) Suche 1983- 2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren für Rückfall und Nichtadhärenz	<u>Einschluss:</u> Englisch- sprachige Publikationen mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx und früherem Substanzmissbrauch / Abhängigkeit und Ergebnissen i.Abh. von	Soziale Unterstützung Alter* Ausbildung* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* *nicht extrahiert,	Nichtadhärenz zur Alkohol allgemein Schwerer Alkoholmissbrauch Drogen Tabak Immunsuppressiva Wahrgenommene Termine	Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Organ-Tx allgemein) zu Alkohol allgemein: 5,6; 95 %-KI: (4,6; 6,6) Fälle / 100 PJ (N=48) Schwerer Alkoholmissbrauch: 2,5; 95 %-KI: (1,7; 3,3) Fälle / 100 PJ (N=21) Drogen: 3,7; 95 %-KI: (1,1; 6,2) Fälle / 100 PJ (N=8), bei Leber-Tx: 1,9±1,4 (N=4) Tabak: 9,9; 95 %-KI: (2,7; 17,1) Fälle / 100 PJ (N=3)	1- Aufgrund von Studien- limitationen, und evtl. Publikations- bias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	bei Erwachsenen mit früherem Substanzmissbrauch auch nach Organ-Tx	psychosozialen Risikofaktoren Suche in 6 Datenbanken N= 54 Studien Leber-Tx: N=50, Nieren-Tx: N=3, Herz: N=1 n=3651 (alle Organe) n=3551 (Leber-Tx) (Median 58, 11-209 Patienten) 88,0 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 100 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 50 %		Mittlere Nachbeobachtungszeit 4 Jahre (bis zu 13 Jahre)	Immunsuppressiva: 3,2; 95 %-KI: (1,0; 5,4) Fälle / 100 PJ (N=7), bei Leber-Tx: 2,6±1,1 (N=6) Mit bedeutsamer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden Wahrgenommene Termine: 1,9; 95 %-KI: (-2,3; 6,0) Fälle / 100 PJ (N=2) Höhere Nichtadhärenz zu Alkoholgebrauch allgemein bei fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,17; 95 %-KI [0,02; 0,31]) (alle Organe, N=6) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: A total of 3 significant associations with some predictive utility were found, although they were modest in size: poorer social support, a family history of alcohol abuse / dependence, and a pretransplant duration of abstinence of 6 months or less mildly increased the risk for posttransplantation relapse. (aus der Diskussion zusammengefasst)</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden.</p>						
Goetzmann 2007 (77)	Prospektive Kohortenstudie Beeinflusst die psychosoziale Gefährdung (vulnerability)	Einschluss: Deutsch sprechende Kandidaten für eine Lungen-, Leber- oder Knochenmark-Tx n=161 Patienten auf Warteliste	Soziale Unterstützung (F-SozU) Sense of coherence* (SOC-13) Optimismus* (LOT)	Lebensqualität (physical functioning and mental health subscale, SF-36, deutsche Version) Lebenszufriedenheit	Lebensqualität: Ein hoher Sense of coherence (p=0,01) und Optimismus (p=0,05) sind gute Prädiktoren für eine gute mentale Lebensqualität 12 Monate nach Tx. Lebenszufriedenheit:	2- aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision der Ergebnisse
2000-2003	psychologische					

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Schweiz	und körperliche Endpunkte 12 Monate nach Tx der Lunge, Leber oder des Knochenmarks	n=41 Todesfälle (22 vor Tx, 19 nach Tx) 18 Drop-outs Auswertung von n=76 (42 %) der Patienten vor Tx der Lunge (n=22), Leber (n=26), Knochenmark (n=28) Subgruppe der ausgewerteten Patienten waren jünger im Vergleich zu verstorbenen und Drop-outs, sonst keine relevanten Unterschiede Männer: 64,5 % Alter: 44,8 (18-67) Jahre Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Psychosoziales Funktionieren* (TERS, Einschätzung durch Experten) Erhebung während der Untersuchung zur Aufnahme auf die Warteliste für Organ-Tx (Lunge, Leber) in einem 45-min Interview und Fragebögen durch die Patienten *Hier nicht berichtet	(questions on life satisfaction) Bedarf an psychosozialer Beratung (Einschätzung durch Psychologen / Psychiater auf einer 5-stufigen Skala) 12 Monate nach Transplantation Überleben Bis zur Tx, 12 Monate nach Tx	Angst (p=0,01), Depression (p=0,01), <u>geringe soziale Unterstützung</u> (p=0,001) und geringes psychosoziales Funktionieren (p=0,001) sind Prädiktoren für eine geringe Lebenszufriedenheit 12 Monate nach Tx. Bedarf an psychosozialer Beratung: Geringes psychosoziales Funktionieren (p=0,001) ist ein Prädiktor für einen Bedarf an psychosozialer Beratung 12 Monate nach Tx. Überleben Es konnte kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf Überleben bis zur Tx und 12 Monate nach Tx festgestellt werden.	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Patients with high pretransplant psychosocial vulnerability should receive ongoing counseling by a psychologist/psychiatrist throughout the transplant process. Experts in this field should be available in transplant centers. Furthermore, pretransplant psychosocial evaluation should consist of a face-to-face interview, to which psychometric test instruments are added to objectify the individual degree of psychosocial vulnerability.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie von Befragung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste (Patienten mit Leber- oder Lungen-Tx) oder Aufnahme zur Knochenmarktransplantation bis zu 12 Monate nach Transplantation, Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Lunge (29 %), Leber- oder Knochenmarktransplantation (mit relativ kleiner Fallzahl aufgrund der hohen Mortalität und Drop-out-Rate, die zu einer geringen Präzision der Ergebnisse führt.

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Ladin 2018 (75) Suche bis 12/2015	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses von Familienstatus und sozialer Unterstützung auf Medikamentenadhärenz und klinische Endpunkte bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Publikationen zu erwachsenen (≥ 18 Jahre) nach Organ-Tx mit Ergebnissen zur prä-oder postoperativen Unterstützung und Ergebnissen zu Adhärenz und klinischen Endpunkten Suche in 6 Datenbanken N= 32 Studien (12 prospektiv) Nieren-Tx: N=16, Herz: N=9, Leber: N=11, Lunge: N= 8, Pankreas: N=1 mittleres Alter: 42-59 Jahre > 200 Patienten: N=12 < 100 Patienten: N=8 Hohe Studienqualität: 56 %	Soziale Unterstützung durch Ehepartner, Familie und Freunde (erfasst mit validierten Instrumenten)	Medikamentenadhärenz klinische Endpunkte (Organverlust, Mortalität und Morbidität), bei mehreren berichteten Endpunkte wurde Endpunkt mit geringstem p-Wert in die Analyse aufgenommen Adjustierung i.d.R. für ≥ 2 soziodemographische und medizinische Faktoren	Medikamentenadhärenz: Vorteil für <u>verheiratete Patienten</u> (OR 1,46; 95 %-KI [1,21; 1,77] bei geringer Heterogenität: $I^2=6$ %, N=12, n=2432) Kein Effekt in der Subgruppe mit Leber-Tx (OR 1,13; 95 %-KI [0,85; 1,50] bei geringer Heterogenität: $I^2=0$ %, N=3, n=696) geringere Effekte bei hoher Studienqualität (OR 1,20; 95 %-KI [0,92; 1,57], N=6, n=1199) und in prospektiven Studien (OR 1,24; 95 %-KI [0,75; 2,04], N=3, n=294) bei geringer Heterogenität: $I^2=0$ % kein Effekt i.Abh. von <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,05; 95 %-KI [0,97; 1,14] bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2=66$ %, N=16, n=2765) Vorteil in der Subgruppe mit Leber-Tx (OR 1,34; 95 %-KI [1,01, 1,77], N=9, n=1360), Vorteil bei hoher Studienqualität (OR 1,15; 95 %-KI [1,00; 1,32], N=9, n=1898), kein Effekt in prospektiven Studien (OR 1,07; 95 %-KI [0,91; 1,25], N=5, n=654) bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2 : 56-76$ % Klinische Endpunkte: kein Effekt i.Abh. vom <u>Familienstatus</u> (OR 1,25; 95 %-KI [0,87; 1,79] bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2=72$ %, N=5, n=3085) Kein Einschluss von Studien nach Leber-Tx, kein Effekt bei hoher Studienqualität und in prospektiven Studien (OR 1,08; 95 %-KI	1- Aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					[0,69; 1,69], N=3, n=2745) bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =81 % Vorteil bei <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66] bei moderater Heterogenität: I ² =25 %, N=10, n=1455) kein Effekt in der Subgruppe mit Leber-Tx (OR 1,27; 95 %-KI [0,83; 1,95], N=2, n=294, kein Effekt bei hoher Studienqualität (OR 1,31; 95 %-KI [0,96; 1,79], N=5, n=1075) und in prospektiven Studien (OR 1,32; 95 %-KI [0,98; 1,77], N=7, n=1220) bei moderater Heterogenität: I ² =31-60 %	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Social support may be an unreliable predictor of post-transplant adherence and outcomes. Without greater evidence, professional societies may consider whether social support should be used to definitively exclude candidates from access to transplantation. Larger prospective studies using consistent and validated measures are needed to accurately assess the influence of social support on transplant outcomes."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit guter Qualität, Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien, Auswahl der Ergebnisse mit höchster Signifikanz für klinische Endpunkte)</p>						
<p>BDI: Beck Depression Index; F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung; HASD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; LOT: Life Orientation Test; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 33) beschreibt Ergebnisse aus 21 systematischen Übersichten (Dew 2007, Ladin 2018) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Goetzmann 2007, Smith 2016, Smith 2017). In die systematischen Übersichten wurden Studien mit erwachsenen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 5 von 147 bzw. 8 von 32 Studien in Dew 2007 schlossen Patienten nach Lungen- oder Herz-Lungentransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie von Goetzmann 2007 untersucht schließt Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste ein und nach anschließender Transplantation von Lunge, Leber oder Knochenmark ein, 22 von 76 Patienten erhielten eine Lungentransplantation. Die 2 weiteren Kohortenstudien schlossen Patienten 6 Monate nach (Smith 2016) bzw. vor Lungentransplantation ein.

Die systematischen Übersichten des Evidenzgrades 1- berichtet Ergebnisse zur Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5,2 Jahren, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch und klinische Endpunkte ohne weitere Differenzierungen. Die prospektiven Kohortenstudien des Evidenzgrades 2- und 3 berichten zusätzlich Ergebnisse zu Lebensqualität und Überleben über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 13,5 Jahre. Die Evidenz wurde von Studienlimitationen, Indirektheit und fehlender Präzision herabgestuft.

Tabelle 33: Evidenztabelle zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2007 (74) Suche 1981-2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere-Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe) n=443 (Lunge / Herz-Lunge-Tx) (mediane 45, 19-249 Patienten)	Soziale Unterstützung Alter* Ausbildung* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* *nicht extrahiert,	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, Illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtungszeit 3,5 (0,9-5,2) Jahre Es wurden ausschließlich in	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Höhere Nichtadhärenz bei fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,10; 95 %-KI [0,03; 0,17]) (alle Organe, N=11) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Lungen / Herz-Lungen-Tx) zu Wahrgenommenen Terminen: 8,2 ± 3,8 Fälle/100 PJ (N=1) Bluttests: 2,1 ± 12,8 Fälle/100 PJ (N=1) Monitoring: 5,5 ± 4,6 Fälle/100 PJ (N=1) Kein Zusammenhang von Nichtadhärenz zu fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,05; 95 %-KI [-0,01; 0,10]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Lunge / Herz-Lungen-Tx) zu Tabak: 4,8 ± 1,3 Fälle/100 PJ (N=3)	1- Aufgrund von Studienlimitationen , Indirektheit und evtl. Publikationsbias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		100 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 100 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 20 %		>5 Studien berichtete Ergebnisse dargestellt	Alkohol: 0,3 ± 2,1 Fälle/100 PJ (N=1) Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p>						
Goetzmann 2007 (77) 2000-2003 Schweiz	Prospektive Kohortenstudie Beeinflusst die psychosoziale Gefährdung (vulnerability) psychologische und körperliche Endpunkte 12 Monate nach Tx der Lunge,	<u>Einschluss:</u> Deutsch sprechende Kandidaten für eine Lungen-, Leber- oder Knochenmark-Tx n=161 Patienten auf Warteliste n=41 Todesfälle (22 vor Tx, 19 nach Tx) 18 Drop-outs Auswertung von n=76 (42 %) der Patienten vor Tx der Lunge (n=22),	Soziale Unterstützung (F-SozU) Sense of coherence* (SOC-13) Optimismus* (LOT) Psychosoziales Funktionieren*	Lebensqualität (physical functioning and mental health subscale, SF-36, deutsche Version) Lebenszufriedenheit (questions on life satisfaction) Bedarf an psychosozialer Beratung	Lebensqualität: Ein hoher Sense of coherence (p=0,01) und Optimismus (p=0,05) sind gute Prädiktoren für eine gute mentale Lebensqualität 12 Monate nach Tx. Lebenszufriedenheit: Angst (p=0,01), Depression (p=0,01), <u>geringe soziale Unterstützung</u> (p=0,001) und geringes psychosoziales Funktionieren (p=0,001) sind Prädiktoren für eine geringe Lebenszufriedenheit 12 Monate nach Tx. Bedarf an psychosozialer Beratung:	2- aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Leber oder des Knochenmarks	Leber (n=26), Knochenmark (n=28) Subgruppe der ausgewerteten Patienten waren jünger im Vergleich zu verstorbenen und Drop-outs, sonst keine relevanten Unterschiede Männer: 64,5 % Alter: 44,8 (18-67) Jahre Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	(TERS, Einschätzung durch Experten) Erhebung während der Untersuchung zur Aufnahme auf die Warteliste für Organ-Tx (Lunge, Leber) in einem 45-min Interview und Fragebögen durch die Patienten *Hier nicht berichtet	(Einschätzung durch Psychologen / Psychiater auf einer 5-stufigen Skala) 12 Monate nach Transplantation Überleben Bis zur Tx, 12 Monate nach Tx	Geringes psychosoziales Funktionieren (p=0,001) ist ein Prädiktor für einen Bedarf an psychosozialer Beratung 12 Monate nach Tx. Überleben Es konnte kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf Überleben bis zur Tx und 12 Monate nach Tx festgestellt werden.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Patients with high pretransplant psychosocial vulnerability should receive ongoing counseling by a psychologist/ psychiatrist throughout the transplant process. Experts in this field should be available in transplant centers. Furthermore, pretransplant psychosocial evaluation should consist of a face-to-face interview, to which psychometric test instruments are added to objectify the individual degree of psychosocial vulnerability.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie von Befragung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste (Patienten mit Leber- oder Lungen-Tx) oder Aufnahme zur Knochenmarktransplantation bis zu 12 Monate nach Transplantation, Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Lunge (29 %), Leber- oder Knochenmarktransplantation (mit relativ kleiner Fallzahl aufgrund der hohen Mortalität und Drop-out-Rate, die zu einer geringen Präzision der Ergebnisse führt.</p>						
Ladin 2018 (75)	Systematische Übersicht	<u>Einschluss:</u> Publikationen zu erwachsenen	Soziale Unterstützung durch Ehepartner,	Medikamentenadhärenz	Medikamentenadhärenz:	1-

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Suche bis 12/2015	Untersuchung des Einflusses von Familienstatus und sozialer Unterstützung auf Medikamentenadhärenz und klinische Endpunkte bei Erwachsenen nach Organ-Tx	(≥ 18 Jahre) nach Organ-Tx mit Ergebnissen zur prä-oder postoperativen Unterstützung und Ergebnissen zu Adhärenz und klinischen Endpunkten Suche in 6 Datenbanken N= 32 Studien (12 prospektiv) Nieren-Tx: N=16, Herz: N=9, Leber: N=11, Lunge: N= 8, Pankreas: N=1 mittleres Alter: 42-59 Jahre > 200 Patienten: N=12 < 100 Patienten: N=8 Hohe Studienqualität: 56 %	Familie und Freunde (erfasst mit validierten Instrumenten)	klinische Endpunkte (Organverlust, Mortalität und Morbidität), bei mehreren berichteten Endpunkte wurde Endpunkt mit geringstem p-Wert in die Analyse aufgenommen Adjustierung i.d.R. für ≥ 2 soziodemographische und medizinische Faktoren	Vorteil für <u>verheiratete Patienten</u> (OR 1,46; 95 %-KI [1,21; 1,77] bei geringer Heterogenität: I ² =6 %, N=12, n=2432) keine Ergebnisse nach Lungen-Tx, geringere Effekte bei hoher Studienqualität (OR 1,20; 95 %-KI [0,92; 1,57], N=6, n=1199) und in prospektiven Studien (OR 1,24; 95 %-KI [0,75; 2,04], N=3, n=294) bei geringer Heterogenität: I ² =0 % kein Effekt i.Abh. von <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,05; 95 %-KI [0,97; 1,14] bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =66 %, N=16, n=2765) keine Ergebnisse nach Lungen-Tx, Vorteil bei hoher Studienqualität (OR 1,15; 95 %-KI [1,00; 1,32], N=9, n=1898), kein Effekt in prospektiven Studien (OR 1,07; 95 %-KI [0,91; 1,25], N=5, n=654) bei bedeutsamer Heterogenität: I ² : 64-76 % Klinische Endpunkte: kein Effekt i.Abh. vom <u>Familienstatus</u> (OR 1,25; 95 %-KI [0,87; 1,79] bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =72 %, N=5, n=3085) keine Ergebnisse nach Lungen-Tx, kein Effekt bei hoher Studienqualität und in prospektiven Studien (OR 1,08; 95 %-KI [0,69; 1,69], N=3, n=2745) bei bedeutsamer Heterogenität: I ² =81 % Vorteil bei <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66] bei moderater Heterogenität: I ² =25 %, N=10, n=1455)	Aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					kein Effekt in der Subgruppe mit Lungen-Tx (OR 0,77; 95 %-KI [0,44; 1,37], N=2, n=182) kein Effekt bei hoher Studienqualität (OR 1,31; 95 %-KI [0,96; 1,79], N=5, n=1075) und in prospektiven Studien (OR 1,32; 95 %-KI [0,98; 1,77], N=7, n=1220) bei moderater Heterogenität: I ² =31-56 %	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Social support may be an unreliable predictor of post-transplant adherence and outcomes. Without greater evidence, professional societies may consider whether social support should be used to definitively exclude candidates from access to transplantation. Larger prospective studies using consistent and validated measures are needed to accurately assess the influence of social support on transplant outcomes."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit guter Qualität, Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien, Auswahl der Ergebnisse mit höchster Signifikanz für klinische Endpunkte)</p>						
Smith 2016 (78) 09/2000-08/2004 USA	Prospektive Kohortenstudie (Sekundäranalyse einer RCT) Zusammenhang von Stress nach Lungen-Tx und Langzeitüberleben	<u>Einschluss:</u> Patienten 6 Monate nach Lungen-Tx n=152 (28 CF, 64 COPD, 26 ideopathische Lungenfibrose, 14 andere) von 181 transplantierten Patienten Alter: 49,8±13,1 Jahre Männer: 42 % Abstoßungsereignisse (0/1 / 2/>2): 59 / 27 / 10 / 5 % Psychotrope Medikation: 47 %	Psychometrische Merkmale: Allgemeine nichtpsychotische psychiatrische Erkrankungen* (GHQ) Soziale Unterstützung (PSSS) 6 Monate nach Tx Depression* Angst* *Hier nicht berichtet	Überleben ab 6 Monate nach Lungen-Tx Ergebnisse adjustiert für FEV ₁ , Ursprungserkrankung, Abstoßung, Transplantationstyp Nachbeobachtungszeit: 7,4 (0,8-13,5) Jahre	Überleben: 80 (61 %) Todesfälle Es konnte kein Einfluss der sozialen Unterstützung nachgewiesen werden: HR 1,14; 95 %-KI (0,83; 1,56), p=0,421	3- Herabstufung aufgrund geringer Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Psychotherapie: 12 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In conclusion, we found that higher levels of negative affect, particularly depression and general distress, were associated with increased mortality following transplant. Future studies would benefit from a more detailed assessment of biobehavioral mechanisms linking negative affect to outcomes following transplant. If these findings are confirmed, future studies could be conducted to investigate whether interventions to reduce negative affect following transplantation are associated with improved clinical outcomes.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Sekundäranalyse einer RCT mit Ergebnissen um Langzeitüberleben ohne Messungen von Adhärenz, Inflammation oder physischer Aktivität und kurzfristigen Endpunkten (Fehlfunktion der Lunge, so dass Ursachen des Versterbens unklar bleiben, keine Messung sozioökonomischer Merkmale, geringe Präzision der Ergebnisse aufgrund der Fallzahl</p>						
Smith 2018 (79) 01/2009-01/2015 USA	Prospektive Kohortenstudie (prospektive Datenerhebung) Zusammenhang von Depression vor Lungen-Tx, perioperativen Endpunkten und Mortalität	<u>Einschluss:</u> Patienten bei Untersuchung vor Lungen-Tx N=273 von 682 Patienten mit Lungen-Tx gaben Einwilligungserklärung Alter: 59,0 ± 13,4 Jahre Männer: 67 % Restriktive /Obstruktive Lungenerkrankung: 66 / 24 % Cystische Fibrose: 10 % BDI: 9,3±6,3 (0-32), 21% wiesen klinisch erhöhte Werte auf PSSS: 77,8±8,4 (14-84)	Soziale Unterstützung (PSSS) ca. 5 Monate vor Lungen-Tx (Median 4,8; IQR (3,1; 10,2) Monate Depression* *Hier nicht berichtet	Mortalität Nachbeobachtung s-zeit: 6,1 (0-13,4) Jahre aller Patienten, welche mindestens 1 Monat und Krankenhaus-aufenthalt überlebten Krankenhaus-aufenthalt nach Lungen-Tx	Mortalität: 113 (41 %) Todesfälle Todesursachen: Lunge (27 %), Organausfall (13 %), Infektion (16 %), Krebs (9 %), Multiorganausfall (8 %), Herz / Gehirn (5 %), andere oder unbekannt (23 %) Kein Zusammenhang zwischen sozialer Unterstützung und Mortalität im Hauptmodell ohne Konfounderadjustierung: HR 1,04; p=0,703 eine geplante Analyse zeigt Risikoerhöhung bei Subgruppenanalyse i. Abh. vom Krankenhausaufenthalt (p<0,001): Vergleichsgruppe (REF): hohe Unterstützung (high Support) und Krankenhaus(KH)-aufenthalt < 120 Tage high Support +KH≥120 vs. REF: HR 1,05; 95 %-KI (0,67; 1,66) low Support +KH<120 vs. REF: HR 1,48; 95 %-KI (0,70; 3,15)	2- Herabstufung aufgrund fehlender Präzision und prospektiver Planung

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>low Support +KH\geq120 vs. REF: HR 2,87; 95 %-KI (1,63; 5,06)</p> <p>Krankenhausaufenthalt: mediane Dauer: 14 (IQR 10-26) Tage, Maximum 303 Tage, 13 Patienten verstarben im Krankenhaus Es konnte kein Zusammenhang zwischen <i>sozialer Unterstützung</i> und Krankenhausaufenthalt festgestellt werden.</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, the present study provides preliminary evidence that depression may provide important predictive information, but the association between pretransplant characteristics and future clinical outcomes may be influenced by perioperative medical factors. The present study suggests that screening for post-transplant depressive symptoms and verifying adequate social support are particularly important among individuals who have a more difficult and protracted hospital course.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische Kohortenstudie mit prospektiver Datenerhebung (Exposition wurde vor Endpunkten erhoben), aber keiner prospektiv geplanten Datenanalyse, die in Abhängigkeit von Konfounderanalysen und Subgruppenauswahl einen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Depression und längerem Krankenhausaufenthalt bzw. Mortalität und sozialer Unterstützung und Mortalität gibt, Selektion der Studienteilnehmer, da nur 40 % eine Einwilligungserklärung gaben, Einflussgrößen wurden vor Transplantation erhoben</p>						
<p>BDI: Beck Depression Index; CF: cystic fibrosis; COPD: chronische obstructive Lungenerkrankung; DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); DSM: Diagnostic and Statistical Manual; FEV₁: Forced expiratory volume; F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung; GAD: generalized anxiety disorder; GHQ: general health questionnaire; HASD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; KH: Krankenhaus; LOT: Life Orientation Test; MDD: Major depressive disorder; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; PSSS: perceived soial support scale; REF: Referenzgruppe; RR: Relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Self-rating depression scale; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; STAI: State trait Anxiety Inventory; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 34) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Dew 2007, Ladin 2018) und 1 prospektiven Kohortenstudien (Spadena 2017), welche nach Ende der Suche in den systematischen Übersicht publiziert wurden. In die systematischen Übersichten wurden Studien mit erwachsenen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 34 von 147 bzw. 9 von 32 Studien in Dew 2007 und Ladin 2018 schlossen Patienten nach Herztransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie von Spadena 2017 schließt Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste für eine Herztransplantation ein. Als Risikofaktoren werden eine fehlende soziale Unterstützung (Dew 2007, Ladin 2018), der Familienstand „verheiratet“ (Ladin 2018) und die Anzahl sozialer Kontakte in Spadena 2017 untersucht.

Die systematischen Übersichten des Evidenzgrades 1- berichtet Ergebnisse zur Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 8,7 Jahren und klinische Endpunkte ohne weitere Differenzierung. Die prospektive Kohortenstudie des Evidenzgrades 2 berichtet Ergebnisse zum Überleben mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten. Die Evidenz für den Endpunkt Adhärenz wurde aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und fehlender Präzision herabgestuft.

Tabelle 34: Evidenztafel zu Schlüsselfrage 3 für den Risikofaktor fehlende soziale Unterstützung bei Patienten nach Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2007 (74) Suche 1981-2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere-Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe) n=3912 (Herz-Tx) (Median 65,5, 17-789 Patienten)	Soziale Unterstützung Alter* Ausbildung* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* *nicht extrahiert,	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtungszeit 1,8 (0,1-8,7) Jahre Es wurden ausschließlich in >5 Studien	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Prävalenz: 14,5 ± 4,4 Fälle/100 PJ (nach Herz-Tx, N=7) Höhere Nichtadhärenz bei fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,10; 95 %-KI [0,03; 0,17]) (alle Organe, N=11) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Herz-Tx) zu wahrgenommenen Terminen: 8,5 ± 1,6 Fälle/100 PJ (N=7) Bluttests: 13,3 ± 6,8 Fälle/100 PJ (N=4) Monitoring: 47,3 ± 5,5 Fälle/100 PJ (N=3) Zusammenfassende Nichtadhärenz: 17,8 ± 6,5 Fälle/100 PJ (N=4) Kein Zusammenhang von Nichtadhärenz zu fehlender sozialer Unterstützung: (Korrelationskoeffizient 0,05; 95 %-KI [-0,01; 0,10]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Prävalenz (nach Herz-Tx) zu	1- Aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und Publikationsbias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		82,4 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 97,1 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 20,6 %		berichtete Ergebnisse dargestellt	Ernährung: 28,1 ± 6,1 Fälle/100 PJ (N=8) Körperliche Aktivität: 33,7 ± 4,5 Fälle/100 PJ (N=9) Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Herz-Tx) zu Tabak: 3,2 ± 0,5 Fälle/100 PJ (N=14) Alkohol: 4,9 ± 2,1 Fälle/100 PJ (N=2) Illegale Drogen: 1,4 ± 0,3 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu sozialer Unterstützung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden.</p>						
Ladin 2018 (75) Suche bis 12/2015	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses von Familienstatus und sozialer	<u>Einschluss:</u> Publikationen zu erwachsenen (≥ 18 Jahre) nach Organ-Tx mit Ergebnissen zur prä- oder postoperativen Unterstützung und Ergebnissen zu	Soziale Unterstützung durch Ehepartner, Familie und Freunde (erfasst mit validierten Instrumenten)	Medikamentenadhärenz klinische Endpunkte (Organverlust, Mortalität und Morbidität), bei mehreren berichteten	Medikamentenadhärenz: Vorteil für <u>verheiratete Patienten</u> (OR 1,46; 95 %-KI [1,21; 1,77] bei geringer Heterogenität: I ² =6 %, N=12, n=2432) Keine Ergebnisse nach Herz-Tx, geringere Effekte bei hoher Studienqualität (OR 1,20; 95 %-KI [0,92; 1,57], N=6, n=1199) und in prospektiven Studien	1- Aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Unterstützung auf Medikamente nach Adhärenz und klinische Endpunkte bei Erwachsenen nach Organ-Tx	Adhärenz und klinischen Endpunkten Suche in 6 Datenbanken N= 32 Studien (12 prospektiv) Nieren-Tx: N=16, Herz: N=9, Leber: N=11, Lunge: N= 8, Pankreas: N=1 mittleres Alter: 42-59 Jahre > 200 Patienten: N=12 < 100 Patienten: N=8 Hohe Studienqualität: 56 %		Endpunkte wurde Endpunkt mit geringstem p-Wert in die Analyse aufgenommen Adjustierung i.d.R. für ≥ 2 soziodemographische und medizinische Faktoren	(OR 1,24; 95 %-KI [0,75; 2,04], N=3, n=294) bei geringer Heterogenität: $I^2=0$ % kein Effekt i.Abh. von <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,05; 95 %-KI [0,97; 1,14] bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2=66$ %, N=16, n=2765) Kein Effekt in der Subgruppe mit Herz-Tx (OR 1,18; 95 %-KI [0,97; 1,44], N=1, n=86), Vorteil bei hoher Studienqualität (OR 1,15; 95 %-KI [1,00; 1,32], N=9, n=1898), kein Effekt in prospektiven Studien (OR 1,07; 95 %-KI [0,91; 1,25], N=5, n=654) bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2 : 64-76$ % Klinische Endpunkte: kein Effekt i.Abh. vom <u>Familienstatus</u> (OR 1,25; 95 %-KI [0,87; 1,79] bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2=72$ %, N=5, n=3085) Kein Effekt in der Subgruppe mit Herz-Tx (OR 1,07; 95 %-KI [0,51; 2,24], N=2, n=815), kein Effekt bei hoher Studienqualität und in prospektiven Studien (OR 1,08; 95 %-KI [0,69; 1,69], N=3, n=2745) bei bedeutsamer Heterogenität: $I^2 =81-87$ % Vorteil bei <u>sozialer Unterstützung</u> (OR 1,30; 95 %-KI [1,02; 1,66] bei moderater Heterogenität: $I^2=25$ %, N=10, n=1455) Vorteil in der Subgruppe mit Herz-Tx (OR 1,58; 95 %-KI [1,13; 2,20] bei geringer Heterogenität: $I^2=1$ %, N=3, n=699) kein Effekt bei hoher Studienqualität (OR 1,31; 95 %-KI [0,96; 1,79], N=5, n=1075) und in prospektiven Studien (OR 1,32; 95 %-KI [0,98;	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					1,77], N=7, n=1220) bei moderater Heterogenität: I ² =31-56 %	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Social support may be an unreliable predictor of post-transplant adherence and outcomes. Without greater evidence, professional societies may consider whether social support should be used to definitively exclude candidates from access to transplantation. Larger prospective studies using consistent and validated measures are needed to accurately assess the influence of social support on transplant outcomes."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit guter Qualität, Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien, Auswahl der Ergebnisse mit höchster Signifikanz für klinische Endpunkte)</p>						
Spadana 2017 (73) 04/2005-12/2006 Deutschland / Österreich	Prospektive Kohortenstudie Einfluss von Depression und sozialer Isolation auf das Gesamtüberleben bei Patienten nach Herz-Tx	<u>Einschluss:</u> neu auf der Warteliste für eine Herz-Tx aufgenommene nicht zu kranke Patienten ≥ 18 Jahre ohne Herz-Lungen-Tx oder Re-Tx n=318 gelistet n=164 transplantiert n=148 mit vorliegenden Ergebnissen in Analyse aufgenommen (häufiger stationär) Warteliste: Alter: 52,2±11,7 (IQR 45-62) Jahre BMI: 25,2 ± 3,9 kg/m ² (Ex-) Raucher: 70 % HADS: 7,5±4,0 (IQR 5-10)	Anzahl sozialer Kontakte (hohe Isolation mit ≤ 3 Kontakten in 1 Monat) Depression* *Ergebnisse hier nicht berichtet	Überleben nach Herz-Tx Adjustiert für Alter des Spenders, Ischämie-Diagnose, soziale Kontakte Interaction Depression und soziale Kontakte Nachbeobachtung bis 02/2013, median: 70 Monate (<1-93 Monate)	Überleben: 38 % verstarben, 1-Jahres-Überleben: 75 %, 5-Jahre: 66 % Erhöhtes Versterberisiko bei zunehmender <u>Depression</u> bei gleicher Anzahl sozialer Kontakte (HR 1,077; 95 %-KI: (1,003; 1,156)) Bei geringer sozialer Isolation: erhöhtes Risiko bei zunehmender Depression (HR 1,29; 95 %-KI: (1,06; 1,56), p=0,011) Bei hoher sozialer Isolation: kein Einfluss zunehmender Depression (HR 0,99; 95 %-KI: (0,91; 1,09), p=0,86, hohe soziale Isolation erhöht Versterberisiko (HR 1,06; 95 %-KI: (1,00; 1,12), p=0,049) Subgruppenanalysen (Kaplan-Meier): Geringe Depression und soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 86 / 79 % (Referenzgruppe) Geringe Depression und hohe soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 65 / 60 % (p< 0,05)	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		HADS \geq 9: 39,9 % Anzahl sozialer Kontakte: 8,9 \pm 7,1 (IQR 4-10) Bei Tx: Alter: 53 \pm 11,8 (IQR 46-63)			Depression und geringe soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 68 /56 % (p< 0,05) Depression und geringe soziale Isolation: 1 / 5-Jahres-Überleben: 77 /62 % (p< 0,05)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ To conclude, this first report of the Waiting for a New Heart Study to evaluate associations between pretransplant psychosocial risk factors and post-transplant survival corroborates the clinical relevance of depression and social contacts for clinical outcomes in heart transplant patients. The relative absence of depression in combination with social integration in patients newly listed for HTx benefits survival after transplantation, and both factors impact the entire clinical course of transplantation. Therefore, screening and early intervention for patients at risk is warranted.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: prospektive Kohortenstudie, basiert auf selbstberichteten Informationen zu Depression und sozialen Kontakten (über 1 Monat) zur Zeit der Listung, da Depression häufig auf Warteliste zunimmt können Effekte unterschätzt worden sein, sehr kranke Patienten wurden ausgeschlossen (Übertragbarkeit)</p> <p>DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko; SF-36 PF: Selbstberichtete Gesundheitseinschätzung (physische Komponente); Tx: Transplantation</p>						

Risikofaktor Bildung (Ausbildung, Alphabetisierung, Wissen, kognitive Beeinträchtigungen)

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 35) beschreibt Ergebnisse aus 3 systematischen Übersichten (Belaiche 2017, Dew 2007) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Patzner 2016, Russell 2013, Schaeffner 2008). Es konnten keine nach Abschluss der Suche der aktuellsten systematischen Übersicht veröffentlichten prospektiven Kohortenstudien identifiziert werden. Während Belaiche 2017 ausschließlich Patienten nach Nierentransplantation einschließt, wurden in die Arbeiten von Dew 2007 Patienten nach beliebiger Organtransplantation aufgenommen.

Alle systematischen Übersichten Arbeiten berichten die Häufigkeit von Nichtadhärenz und untersuchen den Einfluss von Bildung bei erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation auf fehlende Adhärenz, welche mit verschiedenen Methoden erfasst wird. Belaiche 2017 berichtet die Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten, während Dew 2007 zusätzlich die Adhärenz zu Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch untersucht. In 2 Kohortenstudien (Patzner 2016, Schaeffner 2008) wird zusätzlich der Einfluss von Bildung auf klinische Endpunkte untersucht, wobei ausschließlich Schaeffner 2008 zur Untersuchung des Einflusses von Bildung prospektiv geplant war, die Ergebnisse der 2 anderen Kohortenstudien sollten ausschließlich explorativ interpretiert werden. Die Nachbeobachtungszeit in den eingeschlossenen Studien umfasst einen Zeitraum zwischen 0 und 25 Jahren.

Damit liegen für den Endpunkt Adhärenz Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor. Die Herabstufung der Qualität der Evidenz erfolgte aufgrund des Fehlens konkreter Ergebnisse (Belaiche 2017) sowie Studienlimitationen, Indirektheit und einem nicht auszuschließenden Publikationsbias in Dew 2007. Für klinische Endpunkte liegt Evidenz des Evidenzgrades 2 vor.

Tabelle 35: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Belaiche 2017 (66) Suche: 01/2009-12/2014	Systematische Übersicht Untersuchung prädiktiver Faktoren für die Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei Erwachsenen nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien zu prädiktiven Faktoren für die Adhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei erwachsenen Patienten nach Nieren-Tx Suche in 3 Datenbanken, N=37 Studien (2 RCT, 33 prospektive, 2 retrospektive Kohortenstudien) n=15-32 757 Alter: 51,1±6 Jahre 59% Männer <u>Qualitätsbeurteilung</u> (Newcastle-Ottawa Scale, %): 33-92%, <50% in 19 /37 Studien (51%) Qualitätsscore: 22-92%, Abwertung aufgrund geringer Studiengröße, Einschluss von Freiwilligen und fehlenden Kontrollgruppen	Bildung (N=3) (Ergebnisse zu fett markierten Faktoren werden hier berichtet) Medikamentenbezogene Faktoren* Patientenbezogene Faktoren* *hier nicht exrahiert	Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva Messung über elektronisches Monitoring Blutlevel Patienteninterviews oder Berichte Tablettenzählung Auskünften von Ärzten oder Schwestern CNI aus dem Blut oder mehrere Methoden Nachbeobachtungsz eit 0-25 Jahre	Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva: Prävalenz: 1,6-58,7% 2 retrospektive bzw. Querschnittsstudien (n=32 975) zeigten geringere Adhärenz bei geringer Bildung (≤ 12 Jahre), 1 prospektive Studie (n=101) zeigte, dass Patienten mit geringerer Bildung besser nachbeobachtet und geführt wurden Keine Signifikanz in 10 Studien (n=2359) Nicht untersucht in 19 Studien	1- Herabstufung aufgrund von Studienlimitation und fehlender Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Risk factors for non-adherence can be classified into five categories as follows: 1. Socio-demographical factors (age below 50, male gender, low social support, unemployment, poor education), 2. Disease-related factors (more than 3 months after transplant, living donor, re-transplant, more than 6 co-morbidities), 3. Drug-related factors (more than 5 drugs/day, more than 2 intakes/day, cyclosporine treatment), 4. Patient-related factors (negative beliefs, negative behaviors and negative satisfaction), and 5. Psychological factors (depression and anxiety). These factors should be regularly screened to detect a risk of non-adherence as early as possible. Consequently, a standardized framework taking into account the fact that adherence is a dynamic process, is required. A lot of approaches exist but self-reports which are easy to use in routine practice remain the cornerstone of adherence assessment, although their reliability is still questionable. Models based on objective data, such as drug exposure, could provide a basis for further studies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 2 RCT, 33 prospektiven, 2 retrospektiven Kohortenstudien, von denen 3 Studien Ergebnisse zum Einfluss von Bildung ohne konkrete Ergebnisse beschreiben (deshalb Herabstufung), geringe Einschränkungen der Qualität (keine Metaanalysen aufgrund der Heterogenität bei untersuchten Faktoren, Endpunkten und Methoden), schwerwiegende Studienlimitationen bei 51 % der eingeschlossenen Studien</p>						
Dew 2007 (74) Suche 1981-2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ- Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30,	Ausbildung Soziale Unterstützung* Alter* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommen e Gesundheit* Mediane Nachbeobachtung szeit 2,8 (0,1- 20,1) Jahre *nicht extrahiert	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität)	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Prävalenz: 35,6 ± 2,3 Fälle/100 PJ (nach Nieren-Tx, N=32) Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient 0,02; 95 %-KI [-0,04; 0,08]) (alle Organe, N=21) mit bedeutsamer Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Nieren-Tx) zu wahrgenommenen Terminen: 4,7 ± 0,9 Fälle/100 PJ (N=11) Bluttests: 15,4 ± 7,5 Fälle/100 PJ (N=3) Monitoring: 6,1 ± 3,0 Fälle/100 PJ (N=2) Zusammenfassende Nichtadhärenz: 17,7 ± 7,1 Fälle/100 PJ (N=3)	1- Aufgrund von Studien- limitationen, Indirektheit und evtl. Publikationsbi as

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Pankreas oder Niere- Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe) n=20 787 (Nieren-Tx) (289±524, 12-3676 Patienten) 80,6 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 88,8 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 18,1 %		Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtungs- zeit 2,8 (0,1-20,1) Jahre Es wurden ausschließlich in >5 Studien berichtete Ergebnisse dargestellt	Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient -0,02; 95 %-KI [- 0,08; 0,04]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Prävalenz (nach Nieren-Tx) zu Ernährung: 30,8 ± 8,7 Fälle/100 PJ (N=4) Körperliche Aktivität: 21,8 ± 6,0 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Nieren-Tx) zu Tabak: 3,3 ± 0,4 Fälle/100 PJ (N=23) Alkohol: 1,4 ± 1,2 Fälle/100 PJ (N=4) Illegale Drogen: 1,0 ± 0,2 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn < 5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Patzer 2016 (46) USA 12/2011-12/2012	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von Risikofaktoren für Nichtadhärenz und Wissen und Zusammenhang zu klinischen Endpunkten	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Patienten ≥ 30 Tage nach Nieren- oder Niere / Pankreas-Tx (≥ 18 Jahre) n=99 (Response: 54 %) davon 7 nach Niere /Pankreas-Tx mittleres Alter: 52,5±13,2 (21-74) Jahre Männer: 66,7 % Zeit nach Transplantation > 12 Monate: 79 %, mediane Zeit: 3,5 (2-20,3) Jahre Anzahl der Komorbiditäten: 1,5±0,8 Anzahl der täglichen Medikationen: 10±4 (2,4±0,8 Immunsuppressiva) Keine Information zu Erst- oder Zweit-Tx	Bildung: < 12 Jahre High-School: 22 % College: 31 % Collegeabschluss : 47 % Alphabetisierung (literacy laut REALM) begrenzt: 25 % adäquat: 75 % kognitive Beeinträchtigung (MMSE) keine: 87 % mild (18-23): 12 % schwerwiegend (< 18): 1 %	Wissen zur Behandlung (Indikation jedes Medikamentes)* Demonstration der Einnahme (je Medikament)* Nicht-Adhärenz (selbstberichtet je Medikament zur Behandlung nach Tx oder weiterer chronischer Erkrankungen innerhalb der letzten 4 Tage und Messung der Tacrolimus-Level)* Krankenhausaufnahme Organabstoßung (laut Biopsie) Infektionen (Nachbeobachtungszeit: 12 Monate, aus Krankenakten) *Ergebnisse aus Querschnittsstudie	Wissen zur Behandlung: Alle Medikamente: 91±18 % Immunsuppressiva: 91±25 % weitere Tx-Medikamente: 78±40 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 93±17 %, kein Einfluss von geringer Alphabetisierung (β=-3,4; 95 %-KI: -11,7; 4,9), kognitive Beeinträchtigung ist mit geringerem Wissen assoziiert (β=-14,9; 95 %-KI: -25,2; -4,6, p< 0,01) korrekte Demonstration der Einnahme: Alle Medikamente: 83±19 % Immunsuppressiva: 76±33 % weitere Tx-Medikamente: 80±39 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 87±20 % kein Einfluss von geringer Alphabetisierung und kognitiver Beeinträchtigung: (β=1,6; 95 %-KI: -7,5; 10,7)* und (β=2,5; 95 %-KI: -7,7; 12,7)* Nichtadhärenz: Alle Medikamente: 11±17 % Immunsuppressiva: 6±19 % (selbstberichtet) weitere Tx-Medikamente: 23±39 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 13±23 % fehlende Adhärenz aufgrund der Tacrolimus-Level: 20 %	3 (klinische Endpunkte) 4 (Adhärenz und Wissen) Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
				(Interview zu Studienbeginn)	<p>fehlende Adhärenz aufgrund Selbstbericht oder Tacrolimus-Level: 35 %</p> <p>geringere Alphabetisierung sind mit höherer Nichtadhärenz assoziiert ($\beta=2,8$; 95 %-KI: 1,0; 7,5, $p=0,04$), keine Angaben zum Einfluss von kognitiven Beeinträchtigungen</p> <p>Krankenhausaufnahme: n=15 (15,5 %), in multivariaten Analysen konnte kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden</p> <p>Organabstoßung (laut Biopsie) n=6 (6 %), in uni- und multivariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden</p> <p>Infektionen n=11 (11 %), in uni- und multivariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden</p> <p>*keine Adjustierung für weitere Einflussgrößen</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "...this study identified important sociodemographic, cognitive, and clinical factors that may predispose kidney transplant recipients to medication misunderstanding, non- adherence, and hospitalization. While the problem of IS non- adherence has previously been described in transplantation, this study provides detailed characterizations of patients' knowledge and demonstrated use of their entire medication regimens."

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse aus der Querschnittsstudie zur Adhärenz und aus der prospektiven explorativen Kohortenstudie zu klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung ermittelt, Studienlimitationen aufgrund der zum Teil fehlenden Adjustierungen, aufgrund der geringen Responserate eingeschränkte Repräsentativität (Alter, Wissen, Adhärenz), geringe Präzision der Ergebnisse (daher fehlende Signifikanz) aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit (und der geringen Anzahl von Ereignissen), MMSE weist eine geringe Sensitivität zum Erkennen von milden kognitiven Beeinträchtigungen auf.</p>						
Russell 2013 (80) USA 2005-2010	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Häufigkeit, Risikofaktoren und klinischen Endpunkten in Abhängigkeit von Adhärenz	<p><u>Einschluss:</u> Erwachsene Patienten (≥ 21 Jahre) nach Nieren-Tx mit Immunsuppressiva (Tablettenform, Einnahme alle 12 h) ohne kognitive Beeinträchtigung (MMSE ≥ 24) n=201, n=121 ausgewertet (39 % der geeigneten Patienten) mittleres Alter: 51±12 (22-75) Jahre Männer: 63 % Lebendspende: 20 % Ursache des Organausfalls: Bluthochdruck: 27 % Erstes Transplantat: 56 % Zeit seit Tx: 4,7±5,6 (0,1-20,1) Jahre</p>	<p>Bildung: High School: 44 % College / College-Absolvent: 56 %</p> <p>Adhärenz zu Immunsuppressiva</p>	<p>Adhärenz zu Immunsuppressiva (MEMS) Nachbeobachtungszeit 12 Monate Infektionen akute und chronische Abstoßung Organverlust Tod (aus Krankenakten) Nachbeobachtungszeit 12-24 Monate</p>	<p>Adhärenz zu Immunsuppressiva: 74/121 (61 %) hatten Adhärenz < 90 % 41 % wiesen Adhärenz < 80 % auf Es konnte kein Einfluss von Bildung auf Adhärenz nachgewiesen werden Infektionen (Jahr 1: n=23, Jahr 2: n=24) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,71) akute und chronische Abstoßung (Jahr 1: n=5 / 7, Jahr 2: n=7/3) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,67, p=0,59) Organverlust (Jahr 1: n=7, Jahr 2: n=3) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,76) Tod (n=1) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,59)</p>	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: We urgently need effective medication adherence interventions, and this study provides further guidance for developing such approaches. Future research should further test theory-based, fully powered, experimental interventions that include an immunosuppressive medication adherence self-efficacy enhancing component. Transplant programs should continue to screen for and treat depression in transplant candidates and recipients. Additionally, social support should be evaluated pre-transplant and nurtured after transplant. Additional components should include one-page</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
succinct written medication adherence instructions, dose modification, a stimulus to take medications every time, special packaging, self-monitoring (e.g., blood pressure, weight, urine output), and side effect management with electronic monitoring feedback to provide data for patients to track their medication taking progress. We can reduce costs (e.g., emergency room visits, hospitalizations, and return to dialysis) and make additional kidneys available for transplant through decreasing kidney loss and resulting retransplantation by improving interventions to decrease transplant complications due to medication non-adherence.”						
Schlussfolgerung der Begutachterin: prospektive explorative Kohortenstudie zum Einfluss von Bildung auf Adhärenz und Adhärenz auf klinische Endpunkte klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung, Studienlimitationen aufgrund der fehlenden Adjustierungen, aufgrund der geringen Responserate eingeschränkte Repräsentativität (Alter, Adhärenz), geringe Präzision der Ergebnisse (daher fehlende Signifikanz) aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit (und der geringen Anzahl von Ereignissen)						
Schaeffner 2008 (81) 1996 / 1997 USA	Prospektive Kohorten- studie Führt eine geringere Bildung zu einem schlechteren Zugang zur Nieren-Tx und schlechterer Prognose nach Tx?	<u>Einschluss:</u> Alle Patienten, welche 1996 / 1997 eine Peritonealdialyse begannen und eine Zufallsstichprobe von Hämodialysepatienten ohne HIV-Infektion n=3245 n=670 mit Nieren-Tx mittleres Alter: 62.1-57.7 Jahre in den Expositionsgruppen Frauen: 49,3-39,0 % Patienten mit geringerer Bildung waren häufiger Frauen, älter und litten häufiger unter Diabetes, Hypertension, COPD, Herzinsuffizienz und anderen CVD und erhielten häufiger eine Hämodialyse (alle p< 0,05)	Bildung: < 12 Jahre High- School (34 %) (Referenzgruppe , High-School Absolvent (34 %), College (17 %), College- Absolvent (15 %)	Zeit bis zur Aufnahme auf die Warteliste Zeit bis zur ersten Transplantation Für transplantierte Patienten: Gesamtüberleben Organverlust Organverlust oder Tod berichtet werden Ergebnisse der multivariaten Analysen Nachbeobachtungs- zeit: 7-8 Jahre	Aufnahme auf die Warteliste (131 Ereignisse / n=1084 in Referenzgruppe): Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmender Bildung (p< 0,001): High-School Absolvent (224 Ereignisse / n=1069): HR 1,57 (1,26; 1,96) College (181 Ereignisse / n=523): HR 2,31 (1,84; 2,91) College Absolvent (156 Ereignisse / n=460): HR 2,81 (2,21; 3,58) Erste Transplantation (109 Transplantationen / n=1093 in Referenzgruppe): Wahrscheinlichkeit steigt mit zunehmender Bildung (p< 0,001): High-School Absolvent (223 Transplantationen / n=1105): HR 1,64 (1,30; 2,07) College (170 Transplantationen / n=550): HR 2,24 (1,75; 2,87) College Absolvent (168 Transplantationen / n=497): HR 3,06 (2,38; 3,92)	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Gesamtüberleben (28 Todesfälle / n=109, kein Zusammenhang zur Bildung (p=0,91): High-School Absolvent (59 Todesfälle / n=223): HR 1,14 (0,72; 1,82) College (30 Todesfälle / n=170): HR 0,76 (0,44; 1,32) College Absolvent (47 Todesfälle / n=168): HR 1,11 (0,67; 1,84)</p> <p>Organverlust (43 Organverluste / n=109 in Referenzgruppe), kein Zusammenhang zur Bildung (p=0,13): High-School Absolvent (85 Organverluste / n=223): HR 0,96 (0,66; 1,40) College (54 Organverluste / n=170 in Referenzgruppe), HR 0,72 (0,47; 1,09) College Absolvent (59 Organverluste / n=168): HR 0,80 (0,53; 1,21)</p> <p>Organverlust (ohne Versterben) (23 Organverluste / n=109 in Referenzgruppe): Wahrscheinlichkeit sinkt mit zunehmender Bildung (p=0,03): High-School Absolvent (45 Organverluste / n=223): HR 0,93 (0,56; 1,55) College (31 Organverluste / n=170): HR 0,68 (0,39; 1,18) College Absolvent (22 Organverluste / n=168): HR 0,57 (0,31; 1,04)</p> <p>*Alle Vergleiche erfolgen zur Referenzgruppe (< 12 Jahre High-School)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “The findings of this large prospective cohort study indicate a strong association between the educational level achieved by incident US dialysis patients and access to kidney transplantation, showing a substantially greater likelihood of access to kidney transplantation for patients with more education. Because organ allocation should not be influenced by educational level, this public health issue of obvious disparity certainly deserves further scrutiny and investigation. For our part as health care providers, we should review and question our attitudes in approaching potential transplant candidates in terms of fairness and impartiality. Our findings regarding a greater risk of allograft loss in patients with lower education requires additional study. ... If confirmed, its mechanisms (e.g. medication adherence) need to be elucidated and might provide a possible locus of intervention to improve the outcomes of transplant patients.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute repräsentative prospektive Kohortenstudie auf der Basis aller inzidenten Dialyse-Fälle bei US-amerikanischen Patienten mit multivariater Adjustierung auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung, Verzerrungspotential aufgrund der möglicherweise fehlenden Berücksichtigung von Konfoundern kann nicht ausgeschlossen werden, auch viele prognostische Faktoren diese durch die früh im Lebenslauf erworbene Bildung beeinflusst wurden und dadurch keine Konfounder sind.</p>						
<p>β: Regressionskoeffizient; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; i.Abh. : In Abhängigkeit; MMSE: Mini-Mental State Examination; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PJ: Personenjahre; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; REALM: Rapid Assessment of Adult Literacy in Medicine; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 36) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Dew 2007, Fineberg 2016) und 2 prospektiven Kohortenstudien (Doebbels 2009, Serper 2015). In Fineberg 2016 wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien mit Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen. Diese Übersichtsarbeit enthält die Informationen aus Doebbels 2009, welche zusätzlich dargestellt werden. In Dew 2007 wurden Studien mit Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen. In Dew 2007 wurden Studien an erwachsenen Patienten nach Organtransplantation, welche nicht aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte, eingeschlossen. Insgesamt 30 von 147 Studien schlossen Patienten nach Lebertransplantation ein. Eine prospektive Kohortenstudie (Serper 2015) schloss Patienten nach Lebertransplantation ein, diese erfolgte mediane 20 Monate vor Studienbeginn. Eine weitere Kohortenstudie schloss Patienten auf der Warteliste für eine Herz-, Leber- oder Lungentransplantation ein und wertete die Daten der 1-Jahres-Überlebenden aus, 61 von 141 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Lebertransplantation.

Eine systematische Übersicht (Dew 2007) berichtet Ergebnisse zur Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch über eine Nachbeobachtungszeit von 0 bis 12 Jahren.

Die zweite systematische Übersichtsarbeit und beide prospektive Kohortenstudien berichten klinische Endpunkte über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5 Jahren. Damit liegt für die Endpunkte Adhärenz und die klinischen Endpunkte Evidenz des Evidenzgrades 1- vor, die Herabstufung erfolgte aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und einem Verdacht auf Publikationsbias. Zu klinischen Endpunkten existiert Evidenz des 1-, die Herabstufung basiert vorrangig auf Studienlimitationen und fehlender Genauigkeit der Studien.

Tabelle 36: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2007 (74) Suche 1981-2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere-Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe)	Ausbildung Soziale Unterstützung* Alter* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* Mediane Nachbeobachtungszeit 2,8 (0,1-20,1) Jahre *nicht extrahiert	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtungszeit 2,7 (0,3-12,3) Jahre	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Prävalenz: 6,7 ± 4,4 Fälle/100 PJ (nach Leber-Tx, N=7) Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient 0,02; 95 %-KI [-0,04; 0,08]) (alle Organe, N=21) mit bedeutsamer Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Leber-Tx) zu Zusammenfassende Nichtadhärenz: 4,8 ± 8,7 Fälle/100 PJ (N=2) Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient -0,02; 95 %-KI [-0,08; 0,04]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Prävalenz (nach Leber-Tx) zu Körperliche Aktivität: 9,3 ± 5,1 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	1- Aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und evtl. Publikationsbias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		n=3588 (Leber-Tx) (mediane 78, 16-717 Patienten) 86,7 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 93,4 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 13,1 %		Es wurden ausschließlich in >5 Studien berichtete Ergebnisse dargestellt	Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Leber-Tx) zu Tabak: 2,4 ± 0,9 Fälle/100 PJ (N=3) Alkohol: 4,5 ± 0,6 Fälle/100 PJ (N=19) Illegale Drogen: 0,2 ± 0,2 Fälle/100 PJ (N=3) Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p>						
Dobbels 2009 (82) Belgin 05/2001-05/2003	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von prädiktiven Faktoren vor der Tx für Adhärenz und	<u>Einschluss:</u> Hölländischsprachige Patienten auf der Warteliste für eine erste einzelne Organ-Tx (≥ 18 Jahre), Patienten auf der Notfallliste wurden ausgeschlossen	Bildung: Gering (< 9 Jahre): 48,9 % Mittel: 31,9 % Hoch (> 12 Jahre): 19,2 % Ohne Unterschiede zwischen Entitäten Angst / Depression*	Nicht-Adhärenz zur Immuntherapie (selbstberichtet) Ungeplante Krankenhaus-aufnahme Organabstoßung	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva (N=125): 40 % berichteten Probleme (13,6 % mit Einnahme, 36 % Probleme mit zeitgerechter Einnahme) Fehlende Medikamentenadhärenz vor der Tx (OR: 7,94; 95 %-KI: 2,35; 26,8) und höhere Bildung (OR 2,66; 95 %-KI:1,16; 6,1] sowie geringe soziale Unterstützung und geringe	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	klinische Endpunkte	n=141 (n=28 für Herz-Tx, 61 für Leber-Tx, 52 für Lungen-Tx) mit vollständigem 1-Jahres-Follow-up Response: 92 % mittleres Alter: 52,4±11,5 (Leber: 54±11,2) Jahre Männer: 66,7 %	Persönliche psychosoziale Merkmale* *nicht extrahiert	Späte Akute Organabstoßung (auf Grundlage von Krankenakten, Nachbeobachtung s-zeit:12 Monate nach Tx)	Gewissenhaftigkeit sind mit geringerer Adhärenz assoziiert Keiner der untersuchten Faktoren war in multivariater Analyse mit klinischen Endpunkten assoziiert	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ ..., candidates for heart, liver and lung TX should be screened for conscientiousness, presence of received specific support with medication taking and level of pretransplant adherence with the therapeutic regimen. Patients with a higher educational level or with poor social networks should also be considered at risk. This evidence should be used in the first place to develop pretransplant interventions targeting on modifiable risk factors. Maximal interventional efforts should be implemented before not reporting transplantation to a patient. Yet, randomized controlled clinical trials testing the effectiveness of interventions are currently lacking and merit further investigation.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse aus einer prospektiven explorativen Kohortenstudie zu Adhärenz und klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung ermittelt, aufgrund der relativ kleinen Fallzahl ist die Genauigkeit eingeschränkt, es werden gemeinsame Ergebnisse für überlebende Patienten 1 Jahr nach Transplantation von Leber, Lunge oder Herz berichtet.</p>						
Fineberg 2016 (68) Suche: 1975-05/2015	Systematische Übersicht Untersuchung von psychologischen als	<u>Einschluss:</u> englischsprachige Kohortenstudien (n≥ 20) mit Nachbeobachtungszeitraum zu psychologischen Risikofaktoren vor Leber-	Kognitiver Status (N=5) (gemessen über standardisierten Skalen oder vor Transplantation	Gesamt mortalität Organverlust Rehospitalisierung Mentale Gesundheit Adhärenz Kognitiver Status	Die meisten Studien konnten einen kleinen oder keinen Einfluss von kognitiven Merkmalen vor Leber-Tx auf klinische Endpunkte nach Transplantation feststellen. Patienten mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen werden in der Regel aus Studien ausgeschlossen.	1- Abwertung aufgrund von Inkonsistenz und Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Risikofaktoren vor Leber-Tx für klinische Endpunkte nach Leber-Tx	Tx mit berichteten klinischen Endpunkten nach Tx bei Erwachsenen Suche in 5 Datenbanken N=19 Studien N=5 Studien zur Kognition n=25-339		nach Transplantation Nachbeobachtung s-zeit 2 Monate bis 5 Jahre	Gesamtmortalität (N=1) 1 Studie (n=130) zeigte keinen Einfluss des MMSE und Trail A und B auf die Mortalität. Lebensqualität (N=2) 2 Studien (n=260) konnten keinen oder keinen klinisch relevanten Einfluss der kognitiven Funktion (MMSE und neuropsychologische Testscores) auf die Lebensqualität nachweisen.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „From the decision about whether and when to transplant to discussing likely benefits of transplant and planning postop-LT support and rehabilitation, the data reviewed here suggest that nonsubstance psychological factors may inform postop care for individual patients. However, current data are limited, and more work is needed to test these factors as generalizable predictors of posttransplant outcomes. Available evidence does not support recommendations for or against any particular pre-LT assessment. We expect that emerging data will inform future standard of care regarding the role of psychological assessment in candidacy evaluation for LT.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 19 Studien mit Nachbeobachtung mit moderaten Einschränkungen der Qualität (keine Beurteilung der Studienqualität, keine Angaben zur prospektiven oder retrospektiven Durchführung der Studien), Keine Aussagen zu Publikationsbias, keine Metaanalysen (vermutlich aufgrund der hohen Heterogenität der Studien) auf Grundlage von eher kleinen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Abwertung aufgrund von fehlender Genauigkeit und Studienlimitationen.</p>						
Serper 2015 (83) USA 12/2011-12/2012	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung zur Prävalenz von Wissen und Nichtadhärenz zur	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Patienten ≥ 30 Tage nach Leber-Tx (≥ 18 Jahre) n=105 (Response: 64 %) mittleres Alter: 57±13 Jahre Männer: 59 %	Bildung: < 12 Jahre High-School: 25 % College: 40 % Collegeabschluss: 35 % Eingeschränkte Alphabetisierung (literacy): 15 %	Krankenhausaufnahme Organabstoßung (laut Biopsie) Infektionen (Nachbeobachtung s-zeit: 2 Monate vor bis 12 Monate	Wissen zur Behandlung*: Alle Medikamente: 86±22 % Immunsuppressiva: 90±24 % weitere Tx-Medikamente: 73±38 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 85±26 % Eingeschränkte Alphabetisierung ist mit geringerem Wissen assoziiert ($\beta=-8,6$; 95 %-KI:	3- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Medikamenteneinnahme und Zusammenhang zu klinischen Endpunkten	Zeit nach Transplantation > 12 Monate: 54 %, mediane Zeit: 20 (9-59) Monate Anzahl der Komorbiditäten: 1,3±1,0 Anzahl der täglichen Medikationen: 11±4 einschließlich der Immunsuppressiva inadäquate soziale Unterstützung: 10 % Keine Information zu Erst- oder Zweit-Tx	milde kognitive Beeinträchtigung (MMSE): 12 % Wissen zur Behandlung (Indikation jedes Medikaments) Anzahl der täglichen Medikationen: 11±4 Demonstration der Einnahme (je Medikament)* Nichtadhärenz (selbstberichtet je Medikament zur Behandlung nach Tx oder weiterer chronischer Erkrankungen innerhalb der letzten 7 Tage und Messung der Tacrolimus-Level)* erfasst über strukturierte Interviews	nach Interview, aus Krankenakten)	-18,3 to -1,1, p=0,04), kein Einfluss von kognitiven Beeinträchtigungen und Bildung korrekte Demonstration der Einnahme*: Alle Medikamente: 78±22 % Immunsuppressiva: 66±38 % weitere Tx-Medikamente: 76±37 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 84±24 % Nichtadhärenz*: Alle Medikamente: 14±20 % Immunsuppressiva: 8±22 % (selbstberichtet) weitere Tx-Medikamente: 22±34 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 15±21 % fehlende Adhärenz aufgrund der Tacrolimus-Level: 32 % fehlende Adhärenz aufgrund Selbstbericht oder Tacrolimus-Level: 35 % Eingeschränkte Alphabetisierung ist mit höherer Nichtadhärenz assoziiert (OR: 3,8; 95 %-KI: 1,1; 22,1; p=0,05), kein Einfluss von kognitiven Beeinträchtigungen und Bildung (in univariaten Modellen p>0,1) Krankenhausaufnahme: n=51 (49 %) Hauptursachen: Infektionen / Fieber: 30 % Medizinische Komplikationen: 28 % Postoperative Komplikationen: 20 %	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Organabstoßung: 6 % Besseres Wissen zu Medikamenten und Einnahme ist mit Reduktion der Krankenhausaufenthalte assoziiert (IRR: 0,85; 95 %-KI: 0,74-0,97; p=0,02 und IRR: 0,87; 95 %-KI: 0,77-0,98; p=0,02), kein Einfluss von eingeschränkter Alphabetisierung (IRR: 0,69; 95 %-KI: 0,29-1,60; p=0,38), kognitiven Beeinträchtigungen und Bildung (in univariaten Modellen p>0,1) Organabstoßung (laut Biopsie) n=10 (10 %), in univariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden Infektionen n=40 (38 %), in univariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren nachgewiesen werden</p> <p>*aus Querschnittserhebung zu Studienbeginn</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our results additionally show that knowledge of one’s medications and demonstrated proper ability are associated with a lower likelihood of rehospitalization, and this highlights potentially modifiable risk factors and targets for future interventions. The clinical relevance of medication-understanding assessments is that they may expand the number of patients at risk for unintentional nonadherence and adverse outcomes resulting from confusion over medication. In addition to prospectively validating the aforementioned relationships, multifaceted and cost-effective interventions with

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>existing transplant center resources are warranted in order to improve patients' ability to manage complex drug regimens properly in order to improve long-term posttransplant outcomes.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse aus einer prospektiven explorativen Kohortenstudie zu Adhärenz und klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung ermittelt, Studienlimitationen aufgrund der Erhebung der klinischen Endpunkte 2 Monate vor bis 12 Monate nach den Interviews (teilweiser Querschnittscharakter), aufgrund der geringen Responserate eingeschränkte Repräsentativität (Alter, Wissen, Adhärenz), geringe Präzision der Ergebnisse (betrifft Organverlust und Infektionen) aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit (und der geringen Anzahl von Ereignissen), MMSE weist eine geringe Sensitivität zum Erkennen von milden kognitiven Beeinträchtigungen auf.</p> <p>i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; IRR: Inzidenz-rate-ratio (Interpretation entspricht dem RR); MMSE: Mini-Mental State Examination; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 37) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersichten (Dew 2007) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Bosma 2011, Dew 2008, Doebbels 2009). In die systematische Übersicht wurden Studien mit erwachsenen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 5 von 147 schlossen Patienten nach Lungen- oder Herz-Lungentransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie von Bosma 2011 schließt Patienten ≥ 1 Jahr nach Lungen-Tx ein, während Dew 2008 Patienten ≥ 2 Monate nach erster Herz- oder Lungen-Tx einschließt, 178 von 304 Patienten erhielten eine Lungentransplantation. Doebbels 2009 schloss Patienten auf der Warteliste für eine Herz-, Leber- oder Lungentransplantation ein und wertete die Daten der 1-Jahres-Überlebenden aus, 52 von 141 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Lungentransplantation.

Sowohl die systematische Übersicht des Evidenzgrades 1- als auch beide prospektiven Kohortenstudien der Evidenzgrade 3 berichten Ergebnisse zur Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5,2 Jahren, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch. Klinische Endpunkte werden in Doebbels 2009 berichtet. Abwertungen basieren auf Studienlimitationen und Indirektheit.

Tabelle 37: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Bosma 2011 (84) Niederlande 04/2007-09/2008	Prospektive Kohortenstudie Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Lungen-Tx	<u>Einschluss:</u> Erwachsene (≥ 18 Jahre), ≥ 1 Jahr nach Lungen-Tx mit Tacrolimus n=91 Alter: median 54 (19-66) Jahre Männer: 46 % Diagnose: COPD: 27,5 % α1-Anti-Trypsin Mangel: 18,7 % Cystische Fibrose: 20,9 % Lungen Fibrose: 12,1 % Einseitige Lungen-Tx: 24,2 % Zweiseitige Lungen-Tx: 69,2 %	Bildung: Primary / Secondary (lower and middle) Secondary (higher) Self-care Agency ASA score* *Ist das Bildung?	Adhärenz Vergleich der Einnahme von Tacrolimus mit ärztlichen Empfehlungen (2x täglich) Adhärenz, wenn an ≥ 80 % der Tage beide Dosierungen ungefähr zu den empfohlenen Zeitpunkten eingenommen wurden (timing adherence score) Messung über Medication Event Monitoring System (MEMS) bei Öffnung der Medikamentenbox Ergebnisse ohne Adjustierung Nachbeobachtung s-zeit: mediane 95 (50-124) Tage	Adhärenz Mediane Zeit-Adhärenz: 98,1 % (31,2-100 %) 1 Drug-Holiday (Keine Öffnung der Box über ≥ 24 Stunden): 7,7 % 2 Drug-Holiday: 7,7 % Bildung: Kein Einfluss von Bildung auf Adhärenz (mediane Scores: Primary / Secondary vs. Higher: 97,4 vs. 98,4 % (p> 0,05) (keine Adjustierung) Self-care Agency ASA score: Geringere Adhärenz für Patienten mit geringer Selbstpflege (OR: 0,92; 95 %-KI: 0,85-0,98)	3 Abwertung aufgrund fehlender Adjustierung und geringer Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Adherence to immunosuppressive therapy was very high in lung transplant recipients. Only 7.7 % of recipients were non-adherent. Younger recipients and recipients with lower ability of self-care appeared to be at risk for non-adherence."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive monozentrische Kohortenstudie, ausschließlich signifikante Risikofaktoren wurden in das multivariate Modell einbezogen, so dass für Bildung keine adjustierten Ergebnisse vorliegen (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), geringe Präzision aufgrund der geringen Fallzahl, Fähigkeit zur Selbstpflege ist höchstens eine Surrogatvariable für Bildung</p>						
Dew 2007 (74) Suche 1981- 2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englisch- sprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere- Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe)	Ausbildung Soziale Unterstützung* Alter* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* Mediane Nachbeobachtung s-zeit 2,8 (0,1- 20,1) Jahre *nicht extrahiert	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem m (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassend e Nichtadhärenz) Lebensstilempfehl ungen (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrau ch (Alkohol, Tabak, Illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtung s-zeit 3,5 (0,9-5,2) Jahre	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient 0,02; 95 %-KI [-0,04; 0,08]) (alle Organe, N=21) mit bedeutsamer Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Lungen / Herz-Lungen-Tx) zu Wahrgenommenen Terminen: 8,2 ± 3,8 Fälle/100 PJ (N=1) Bluttests: 2,1 ± 12,8 Fälle/100 PJ (N=1) Monitoring: 5,5 ± 4,6 Fälle/100 PJ (N=1) Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient -0,02; 95 %-KI [-0,08; 0,04]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch:	1- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen , Indirektheit und evtl. Publikations -bias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		n=443 (Lunge / Herz-Lunge-Tx) (mediane 45, 19-249 Patienten) 100 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 100 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 20 %		Es wurden ausschließlich in >5 Studien berichtete Ergebnisse dargestellt	Prävalenz (nach Lunge / Herz-Lungen-Tx) zu Tabak: 4,8 ± 1,3 Fälle/100 PJ (N=3) Alkohol: 0,3 ± 2,1 Fälle/100 PJ (N=1) Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p>						
Dew 2008 (76) Niederlande 11/1999-08/2004	Prospektive Kohortenstudie Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Lungen-	<u>Einschluss:</u> Erwachsene (≥ 18 Jahre) ≥ 2 Monate nach erster Herz- oder Lungen-Tx mit Tacrolimus n=304, 274 wurden nachbeobachtet davon n=178 nach Lungen-Tx	Bildung: Education< Highschool: 49 %	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) Wahrgenommene Termine Completed blood work	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus): Anstieg von 9,6 % 2 Monate nach Tx auf 14,3 % und 19,7 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung nachgewiesen werden (OR: 0,95; 95 %-KI 0,44-2,07).	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Herz- oder Lungen-Tx	Charakteristika Für Patienten nach Lungen-Tx: Alter < 50 Jahre: 36,5 Jahre Männer: 52 % Diagnose: COPD /Emphysem: 35,4 % Idiopathische Lungenfibrose: 21,3 % Cystische Fibrose: 16,3 % Lungen Fibrose: 12,1 % Cyclosporin: 12,9 % Tacrolmus: 87,1 %		Selbstkontrolle des Blutdrucks Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) kein Tabakkonsum Eingeschränkter Alkoholkonsum Selbstkontrolle mittels Spirometrie Auswertung dichotomisierter Antworten zur minimal akzeptablen Adhärenz Nachbeobachtung s-zeit: 2 Jahre (alle vorliegenden Informationen, selbstberichtet oder durch Ärzte)	wahrgenommenen Terminen (≥ 1 Termin versäumt): Anstieg von 11,8 % 2 Monate nach Tx auf 33,3 % und 27,8 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Completed blood work (≥ 1 Termin versäumt): Anstieg von 15,3 % 2 Monate nach Tx auf 25,4 % und 28,3 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung auf die persistierende Nichtadhärenz zu klinischem Monitoring (Termine oder Blood work) nachgewiesen werden (OR: 0,64; 95 %-KI 0,37-1,12). keine ausreichende Selbstkontrolle des Blutdrucks (höchstens 1x je Woche): Anstieg von 42,1 % 2 Monate nach Tx auf 67,4 % und 68,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Lebensstilempfehlungen (körperliche Aktivität max. 1x Woche): Anstieg von 31,5 % 2 Monate nach Tx auf 35,8 % und 41,3 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Lebensstilempfehlungen (Diättempfehlungen mind. 1x Woche missachtet): Anstieg von 28,1 % 2 Monate nach Tx auf 30,4 % und 36,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx)	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Tabakkonsum: geringer Anstieg von 0,0 % 2 Monate nach Tx auf 0,7 % und 1,6 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx)</p> <p>Exzessiver Alkoholkonsum (≥ 2 Getränke/Tag): Anstieg von 3,9 % 2 Monate nach Tx auf 10,9 % und 10,2 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx)</p> <p>In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung auf die persistierende Nichtadhärenz zu Home-Seld-care (Blutdruckmessung, Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und Diät) nachgewiesen werden (OR: 1,02; 95 %-KI 0,53-2,66).</p> <p>Selbstkontrolle mittels Spirometrie (höchstens 1x je Woche): Anstieg von 24,2 % 2 Monate nach Tx auf 64,5 % und 65,9 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx)</p> <p>Für Patienten nach Lungen-Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung nachgewiesen werden (OR: 1,00; 95 %-KI 0,48-4,39).</p>	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Lung recipients were neither uniformly better nor worse than heart recipients in adhering to their regimen. Lung recipients have particular difficulty with some home monitoring activities. Strategies to maximize adherence in both groups should build on caregiver support and on strengthening financial resources for patient healthcare requirements.“

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive monozentrische Kohortenstudie, Abwertung da Informationen zur Adhärenz ausschließlich auf berichteten Informationen (des Patienten oder Hausarztes) basieren und wegen Indirektheit (Risikofaktoren wurden für Patienten nach Herz- und Lungen Transplantation gemeinsam untersucht)						
Dobbels 2009 (82) Belgin 05/2001- 05/2003	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von prädiktiven Faktoren vor der Tx für Adhärenz und klinische Endpunkte	<u>Einschluss:</u> Hölländischsprachige Patienten auf der Warteliste für eine erste einzelne Organ-Tx (≥ 18 Jahre), Patienten auf der Notfallliste wurden ausgeschlossen n=141 (n=28 für Herz- Tx, 61 für Leber-Tx, 52 für Lungen-Tx) mit vollständigem 1- Jahres-Follow-up Response: 92 % mittleres Alter: 52,4±11,5 (Lunge: 49±12,3) Jahre Männer: 66,7 %	Bildung: Gering (< 9 Jahre): 48,9 % Mittel: 31,9 % Hoch (> 12 Jahre): 19,2 % Ohne Unterschiede zwischen Entitäten Angst / Depression* Persönliche psychosoziale Merkmale* *nicht extrahiert	Nicht-Adhärenz zur Immuntherapie (selbstberichtet) Ungeplante Krankenhaus- aufnahme Organabstoßung Späte Akute Organabstoßung (auf Grundlage von Krankenakten, Nachbeobachtung s-zeit:12 Monate nach Tx)	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva (N=125): 40 % berichteten Probleme (13,6 % mit Einnahme, 36 % Probleme mit zeitgerechter Einnahme) Fehlende Medikamentenadhärenz vor der Tx (OR: 7,94; 95 %-KI: 2,35; 26,8) und höhere Bildung (OR 2,66; 95 %-KI:1,16; 6,1] sowie geringe soziale Unterstützung und geringe Gewissenhaftigkeit sind mit geringerer Adhärenz assoziiert Keiner der untersuchten Faktoren war in multivariater Analyse mit klinischen Endpunkten assoziiert	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und fehlender Präzision
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ ..., candidates for heart, liver and lung TX should be screened for conscientiousness, presence of received specific support with medication taking and level of pretransplant adherence with the therapeutic regimen. Patients with a higher educational level or with poor social networks should also be considered at risk. This evidence should be used in the first place to develop pretransplant interventions targeting on modifiable risk factors. Maximal interventional efforts should be implemented before not reporting transplantation to a patient. Yet, randomized controlled clinical trials testing the effectiveness of interventions are currently lacking and merit further investigation.“ Schlussfolgerung der Begutachterin:						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Es werden Ergebnisse aus einer prospektiven explorativen Kohortenstudie zu Adhärenz und klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung ermittelt, aufgrund der relativ kleinen Fallzahl ist die Genauigkeit eingeschränkt, es werden gemeinsame Ergebnisse für überlebende Patienten 1 Jahr nach Transplantation von Leber, Lunge oder Herz berichtet.						
COPD: chronische obstructive Lungenerkrankung; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation						

Patienten mit Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 38) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersichten (Dew 2007) und 2 prospektiven Kohortenstudie (Dew 2008, Doebbels 2009). In die systematische Übersicht wurden Studien mit erwachsenen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 5 von 147 schlossen Patienten nach Lungen- oder Herz-Lungentransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie von Dew 2008 schließt Patienten ≥ 2 Monate nach erster Herz- oder Lungen-Tx ein, 126 von 304 Patienten erhielten eine Herztransplantation. Doebbels 2009 schloss Patienten auf der Warteliste für eine Herz-, Leber- oder Lungentransplantation ein und wertete die Daten der 1-Jahres-Überlebenden aus, 28 von 141 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Herztransplantation.

Sowohl die systematische Übersicht des Evidenzgrades 1- als auch die prospektive Kohortenstudie der Evidenzgrade 3 berichten Ergebnisse zur Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5,2 Jahren, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch. Klinische Endpunkte werden in Doebbels 2009 berichtet. Abwertungen basieren auf Studienlimitationen und Indirektheit.

Tabelle 38: Evidenztabelle für den Risikofaktor Bildung bei Patienten nach Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2007 (74) Suche 1981-2005	Systematische Übersicht Untersuchung der Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Publikationen seit Einführung von Cyclosporin (1991) mit Ergebnissen zu Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Organ-Tx oder psychosozialen Risikofaktoren, Ausschluss von Studien, bei denen die Organtransplantation aufgrund von Substanzmissbrauch erfolgte Suche in 6 Datenbanken N= 147 Studien Nieren-Tx: N=72, Herz: N=34, Leber: N=30, Pankreas oder Niere-Pankreas: N=6; Lunge / Herz-Lunge: N=5 n=29 095 (alle Organe) n=3912 (Herz-Tx) (Median 65,5, 17-789 Patienten)	Ausbildung Soziale Unterstützung* Alter* Herkunft (nicht weiß)* Wahrgenommene Gesundheit* Mediane Nachbeobachtung s-zeit 2,8 (0,1-20,1) Jahre *nicht extrahiert	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Nachbeobachtung im Gesundheitssystem (wahrgenommene Termine, diagnostische Tests, Monitoring, zusammenfassende Nichtadhärenz) Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) Substanzmissbrauch (Alkohol, Tabak, Illegale Drogen) Mediane Nachbeobachtung s-zeit 1,8 (0,1-8,7) Jahre Es wurden ausschließlich in >5 Studien	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Prävalenz: 14,5 ± 4,4 Fälle/100 PJ (nach Herz-Tx, N=7) Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient 0,02; 95 %-KI [-0,04; 0,08]) (alle Organe, N=21) mit bedeutsamer Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zur Nachbeobachtung im Gesundheitssystem: Prävalenz (nach Herz-Tx) zu wahrgenommenen Terminen: 8,5 ± 1,6 Fälle/100 PJ (N=7) Bluttests: 13,3 ± 6,8 Fälle/100 PJ (N=4) Monitoring: 47,3 ± 5,5 Fälle/100 PJ (N=3) Zusammenfassende Nichtadhärenz: 17,8 ± 6,5 Fälle/100 PJ (N=4) Kein Einfluss von höherer Bildung: (Korrelationskoeffizient -0,02; 95 %-KI [-0,08; 0,04]) (alle Organe, N=14) ohne bedeutsame Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien Nichtadhärenz zu Lebensstilempfehlungen: Prävalenz (nach Herz-Tx) zu Ernährung: 28,1 ± 6,1 Fälle/100 PJ (N=8) Körperliche Aktivität: 33,7 ± 4,5 Fälle/100 PJ (N=9)	1- Aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und Publikationsbias

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		82,4 % Querschnitts- oder retrospektive Studien 97,1 % aus Europa oder Nordamerika Hohe Studienqualität: 20,6 %		berichtete Ergebnisse dargestellt	Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe) Nichtadhärenz zu Substanzmissbrauch: Prävalenz (nach Herz-Tx) zu Tabak: 3,2 ± 0,5 Fälle/100 PJ (N=14) Alkohol: 4,9 ± 2,1 Fälle/100 PJ (N=2) Illegale Drogen: 1,4 ± 0,3 Fälle/100 PJ (N=4) Zusammenhang zu Bildung wird in <5 Studien berichtet, kann deshalb nicht berichtet werden (alle Organe)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The estimated nonadherence rates, overall and by transplant type, allow clinicians to gauge patient risk and target resources accordingly. Nonadherence rates in some areas – including immunosuppressant use- appear unacceptably high. Weak correlations of most psychosocial factors with nonadherence suggest that attention should focus on other classes of variables (e.g. provider-related and system-level factors), which may be more influential."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen (keine Ergebnisse, wenn <5 Studien verfügbar sind), Abwertung aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss von retrospektiven und Querschnittsstudien) und Indirektheit (Risiken werden für alle Organe gemeinsam berichtet, obwohl Prävalenzen zur Einnahme von Immunsuppressiva und körperlicher Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufweisen, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden).</p>						
Dew 2008 (76) Niederlande 11/1999-08/2004	Prospektive Kohortenstudie Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Lungen-	<u>Einschluss:</u> Erwachsene (≥ 18 Jahre) ≥ 2 Monate nach erster Herz- oder Lungen-Tx mit Tacrolimus n=304, 274 wurden nachbeobachtet davon n=126 nach Herz-Tx	Bildung: Education< Highschool: 48 %	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) Wahrgenommene Termine Completed blood work	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus): Anstieg von 11,1 % 2 Monate nach Tx auf 21,4 % und 30,6 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Herz- oder Lungen-Tx	Charakteristika Für Patienten nach Herz-Tx: Alter < 50 Jahre: 31,7 Jahre Männer: 68 % Indikation für Tx: CAD: 42,3 % Myopathie: 41,3 % Cyclosporin: 27,0 % Tacrolimus: 73,0 %		Selbstkontrolle des Blutdrucks Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) kein Tabakkonsum Eingeschränkter Alkoholkonsum Auswertung dichotomisierter Antworten zur minimal akzeptablen Adhärenz Nachbeobachtung s-zeit: 2 Jahre (alle vorliegenden Informationen, selbstberichtet oder durch Ärzte)	Einfluss geringer Bildung nachgewiesen werden (OR: 0,95; 95 %-KI 0,44-2,07). wahrgenommenen Termine (≥ 1 Termin versäumt): Anstieg von 14,3 % 2 Monate nach Tx auf 23,9 % und 37,3 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx) completed blood work (≥ 1 Termin versäumt): Anstieg von 11,9 % 2 Monate nach Tx auf 18,6 % und 26,6 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung auf die persistierende Nichtadhärenz zu klinischem Monitoring (Termine oder Blood work) nachgewiesen werden (OR: 0,64; 95 %-KI 0,37-1,12). Keine ausreichende Selbstkontrolle des Blutdrucks (max. 1x je Woche): Anstieg von 28,6 % 2 Monate nach Tx auf 59,3 % und 68,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx) Lebensstilempfehlungen (körperliche Aktivität max. 1x Woche): keine Veränderungen von 45,2 % 2 Monate nach Tx auf 44,2 % und 43,1 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Lebensstilempfehlungen (Diätenehlungen mind. 1x Woche missachtet): Anstieg von 28,1 % 2 Monate nach Tx auf 30,4 % und 36,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>Tabakkonsum: Anstieg von 3,2 % 2 Monate nach Tx auf 8,0 % und 9,1 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>Exzessiver Alkoholkonsum (≥2 Getränke/Tag): geringer Anstieg von 3,2 % 2 Monate nach Tx auf 3,5 % und 6,4 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung auf die persistierende Nichtadhärenz zu Home-Seld-care (Blutdruckmessung, Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und Diät) nachgewiesen werden (OR: 1,02; 95 %-KI 0,53-2,66).</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Lung recipients were neither uniformly better nor worse than heart recipients in adhering to their regimen. Lung recipients have particular difficulty with some home monitoring activities. Strategies to maximize adherence in both groups should build on caregiver support and on strengthening financial resources for patient healthcare requirements.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive monozentrische Kohortenstudie, Abwertung da Informationen zur Adhärenz ausschließlich auf berichteten Informationen (des Patienten oder Hausarztes) basieren und wegen Indirektheit (Risikofaktoren wurden für Patienten nach Herz- und Lungen Transplantation gemeinsam untersucht)</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dobbels 2009 (82) Belgien 05/2001-05/2003	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von prädiktiven Faktoren vor der Tx für Adhärenz und klinische Endpunkte	<u>Einschluss:</u> Hölländischsprachige Patienten auf der Warteliste für eine erste einzelne Organ-Tx (≥ 18 Jahre), Patienten auf der Notfallliste wurden ausgeschlossen n=141 (n=28 für Herz-Tx, 61 für Leber-Tx, 52 für Lungen-Tx) mit vollständigem 1-Jahres-Follow-up Response: 92 % mittleres Alter: 52,4±11,5 (Lunge: 49±12,3) Jahre Männer: 66,7 %	Bildung: Gering (< 9 Jahre): 48,9 % Mittel: 31,9 % Hoch (> 12 Jahre): 19,2 % Ohne Unterschiede zwischen Entitäten Angst / Depression* Persönliche psychosoziale Merkmale* *nicht extrahiert	Nicht-Adhärenz zur Immuntherapie (selbstberichtet) Ungeplante Krankenhaus-aufnahme Organabstoßung Späte Akute Organabstoßung (auf Grundlage von Krankenakten, Nachbeobachtung s-zeit:12 Monate nach Tx)	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva (N=125): 40 % berichteten Probleme (13,6 % mit Einnahme, 36 % Probleme mit zeitgerechter Einnahme) Fehlende Medikamentenadhärenz vor der Tx (OR: 7,94; 95 %-KI: 2,35; 26,8) und höhere Bildung (OR 2,66; 95 %-KI:1,16; 6,1] sowie geringe soziale Unterstützung und geringe Gewissenhaftigkeit sind mit geringerer Adhärenz assoziiert Keiner der untersuchten Faktoren war in multivariater Analyse mit klinischen Endpunkten assoziiert	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und fehlender Präzision
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ ..., candidates for heart, liver and lung TX should be screened for conscientiousness, presence of received specific support with medication taking and level of pretransplant adherence with the therapeutic regimen. Patients with a higher educational level or with poor social networks should also be considered at risk. This evidence should be used in the first place to develop pretransplant interventions targeting on modifiable risk factors. Maximal interventional efforts should be implemented before not reporting transplantation to a patient. Yet, randomized controlled clinical trials testing the effectiveness of interventions are currently lacking and merit further investigation.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse aus einer prospektiven explorativen Kohortenstudie zu Adhärenz und klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung ermittelt, aufgrund der relativ kleinen Fallzahl ist die Genauigkeit eingeschränkt, es werden gemeinsame Ergebnisse für überlebende Patienten 1 Jahr nach Transplantation von Leber, Lunge oder Herz berichtet.</p> <p>COPD: chronische obstructive Lungenerkrankung; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 39) beschreibt Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Belaiche 2017, Dew 2009) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Russell 2013). Während Belaiche 2017 ausschließlich erwachsene Patienten nach Nierentransplantation einschließt, wurden in die Arbeiten von Dew 2009 Kinder und Jugendliche nach beliebiger Organtransplantation aufgenommen. Insgesamt 30 von 61 Studien schlossen Patienten nach Nierentransplantation ein.

Alle systematischen Übersichten berichten die Häufigkeit von Nichtadhärenz und untersuchen den Einfluss von sozioökonomischen Charakteristika nach Organtransplantation auf fehlende Adhärenz, welche mit verschiedenen Methoden erfasst wird. Belaiche 2017 berichtet die Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten, während Dew 2009 zusätzlich die Adhärenz zu Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch untersucht. In 1 explorative Kohortenstudie (Patzler 2016) wird zusätzlich der Einfluss von Erwerbstätigkeit auf klinische Endpunkte untersucht. Die Nachbeobachtungszeit in den eingeschlossenen Studien umfasst einen Zeitraum zwischen 0 und 25 Jahren.

Damit liegen für den Endpunkt Adhärenz Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor. Die Herabstufung der Qualität der Evidenz erfolgte aufgrund des Fehlens konkreter Ergebnisse (Belaiche 2017) sowie Studienlimitationen und Indirektheit in Dew 2009. Für klinische Endpunkte liegt Evidenz des Evidenzgrades 3 vor.

Tabelle 39: Evidenztafel für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Belaiche 2017 (66) Suche: 01/2009-12/2014	Systematische Übersicht Untersuchung prädiktiver Faktoren für die Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei Erwachsenen nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien zu prädiktiven Faktoren für die Adhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei erwachsenen Patienten nach Nieren-Tx Suche in 3 Datenbanken, N=37 Studien (2 RCT, 33 prospektive, 2 retrospektive Kohortenstudien) n=15-32 757 Alter: 51,1±6 Jahre 59% Männer <u>Qualitätsbeurteilung</u> (Newcastle-Ottawa Scale, %): 33-92%, <50% in 19 /37 Studien (51%) Qualitätsscore: 22-92%, Abwertung aufgrund geringer Studiengröße, Einschluss von Freiwilligen und fehlenden Kontrollgruppen	Arbeitslosigkeit (N=3) (Ergebnisse zu fett markierten Faktoren werden hier berichtet) Medikamentenbezogene Faktoren* Patientenbezogene Faktoren* *hier nicht extrahiert	Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva Messung über elektronisches Monitoring Blutlevel Patienteninterviews oder Berichte Tablettenzählung Auskünften von Ärzten oder Schwestern CNI aus dem Blut oder mehrere Methoden Nachbeobachtungszeit 0-25 Jahre	Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva: Prävalenz: 1,6-58,7% 1 Querschnittsstudie (n=312) zeigte eine höhere Adhärenz bei Patienten, welche den ganzen Tag zu Hause oder arbeitslos waren, 2 weitere Studien (n=327) zeigten das Gegenteil Keine Signifikanz in 10 Studien (n=2359) Nicht untersucht in 19 Studien	1- Herabstufung aufgrund von Studienlimitation und fehlender Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Risk factors for non-adherence can be classified into five categories as follows: 1. Socio-demographical factors (age below 50, male gender, low social support, unemployment, poor education), 2. Disease-related factors (more than 3 months after transplant, living donor, re-transplant, more than 6 co-morbidities), 3. Drug-related factors (more than 5 drugs/day, more than 2 intakes/day, cyclosporine treatment), 4. Patient-related factors (negative beliefs, negative behaviors and negative satisfaction), and 5. Psychological factors (depression and anxiety). These factors should be regularly screened to detect a risk of non-adherence as early as possible. Consequently, a standardized framework taking into account the fact that adherence is a dynamic process, is required. A lot of approaches exist but self-reports which are easy to use in routine practice remain the cornerstone of adherence assessment, although their reliability is still questionable. Models based on objective data, such as drug exposure, could provide a basis for further studies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 2 RCT, 33 prospektiven, 2 retrospektiven Kohortenstudien, von denen 3 Studien Ergebnisse zum Einfluss von Bildung ohne konkrete Ergebnisse beschreiben (deshalb Herabstufung), geringe Einschränkungen der Qualität (keine Metaanalysen aufgrund der Heterogenität bei untersuchten Faktoren, Endpunkten und Methoden), schwerwiegende Studienlimitationen bei 51 % der eingeschlossenen Studien</p>						
Dew 2009 (85) Suche: 1981 - 06/2008	Systematische Übersicht Schätzung der Häufigkeit von Nichtadhärenz zu medizinischen Empfehlungen, Untersuchung von Risikofaktoren bei Kindern nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien mit empirischen Informationen zur Adhärenz nach pädiatrischer Tx Suche in 6 Datenbanken N=61 Studien (85,2% retrospektive oder Querschnittsstudien) n=3834, Median: 47 (11-591) 6,6 % nur Kinder, 27,9 % nur Jugendliche, 65,6 % Kinder und Jugendliche Hohe Studienqualität: 34,4 % Nieren-Tx (49 % der Studien):	Sozio-ökonomischer Status Gesetzliche (public) Krankenversicherung Erhöhte Belastung der Eltern (distress/burden) * Erhöhte Belastung der Kindes* Geringerer Zusammenhalt der Familie*	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva Wahrgenommene Termine und notwendige Tests Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität Alkohol- und Drogenkonsum Tabakkonsum Unspezifische globale Nichtadhärenz Nachbeobachtungszeit:	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva: 6,0 Fälle / 100 PJ (95 %-KI: 4,7; 7,3) (N=41) Höhere Raten in prospektiven Studien im Vergleich zu retrospektiven und Querschnittsstudien (14,7 Fälle±2,9 vs. 5,5 Fälle±0,6) und bei Studien an Jugendlichen im Vergleich zu Kindern (7,1 Fälle±1,1 vs. 2,4 Fälle±1,4) und bei Nutzung indirekter und multipler Messmethoden im Vergleich zu Krankenakten (13,8 Fälle±1,6 und 8,0 Fälle±2,1 vs. 4,2 PPY±0,8) Nichtadhärenz zu wahrgenommenen Terminen und Tests: 12,9 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 7,6; 18,2) (N=10) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität: 5,4 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 2,0; 8,8) (N=3)	1- Herabstufung aufgrund von Studienlimitation und Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		N=30 Studien (86,7% retrospektive oder Querschnittsstudien) n= 1930, Median: 33 (11-591) 10,0 % nur Kinder, 23,3 % nur Jugendliche, 66,7 % Kinder und Jugendliche Hohe Studienqualität: 33,3 %	*Hier nicht extrahiert	Mediane 3,4 (0,04-15,1) Jahre (11 573 PJ) Nieren-Tx: 2,6 (0,04-13,6) Jahre (5110 PJ)	Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Einnahme von Alkohol und illegalen Drogen: 0,6 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,0) (N=6) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zu Tabakkonsum: 0,7 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,3) (N=4) Unspezifische globale Nichtadhärenz: 8,0 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 4,9; 11,0) (N=11) Geringere Raten auf der Basis von Krankenakten (5,2 Fälle±1,4) Moderat erhöhte Raten von Nichtadhärenz bei gesetzlich (public) krankenversicherten Kindern (Korrelationskoeffizient 0,12: 95%KI: 0,02-0,23) (N=5). Trend zu moderat erhöhten Raten von Nichtadhärenz bei einem geringen sozio-ökonomischem Status (Korrelationskoeffizient 0,18: 95%KI: -0,1; 0,36) (N=6).	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „These nonadherence rates provide benchmarks for clinicians to use to estimate patient risk. The identified psychosocial correlates of nonadherence are potential targets for intervention. Future studies should focus on improving the prediction of nonadherence risk and on testing interventions to reduce risk.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 61, meist retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführten Studien, von denen 49 % nach Nieren-Tx durchgeführt wurden, moderate Qualität der systematischen Übersicht (keine Angaben zur Heterogenität der berichteten Effektschätzer für den Einfluss der Risikofaktoren), schwerwiegende Studienlimitationen da 85 % der eingeschlossenen Studien retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführt wurden, Indirektheit da Studien aller Organentitäten eingeschlossen wurden.

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Russell 2013 (80) USA 2005-2010	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Häufigkeit, Risikofaktoren und klinischen Endpunkten in Abhängigkeit von Adhärenz	<u>Einschluss:</u> Erwachsene Patienten (≥ 21 Jahre) nach Nieren-Tx mit Immunsuppressiva (Tablettenform, Einnahme alle 12 h) ohne kognitive Beeinträchtigung (MMSE ≥ 24) n=201, n=121 ausgewertet (39 % der geeigneten Patienten) mittleres Alter: 51±12 (22-75) Jahre Männer: 63 % Lebendspende: 20 % Ursache des Organausfalls: Bluthochdruck: 27 % Erstes Transplantat: 56 % Zeit seit Tx: 4,7±5,6 (0,1-20,1) Jahre	Arbeitsstatus: Arbeitsunfähig: 46 % Vollzeitbeschäftigt: 24 % Teilzeit: 11 % Arbeitslos / verrentet / Student/ Hausmann/-frau: 19 % Adhärenz zu Immunsuppressiva	Adhärenz zu Immunsuppressiva (MEMS) Nachbeobachtungszeit 12 Monate Infektionen akute und chronische Abstoßung Organverlust Tod (aus Krankenakten) Nachbeobachtungszeit 12-24 Monate	Adhärenz zu Immunsuppressiva: 74/121 (61 %) hatten Adhärenz < 90 % 41 % wiesen Adhärenz < 80 % auf Es konnte kein Einfluss des Arbeitsstatus auf Adhärenz nachgewiesen werden Infektionen (Jahr 1: n=23, Jahr 2: n=24) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,71) akute und chronische Abstoßung (Jahr 1: n=5 / 7, Jahr 2: n=7/3) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,67, p=0,59) Organverlust (Jahr 1: n=7, Jahr 2: n=3) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,76) Tod (n=1) 1 Jahr Nachbeobachtungszeit: kein Einfluss der Adhärenz nachgewiesen (p=0,59)	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: We urgently need effective medication adherence interventions, and this study provides further guidance for developing such approaches. Future research should further test theory-based, fully powered, experimental interventions that include an immunosuppressive medication adherence self-efficacy enhancing component. Transplant programs should continue to screen for and treat depression in transplant candidates and recipients. Additionally, social support should be evaluated pre-transplant and nurtured after transplant. Additional components should include one-page succinct written medication adherence instructions, dose modification, a stimulus to take medications every time, special packaging, self-monitoring (e.g., blood pressure, weight, urine output), and side effect management with electronic monitoring feedback to provide data for patients to track their medication taking progress. We can reduce costs (e.g., emergency room visits, hospitalizations, and return to dialysis) and make additional kidneys available for transplant through decreasing kidney loss and resulting retransplantation by improving interventions to decrease transplant complications due to medication non-adherence."

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: prospektive explorative Kohortenstudie zum Einfluss von Bildung auf Adhärenz und Adhärenz auf klinische Endpunkte klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung, Studienlimitationen aufgrund der fehlenden Adjustierungen, aufgrund der geringen Responserate eingeschränkte Repräsentativität (Alter, Adhärenz), geringe Präzision der Ergebnisse (daher fehlende Signifikanz) aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit (und der geringen Anzahl von Ereignissen)</p>						
<p>i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; PJ: Personenjahre; Tx: Transplantation</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 40) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Dew 2009) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Serper 2015). In die systematische Übersicht wurden Studien mit pädiatrischen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen. Insgesamt 30 von 61 Studien schlossen Patienten nach Lebertransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie schloss Patienten nach Lebertransplantation ein, diese erfolgte mediane 20 Monate vor Studienbeginn.

Die systematische Übersicht berichtet Ergebnisse zur Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch über eine Nachbeobachtungszeit von 0 bis 15 Jahren, während Serper 2015 Ergebnisse zu Adhärenz und Rehospitalisierungen innerhalb von 2 Monaten vor bis 12 Monate nach dem Interview Erhebung der untersuchten Risikofaktoren berichtet. Damit liegt für die Endpunkte Adhärenz Evidenz des Evidenzgrades 1- vor, die Herabstufung erfolgte aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit. Zu klinischen Endpunkten existiert Evidenz des Grad 3-, die Herabstufung basiert vorrangig auf Studienlimitationen aufgrund des teilweisen Querschnittscharakter der vorliegenden Studie.

Tabelle 40: Evidenztable für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2009 (85) Suche: 1981 - 06/2008	Systematische Übersicht Schätzung der Häufigkeit von Nichtadhärenz zu medizinischen Empfehlungen, Untersuchung von Risikofaktoren bei Kindern nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien mit empirischen Informationen zur Adhärenz nach pädiatrischer Tx Suche in 6 Datenbanken N=61 Studien (85,2% retrospektive oder Querschnittstudien) n=3834, median: 47 (11-591) 6,6 % nur Kinder, 27,9 % nur Jugendliche, 65,6 % Kinder und Jugendliche Hohe Studienqualität: 34,4 % Leber-Tx (30 % der Studien): N=18 Studien (88,9% retrospektive oder Querschnittstudien) N=1313, median: 59 (14-234) 5,6 % nur Kinder, 33,3 % nur Jugendliche, 61,1 % Kinder und Jugendliche	Sozio-ökonomischer Status Gesetzliche (public) Krankenversicherung Erhöhte Belastung der Eltern (distress/burden)* Erhöhte Belastung der Kindes* Geringerer Zusammenhalt der Familie* *Hier nicht extrahiert	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva Wahrgenommene Termine und notwendige Tests Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität Alkohol- und Drogenkonsum Tabakkonsum Unspezifische globale Nichtadhärenz Nachbeobachtung s-zeit: Mediane 3,4 (0.04-15,1) Jahre, 11 573 PJ Leber-Tx: 2,0 (1,0-15,1) Jahre, 4557 PJ	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva: 6,0 Fälle / 100 PJ (95 %-KI: 4,7; 7,3) (N=41) Höhere Raten in prospektiven Studien im Vergleich zu retrospektiven und Querschnittstudien (14,7 Fälle±2,9 vs. 5,5 Fälle±0,6) und bei Studien an Jugendlichen im Vergleich zu Kindern (7,1 Fälle±1,1 vs. 2,4 Fälle±1,4) und bei Nutzung indirekter und multipler Messmethoden im Vergleich zu Krankenakten (13,8 Fälle±1,6 und 8,0 Fälle±2,1 vs. 4,2 PPY±0,8) Nichtadhärenz zu wahrgenommenen Terminen und Tests: 12,9 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 7,6; 18,2) (N=10) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität: 5,4 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 2,0; 8,8) (N=3) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Einnahme von Alkohol und illegalen Drogen: 0,6 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,0) (N=6) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zu Tabakkonsum: 0,7 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,3) (N=4) Unspezifische globale Nichtadhärenz: 8,0 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 4,9; 11,0) (N=11)	1- Herabstufung aufgrund von Studienlimitation und Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Hohe Studienqualität: 33,3 %			Geringere Raten auf der Basis von Krankenakten (5,2 Fälle±1,4) Moderat erhöhte Raten von Nichtadhärenz bei gesetzlich (public) krankenversicherten Kindern (Korrelationskoeffizient 0,12: 95%KI: 0,02-0,23) (N=5). Trend zu moderat erhöhten Raten von Nichtadhärenz bei einem geringen sozio-ökonomischem Status (Korrelationskoeffizient 0,18: 95%KI: -0,1; 0,36) (N=6).	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „These nonadherence rates provide benchmarks for clinicians to use to estimate patient risk. The identified psychosocial correlates of nonadherence are potential targets for intervention. Future studies should focus on improving the prediction of nonadherence risk and on testing interventions to reduce risk.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 61, meist retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführten Studien, von denen 49 % nach Nieren-Tx durchgeführt wurden, moderate Qualität der systematischen Übersicht (keine Angaben zur Heterogenität der berichteten Effektschätzer für den Einfluss der Risikofaktoren), schwerwiegende Studienlimitationen da 85 % der eingeschlossenen Studien retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführt wurden, Indirektheit da Studien aller Organentitäten eingeschlossen wurden.</p>						
Serper 2015 (83) USA 12/2011-12/2012	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung zur Prävalenz von Wissen und Nichtadhärenz zur Medikation	<u>Einschluss:</u> Englischsprachige Patienten ≥ 30 Tage nach Leber-Tx (≥ 18 Jahre) n=105 (Response: 64 %) mittleres Alter: 57±13 Jahre Männer: 59 %	Haushaltseinkommen (Dollar): < 20 000: 16 % 20 000-50 000: 27 % >50 000: 35 % College: 40 % Collegeabschluss: 35 %	Krankenhausaufnahme Organabstoßung (laut Biopsie) Infektionen (Nachbeobachtung s-zeit: 2 Monate vor bis 12 Monate nach Interview, aus Krankenakten)	Wissen zur Behandlung*: Alle Medikamente: 86±22 % Immunsuppressiva: 90±24 % weitere Tx-Medikamente: 73±38 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 85±26 % geringeres Einkommen (< 50 000 Dollar) ist mit geringerem Wissen assoziiert (β=-11,9; 95 %-KI: --20,9; -3,5, p< 0,01) korrekte Demonstration der Einnahme*:	3- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	n-einnahme und Zusammenhang zu klinischen Endpunkten	Zeit nach Transplantation > 12 Monate: 54 %, mediane Zeit: 20 (9-59) Monate Anzahl der Komorbiditäten: 1,3±1,0 Anzahl der täglichen Medikationen: 11±4 einschließlich der Immunsuppressiva 1,8±1,1 inadäquate soziale Unterstützung: 10 % Keine Information zu Erst- oder Zweit-Tx	erfasst über strukturierte Interviews		Alle Medikamente: 78±22 % Immunsuppressiva: 66±38 % weitere Tx-Medikamente: 76±37 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 84±24 % Nichtadhärenz*: Alle Medikamente: 14±20 % Immunsuppressiva: 8±22 % (selbstberichtet) weitere Tx-Medikamente: 22±34 % Medikamente zu chronischen Erkrankungen: 15±21 % fehlende Adhärenz aufgrund der Tacrolimus-Level: 32 % fehlende Adhärenz aufgrund Selbstbericht oder Tacrolimus-Level: 35 % (OR: 1,6; 95 %-KI: 0,3; 7,8, p=0,55) Krankenhausaufnahme: n=51 (49 %), in univariaten Analysen konnte kein Einfluss von geringem Einkommen nachgewiesen werden Hauptursachen: Infektionen kein Einfluss von geringerem Einkommen (< 50 000 Dollar): / Fieber: 30 % Medizinische Komplikationen: 28 % Postoperative Komplikationen: 20 % Organabstoßung: 6 % Organabstoßung (laut Biopsie)	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					n=10 (10 %), in univariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss von geringem Einkommen nachgewiesen werden Infektionen n=40 (38 %), in univariaten Analysen konnte (aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse) kein Einfluss von geringem Einkommen nachgewiesen werden *aus Querschnitterhebung zu Studienbeginn	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our results additionally show that knowledge of one’s medications and demonstrated proper ability are associated with a lower likelihood of rehospitalization, and this highlights potentially modifiable risk factors and targets for future interventions. The clinical relevance of medication-understanding assessments is that they may expand the number of patients at risk for unintentional nonadherence and adverse outcomes resulting from confusion over medication. In addition to prospectively validating the aforementioned relationships, multifaceted and cost-effective interventions with existing transplant center resources are warranted in order to improve patients’ ability to manage complex drug regimens properly in order to improve long-term posttransplant outcomes.”

Schlussfolgerung der Begutachterin:

Es werden Ergebnisse aus einer prospektiven explorativen Kohortenstudie zu Adhärenz und klinischen Endpunkten auf der Grundlage von selbstberichteten Informationen zur Bildung ermittelt, Studienlimitationen aufgrund der Erhebung der klinischen Endpunkte 2 Monate vor bis 12 Monate nach den Interviews (teilweiser Querschnittscharakter), aufgrund der geringen Responserate eingeschränkte Repräsentativität (Alter, Wissen, Adhärenz), geringe Präzision der Ergebnisse (betrifft Organverlust und Infektionen) aufgrund der relativ kleinen Fallzahl und kurzen Nachbeobachtungszeit (und der geringen Anzahl von Ereignissen), MMSE weist eine geringe Sensitivität zum Erkennen von milden kognitiven Beeinträchtigungen auf.

β: Regressionskoeffizient; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; PJ: Personenjahre; Tx: Transplantation

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 41) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersichten (Dew 2009), 1 prospektiven Kohortenstudie (Dew 2008) und 1 Sekundärauswertung des Standardtherapiearms einer RCT (Hu 2017) In die systematische Übersicht wurden Studien mit pädiatrischen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 2 von 61 schlossen Patienten nach Lungen- oder Herz-Lungentransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie von Dew 2008 schloss Patienten innerhalb von mindestens 2 Monaten nach erster Herz- oder Lungen-Tx ein, wobei 178 von 304 Patienten eine Lungentransplantation erhielten. Der Standardtherapiearm beobachtete Patienten im 1. Jahr nach Lungentransplantation.

Sowohl die systematische Übersicht des Evidenzgrades 1- als auch die prospektive Kohortenstudie des Evidenzgrades 3 berichten Ergebnisse zur Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5,2 Jahren, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch, aber keine klinischen Endpunkte. In der Sekundärdatenauswertung wird die Adhärenz zum Selbstmonitoring über 1 Jahr untersucht. Abwertungen basieren auf Studienlimitationen, Indirektheit und fehlender Genauigkeit.

Tabelle 41: Evidenztabelle für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2009 (85) Suche: 1981 - 06/2008	Systematische Übersicht Schätzung der Häufigkeit von Nichtadhärenz zu medizinischen Empfehlungen, Untersuchung von Risikofaktoren bei Kindern nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien mit empirischen Informationen zur Adhärenz nach pädiatrischer Tx Suche in 6 Datenbanken N=61 Studien (85,2% retrospektive oder Querschnittsstudien) n=3834, median: 47 (11- 591) 6,6 % nur Kinder, 27,9 % nur Jugendliche, 65,6 % Kinder und Jugendliche Hohe Studienqualität: 34,4 % Lungen oder Herz- Lungen-Tx : N=2 Studien (50 % retrospektive oder Querschnittsstudien) n=43, median: 21 (19-24) 50 % nur Jugendliche, 50 % Kinder und Jugendliche Hohe Studienqualität: 33,3 %	Sozio- ökonomischer Status Gesetzliche (public) Krankenver- sicherung Erhöhte Belastung der Eltern (distress/burden)* Erhöhte Belastung der Kindes* Geringerer Zusammenhalt der Familie* *Hier nicht extrahiert	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva Wahrgenommene Termine und notwendige Tests Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität Alkohol- und Drogenkonsum Tabakkonsum Unspezifische globale Nichtadhärenz Nachbeobachtung s-zeit: Mediane 3,4 (0.04- 15,1) Jahre, 11 573 PJ Lungen, Herz- Lungen-Tx: 1,6 (1,0-2,3) Jahre, 67 PJ	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva: 6,0 Fälle / 100 PJ (95 %-KI: 4,7; 7,3) (N=41) Höhere Raten in prospektiven Studien im Vergleich zu retrospektiven und Querschnittsstudien (14,7 Fälle±2,9 vs. 5,5 Fälle±0,6) und bei Studien an Jugendlichen im Vergleich zu Kindern (7,1 Fälle±1,1 vs. 2,4 Fälle±1,4) und bei Nutzung indirekter und multipler Messmethoden im Vergleich zu Krankenakten (13,8 Fälle±1,6 und 8,0 Fälle±2,1 vs. 4,2 PPY±0,8) Nichtadhärenz zu wahrgenommenen Terminen und Tests: 12,9 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 7,6; 18,2) (N=10) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität: 5,4 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 2,0; 8,8) (N=3) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Einnahme von Alkohol und illegalen Drogen: 0,6 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,0) (N=6) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zu Tabakkonsum: 0,7 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,3) (N=4) Unspezifische globale Nichtadhärenz: 8,0 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 4,9; 11,0) (N=11) Geringere Raten auf der Basis von Krankenakten (5,2 Fälle±1,4) Moderat erhöhte Raten von Nichtadhärenz bei gesetzlich (public) krankenversicherten Kindern	1- Herabstufun g aufgrund von Studien- limitation und schwer- wiegender Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					(Korrelationskoeffizient 0,12: 95%KI: 0,02-0,23) (N=5). Trend zu moderat erhöhten Raten von Nichtadhärenz bei einem geringen sozio-ökonomischem Status (Korrelationskoeffizient 0,18: 95%KI: -0,1; 0,36) (N=6).	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „These nonadherence rates provide benchmarks for clinicians to use to estimate patient risk. The identified psychosocial correlates of nonadherence are potential targets for intervention. Future studies should focus on improving the prediction of nonadherence risk and on testing interventions to reduce risk..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 61, meist retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführten Studien, von denen 49 % nach Nieren-Tx durchgeführt wurden, moderate Qualität der systematischen Übersicht (keine Angaben zur Heterogenität der berichteten Effektschätzer für den Einfluss der Risikofaktoren), schwerwiegende Studienlimitationen da 85 % der eingeschlossenen Studien retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführt wurden, Indirektheit da Studien aller Organentitäten eingeschlossen wurden.</p>						
Dew 2008 (76) Nieder- lande 11/1999- 08/2004	Prospektive Kohortenstudie Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Lungen- Herz- oder Lungen-Tx	<u>Einschluss:</u> Erwachsene (≥ 18 Jahre) ≥ 2 Monate nach erster Herz- oder Lungen-Tx mit Tacrolimus n=304, 274 wurden nachbeobachtet davon n=178 nach Lungen-Tx Charakteristika Für Patienten nach Lungen- Tx: Alter < 50 Jahre: 36,5 Jahre Männer: 52 %	Einkommen: Haushalts- einkommen unter dem US- amerikanischen Armutslevel: 13,6 % (Lungen-Tx)	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) Wahrgenommene Termine Completed blood work Selbstkontrolle des Blutdrucks Lebensstilempfehl- ungen (Ernährung,	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus): Anstieg von 9,6 % 2 Monate nach Tx auf 14,3 % und 19,7 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss von geringem Einkommen nachgewiesen werden (OR: 1,27; 95 %-KI 0,48-3,39). wahrgenommenen Terminen (≥ 1 Termin versäumt): Anstieg von 11,8 % 2 Monate nach Tx auf 33,3 % und 27,8 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Completed blood work (≥ 1 Termin versäumt):	3 Abwertung aufgrund von Studien- limitationen und Indirektheit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Diagnose: COPD /Emphysem: 35,4 % Idiopathische Lungenfibrose: 21,3 % Cystische Fibrose: 16,3 % Lungen Fibrose: 12,1 % Cyclosporin: 12,9 % Tacrolimus: 87,1 %		körperliche Aktivität) kein Tabakkonsum Eingeschränkter Alkoholkonsum Selbstkontrolle mittels Spirometrie Auswertung dichotomisierter Antworten zur minimal akzeptablen Adhärenz Nachbeobachtung s-zeit: 2 Jahre (alle vorliegenden Informationen, selbstberichtet oder durch Ärzte)	Anstieg von 15,3 % 2 Monate nach Tx auf 25,4 % und 28,3 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss von geringem Haushaltseinkommen auf die persistierende Nichtadhärenz zu klinischem Monitoring (Termine oder Blood work) nachgewiesen werden (OR: 0,64; 95 %-KI 0,31-1,30). keine ausreichende Selbstkontrolle des Blutdrucks (höchstens 1x je Woche): Anstieg von 42,1 % 2 Monate nach Tx auf 67,4 % und 68,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Lebensstilempfehlungen (körperliche Aktivität max. 1x Woche): Anstieg von 31,5 % 2 Monate nach Tx auf 35,8 % und 41,3 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Lebensstilempfehlungen (Diättempfehlungen mind. 1x Woche missachtet): Anstieg von 28,1 % 2 Monate nach Tx auf 30,4 % und 36,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Tabakkonsum: geringer Anstieg von 0,0 % 2 Monate nach Tx auf 0,7 % und 1,6 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx)	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Exzessiver Alkoholkonsum (≥ 2 Getränke/Tag): Anstieg von 3,9 % 2 Monate nach Tx auf 10,9 % und 10,2 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung auf die persistierende Nichtadhärenz zu Home-Seld-care (Blutdruckmessung, Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und Diät) nachgewiesen werden (OR: 1,07; 95 %-KI 0,43-2,66). Selbstkontrolle mittels Spirometrie (höchstens 1x je Woche): Anstieg von 24,2 % 2 Monate nach Tx auf 64,5 % und 65,9 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Lungen-Tx) Für Patienten nach Lungen-Tx konnte kein Einfluss von geringem Haushaltseinkommen nachgewiesen werden (OR: 1,43; 95 %-KI 0,47-4,39).</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung: Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Lung recipients were neither uniformly better nor worse than heart recipients in adhering to their regimen. Lung recipients have particular difficulty with some home monitoring activities. Strategies to maximize adherence in both groups should build on caregiver support and on strengthening financial resources for patient healthcare requirements.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive monozentrische Kohortenstudie, Abwertung da Informationen zur Adhärenz ausschließlich auf berichteten Informationen (des Patienten oder Hausarztes) basieren und wegen Indirektheit (Risikofaktoren wurden für Patienten nach Herz- und Lungen Transplantation gemeinsam untersucht)</p>						
Hu 2017 (50) USA	Sekundäranalyse einer RCT Identifikation von	<u>Einschluss:</u> englischsprechende Erwachsene (≥ 18) im Transplantationszentrum	Einkommen: Angestellt: 7,7 % (n=7)	Nichtadhärenz zur Selbst-Monitoring (tägliche Dokumentation	Nichtadhärenz: Unterscheidung zwischen Patienten mit persistierender Nichtadhärenz (68 %) und Patienten mit moderater Nichtadhärenz (31,9 %)	3- Abwertung aufgrund

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
/2009-12/2013	Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen im 1. Jahr nach Lungen-Tx	m nach überlebter Lungen-Tx ohne vorherige Organ-Tx, in Interventionsgruppe mit Standardbehandlung n=91 Alter: 57,2±13,8 Jahre Männer: 61,5% Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Kein ausreichendes Einkommen: 20 % (n=18)	von Herzindikatoren mit Papier und Bleistift (z.B. Home-Spirometrie, Lebenszeichen, Symptome) Berechnung der Tage mit Einträgen bis 2, 2-6 und 6-12 Monate nach Tx: Nachbeobachtung szeit: 12 Monate	Moderate Adhärenz: 63,8 % Tage nach Tx mit geringer Abnahme über die Zeit Persistierender Nichtadhärenz: 10 % nach Tx, minimales Monitoring nach 12 Monaten Patienten ohne ausreichendes Einkommen: 89% persistierend nichtadhärent vs. 11 % waren moderat adhären, Informationen wurden ausschließlich deskriptiv untersucht. Informationen zur Anstellung wurden ausschließlich deskriptiv untersucht (n=7)	der geringen Genauigkeit
<p>Zusammenfassende Beurteilung:</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Promoting adherence to self- monitoring may improve early detection and treatment of complications and thus optimize health outcomes for LTRs. Our findings suggested two distinct patterns of adherence to self- monitoring and pointed to several modifiable targets for interventions to promote adherence to self- monitoring among LTRs, such as reducing post- transplant anxiety, and strengthening the sense of personal control over health. Findings also suggest clinicians should target LTRs who are female or have poorer physical health as high- risk populations for poor adherence to self- monitoring.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Explorative Auswertung des Standardarms einer RCT mit dem Ziel sozio-ökonomische, Patienten-, Krankheits-, Therapie- und Gesundheitsbezogene Risikofaktoren für Nichtadhärenz zu untersuchen, Ergebnisse erlauben aufgrund der geringen Fallzahl in den Gruppen keine Aussage</p> <p>COPD: chronische obstructive Lungenerkrankung; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PJ: Personenjahre; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Herztransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 42) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersichten (Dew 2009) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Dew 2008). In die systematische Übersicht wurden Studien mit pädiatrischen Patienten nach beliebiger Organtransplantation eingeschlossen, 8 von 61 schlossen Patienten nach Herztransplantation ein. Die prospektive Kohortenstudie von Dew 2008 schloss Patienten innerhalb von mindestens 2 Monaten nach erster Herz- oder Lungen-Tx ein, wobei 126 von 304 Patienten eine Herztransplantation erhielten.

Sowohl die systematische Übersicht des Evidenzgrades 1- als auch die prospektive Kohortenstudie des Evidenzgrades 3 berichten Ergebnisse zur Adhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5,2 Jahren, Nachbeobachtung im Gesundheitssystem, Lebensstilempfehlungen und Substanzmissbrauch, aber keine klinischen Endpunkte. Abwertungen basieren auf Studienlimitationen und Indirektheit.

Tabelle 42: Evidenztable für sozio-ökonomische Charakteristika als Risikofaktor bei Patienten nach Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Dew 2009 (85) Suche: 1981 - 06/2008	Systematische Übersicht Schätzung der Häufigkeit von Nichtadhärenz zu medizinischen Empfehlungen , Untersuchung von Risikofaktoren bei Kindern nach Organ-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien mit empirischen Informationen zur Adhärenz nach pädiatrischer Tx Suche in 6 Datenbanken N=61 Studien (85,2% retrospektive oder Querschnittsstudien) n=3834, median: 47 (11-591) 6,6 % nur Kinder, 27,9 % nur Jugendliche, 65,6 % Kinder und Jugendliche Hohe Studienqualität: 34,4 % Herz-Tx (13 % der Studien): N=8 Studien (87,5% retrospektive oder Querschnittsstudien) n=355, median: 49 (27-61) 12,5 % nur Jugendliche, 87,5 % Kinder und Jugendliche	Sozio-ökonomischer Status Gesetzliche (public) Krankenversicherung Erhöhte Belastung der Eltern (distress/burden) * Erhöhte Belastung der Kindes* Geringerer Zusammenhalt der Familie* *Hier nicht extrahiert	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva Wahrgenommene Termine und notwendige Tests Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität Alkohol- und Drogenkonsum Tabakkonsum Unspezifische globale Nichtadhärenz Nachbeobachtung s-zeit: Mediane 3,4 (0.04-15,1) Jahre, 11 573 PJ Herz-Tx: 2,7 (1,0-10) Jahre, 1410 PJ	Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva: 6,0 Fälle / 100 PJ (95 %-KI: 4,7; 7,3) (N=41) Höhere Raten in prospektiven Studien im Vergleich zu retrospektiven und Querschnittsstudien (14,7 Fälle±2,9 vs. 5,5 Fälle±0,6) und bei Studien an Jugendlichen im Vergleich zu Kindern (7,1 Fälle±1,1 vs. 2,4 Fälle±1,4) und bei Nutzung indirekter und multipler Messmethoden im Vergleich zu Krankenakten (13,8 Fälle±1,6 und 8,0 Fälle±2,1 vs. 4,2 PPY±0,8) Nichtadhärenz zu wahrgenommenen Terminen und Tests: 12,9 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 7,6; 18,2) (N=10) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Ernährung und körperlichen Aktivität: 5,4 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 2,0; 8,8) (N=3) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zur Einnahme von Alkohol und illegalen Drogen: 0,6 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,0) (N=6) Nichtadhärenz zu Empfehlungen zu Tabakkonsum: 0,7 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 0,1; 1,3) (N=4) Unspezifische globale Nichtadhärenz: 8,0 Fälle / 100 PJ (95 %KI: 4,9; 11,0) (N=11) Geringere Raten auf der Basis von Krankenakten (5,2 Fälle±1,4)	1- Herabstufung aufgrund von Studien-limitation und Indirektheit

		Hohe Studienqualität: 25 %			Moderat erhöhte Raten von Nichtadhärenz bei gesetzlich (public) krankenversicherten Kindern (Korrelationskoeffizient 0,12; 95%KI: 0,02-0,23) (N=5). Trend zu moderat erhöhten Raten von Nichtadhärenz bei einem geringen sozio-ökonomischem Status (Korrelationskoeffizient 0,18; 95%KI: -0,1; 0,36) (N=6).	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „These nonadherence rates provide benchmarks for clinicians to use to estimate patient risk. The identified psychosocial correlates of nonadherence are potential targets for intervention. Future studies should focus on improving the prediction of nonadherence risk and on testing interventions to reduce risk..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 61, meist retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführten Studien, von denen 49 % nach Nieren-Tx durchgeführt wurden, moderate Qualität der systematischen Übersicht (keine Angaben zur Heterogenität der berichteten Effektschätzer für den Einfluss der Risikofaktoren), schwerwiegende Studienlimitationen da 85 % der eingeschlossenen Studien retrospektiv oder als Querschnittsstudie durchgeführt wurden, Indirektheit da Studien aller Organentitäten eingeschlossen wurden.</p>						
Dew 2008 (76) Niederlande 11/1999-08/2004	Prospektive Kohortenstudie Häufigkeit und Risikofaktoren von Nichtadhärenz bei Erwachsenen nach Lungen- oder Herz- oder Lungen-Tx	<u>Einschluss:</u> Erwachsene (≥ 18 Jahre) ≥ 2 Monate nach erster Herz- oder Lungen-Tx mit Tacrolimus n=304, 274 wurden nachbeobachtet davon n=126 nach Herz-Tx Charakteristika Für Patienten nach Herz-Tx: Alter < 50 Jahre: 31,7 Jahre Männer: 68 % Indikation für Tx: CAD: 42,3 % Myopathie: 41,3 %	Einkommen: Haushalts-einkommen unter dem US-amerikanischen Armutslevel: 22,2 % (Herz-Tx)	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus) Wahrgenommene Termine Completed blood work Selbstkontrolle des Blutdrucks Lebensstilempfehlungen (Ernährung, körperliche Aktivität) kein Tabakkonsum	Nichtadhärenz zur Einnahme der primären Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus): Anstieg von 11,1 % 2 Monate nach Tx auf 21,4 % und 30,6 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx) In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss von geringem Einkommen nachgewiesen werden (OR: 1,27; 95 %-KI 0,48-3,39). wahrgenommenen Termine (≥ 1 Termin versäumt): Anstieg von 14,3 % 2 Monate nach Tx auf 23,9 % und 37,3 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx) completed blood work (≥ 1 Termin versäumt):	3 Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und Indirektheit

		<p>Cyclosporin: 27,0 % Tacrolimus: 73,0 %</p>		<p>Eingeschränkter Alkoholkonsum Auswertung dichotomisierter Antworten zur minimal akzeptablen Adhärenz</p> <p>Nachbeobachtung s-zeit: 2 Jahre (alle vorliegenden Informationen, selbstberichtet oder durch Ärzte)</p>	<p>Anstieg von 11,9 % 2 Monate nach Tx auf 18,6 % und 26,6 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss von geringem Haushaltseinkommen auf die persistierende Nichtadhärenz zu klinischem Monitoring (Termine oder Blood work) nachgewiesen werden (OR: 0,64; 95 %-KI 0,31-1,30).</p> <p>Keine ausreichende Selbstkontrolle des Blutdrucks (max. 1x je Woche):</p> <p>Anstieg von 28,6 % 2 Monate nach Tx auf 59,3 % und 68,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>Lebensstilempfehlungen (körperliche Aktivität max. 1x Woche):</p> <p>keine Veränderungen von 45,2 % 2 Monate nach Tx auf 44,2 % und 43,1 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>Lebensstilempfehlungen (Diättempfehlungen mind. 1x Woche missachtet):</p> <p>Anstieg von 28,1 % 2 Monate nach Tx auf 30,4 % und 36,5 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>Tabakkonsum: Anstieg von 3,2 % 2 Monate nach Tx auf 8,0 % und 9,1 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p> <p>Exzessiver Alkoholkonsum (≥2 Getränke/Tag):</p> <p>geringer Anstieg von 3,2 % 2 Monate nach Tx auf 3,5 % und 6,4 % 1 und 2 Jahre nach Tx (nur Herz-Tx)</p>	
--	--	---	--	--	---	--

					In gemeinsamer Auswertung von Patienten nach Herz- und Lungen Tx konnte kein Einfluss geringer Bildung auf die persistierende Nichtadhärenz zu Home-Seld-care (Blutdruckmessung, Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und Diät) nachgewiesen werden (OR: 1,07; 95 %-KI 0,43-2,66).	
<p>Zusammenfassende Beurteilung:</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Lung recipients were neither uniformly better nor worse than heart recipients in adhering to their regimen. Lung recipients have particular difficulty with some home monitoring activities. Strategies to maximize adherence in both groups should build on caregiver support and on strengthening financial resources for patient healthcare requirements.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive monozentrische Kohortenstudie, Abwertung da Informationen zur Adhärenz ausschließlich auf berichteten Informationen (des Patienten oder Hausarztes) basieren und wegen Indirektheit (Risikofaktoren wurden für Patienten nach Herz- und Lungen Transplantation gemeinsam untersucht)</p> <p>CAD: Koronare Arterienerkrankung; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PJ: Personenjahre; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Nierentransplantation

Die Evidenztabelle (Tabelle 43) beschreibt Ergebnisse aus 1 systematischen Übersicht (Belaiche 2017) und 1 prospektiven Kohortenstudie (Massey 2013). Es konnten keine nach Abschluss der Suche der aktuellsten systematischen Übersicht veröffentlichten prospektiven Kohortenstudien identifiziert werden. Sowohl Belaiche 2017 als auch Massey 2013 schließen ausschließlich Patienten nach Nierentransplantation ein. Die Ergebnisse aus Massey 2013 werden berichtet, da in Belaiche 2017 keine quantitativen Ergebnisse berichtet werden.

Beide Studien berichten die Häufigkeit von Nichtadhärenz hinsichtlich der Einnahme von Immunsuppressiva. Ergebnisse zu klinischen Endpunkten liegen nicht vor. Die Nachbeobachtungszeit in den eingeschlossenen Studien umfasst einen Zeitraum zwischen 0 und 25 Jahren.

Damit liegen für den Endpunkt Adhärenz Ergebnisse des Evidenzgrades 1- vor. Die Herabstufung der Qualität der Evidenz erfolgte aufgrund des Fehlens konkreter Ergebnisse (Belaiche 2017).

Tabelle 43: Evidenztabelle für den Risikofaktor Erwartungen und Zufriedenheit bei Patienten nach Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Belaiche 2017 (66) Suche: 01/2009-12/2014	Systematische Übersicht Untersuchung prädiktiver Faktoren für die Nichtadhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei Erwachsenen nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> Studien zu prädiktiven Faktoren für die Adhärenz zu Immunsuppressiva / Medikamenteneinnahme bei erwachsenen Patienten nach Nieren-Tx Suche in 3 Datenbanken, N=37 Studien (2 RCT, 33 prospektive, 2 retrospektive Kohortenstudien) n=15-32 757 Alter: 51,1±6 Jahre 59% Männer <u>Qualitätsbeurteilung</u> (Newcastle-Ottawa Scale, %): 33-92%, <50% in 19 /37 Studien (51%) Qualitätsscore: 22-92%, Abwertung aufgrund geringer Studiengröße, Einschluss von Freiwilligen und fehlenden Kontrollgruppen	Erwartungen, Zufriedenheit*(N =11) (Ergebnisse zu fett markierten Faktoren werden hier berichtet) Medikamentenbezogene Faktoren* Patientenbezogene Faktoren* *hier nicht extrahiert	Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva Messung über elektronisches Monitoring Blutlevel Patienteninterviews oder Berichte Tablettenzählung Auskünften von Ärzten oder Schwestern CNI aus dem Blut oder mehrere Methoden Nachbeobachtungszeit 0-25 Jahre	Fehlende Adhärenz zu Immunsuppressiva: Prävalenz: 1,6-58,7% Negative Überzeugungen und Verhaltensweisen (z.B. geringe Zufriedenheit) waren in 11 Studien (n=1858) als Risikofaktoren mit einer geringen Adhärenz assoziiert Nicht untersucht in 26 Studien	1- Herabstufung aufgrund von Studienlimitation und fehlender Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Risk factors for non-adherence can be classified into five categories as follows: 1. Socio-demographical factors (age below 50, male gender, low social support, unemployment, poor education), 2. Disease-related factors (more than 3 months after transplant, living donor, re-transplant, more than 6 co-morbidities), 3. Drug-related factors (more than 5 drugs/day, more than 2 intakes/day, cyclosporine treatment), 4. Patient-related factors (negative beliefs, negative behaviors and negative satisfaction), and 5. Psychological factors (depression and anxiety). These factors should be regularly screened to detect a risk of non-adherence as early as possible. Consequently, a standardized framework taking into account the fact that adherence is a dynamic process, is required. A lot of approaches exist but self-reports which are easy to use in routine practice remain the cornerstone of adherence assessment, although their reliability is still questionable. Models based on objective data, such as drug exposure, could provide a basis for further studies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 2 RCT, 33 prospektiven, 2 retrospektiven Kohortenstudien, von denen 3 Studien Ergebnisse zum Einfluss von Bildung ohne konkrete Ergebnisse beschreiben (deshalb Herabstufung), geringe Einschränkungen der Qualität (keine Metaanalysen aufgrund der Heterogenität bei untersuchten Faktoren, Endpunkten und Methoden), schwerwiegende Studienlimitationen bei 51 % der eingeschlossenen Studien</p>						
Massey 2013 (86, Massey, 2015 #1621) Niederlande 08/2010-10/2011	Prospektive Kohortenstudie Beeinflussen eine veränderte Akzeptanz des Transplantats, von Bedenken hinsichtlich der Medikamente und persönlichen Zielstellungen die Adhärenz nach Nieren-	<u>Einschluss:</u> Holländisch sprechende erwachsene Patienten (>18 Jahre) 6 Wochen nach Nieren-Tx mit arbeitendem Transplantat n=113 (67 % Response) Männer: 65 % Alter: 53 (19-75) Jahre Verheiratet / Lebensgemeinschaft: 73,5 % Bildung: Gering / mittel / hoch: 12 / 64 / 21 % Erstes Transplantat: 81 % Lebendspende: 80 %	Goal cognition (ist Adhärenz ein wichtiges persönliches Ziel mit notwendiger Kompetenz) Illness perception (misst Akzeptanz des Transplantats, B-IPQ) Beliefs about medications (misst Notwendigkeit und Bedenken zu	Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva (BAASIS, selbstberichtet im Interview) mit Fragen zu Einnahme und Zeitadhärenz, Drug holidays, Dosisreduktion und Persistenz Nachbeobachtungszeit: 18 Monate (Antwortrate: 74 %,)	Nichtadhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva: Zunahme der Nichtadhärenz von 17 % (n=19) nach 6 Wochen über 27 % (n=29) nach 6 Monaten auf 31 % (n=26 von 84) nach 18 Monaten (p=0,021) Wahrgenommene Notwendigkeit von Immunsuppressiva nimmt über die gesamte Zeit ab Veränderungen von 6 Wochen zu 6 Monaten nach Transplantation: Sowohl Goal cognitions als auch Bedenken hinsichtlich der Medikation nahmen über die Zeit ab. Ein zunehmendes Vertrauen in die Langlebigkeit des Transplantats führte zu einer zunehmenden Nichtadhärenz (OR: 1,32; 95 %-KI:1,03-1,69).	2- aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Tx bei Erwachsenen ?		Immunsuppressiva) Werden im Interview erfasst		Es konnte kein Einfluss weiterer Veränderungen von Zielstellungen auf die Adhärenz nachgewiesen werden. Veränderungen von 6 Wochen zu 18 Monaten nach Transplantation: Patienten, welche der Adhärenz zu Immunsuppressiva eine geringe Bedeutung zuordnen, haben ein höheres Risiko, mit der Zeit nichtadhärent zu werden (p<0,001). Ein Einfluss weiterer untersuchter Risikofaktoren konnte nicht nachgewiesen werden.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ The self-reported nonadherence levels found in this study so soon after transplantation demonstrate the need for early and continued intervention after kidney transplantation in order to maximise adherence and consequently clinical outcomes. Changes in (unrealistic) beliefs regarding the longevity of the graft may offer a potential target for intervention among nonadherent patients.” (86)</p> <p>“Illness perceptions can be described as functional and supportive of adherence which is inconsistent with the pervasive and increasing nonadherence observed. There appears therefore to be a discrepancy between beliefs about adherence and actual behavior. Promoting (intrinsic) motivation for adherence goals and exploring the relative importance in comparison to other personal goals is a potential target for interventions.” (87)</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie auf der Grundlage von im Zeitverlauf mehrfach in Interviews selbstberichteten Informationen nach 6 Wochen, 6 und 18 Monaten Transplantation der Niere, Repräsentativität wird durch Auswahlkriterien (vor allem Sprache), die Responserate von 67 % und Abnahme der antwortenden Personen auf 74 % (vor allem aufgrund von gesundheitlichen Problemen) eingeschränkt.</p> <p>BAASIC: Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale; B-IPQ: Brief Illness Perceptions Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; i.Abh. : In Abhängigkeit; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; PJ: Personenjahre; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Tx: Transplantation</p>						

Patienten nach Lebertransplantation

Die Evidenztafel (Tabelle 44) beschreibt Ergebnisse aus 1 prospektiven Kohortenstudie (Goetzmann 2007). Diese schließt Patienten auf der Warteliste und nach anschließender Transplantation von Lunge, Leber oder Knochenmark ein. Insgesamt 22 von 76 Patienten erhielten eine Lebertransplantation.

Es werden Ergebnisse zu Lebensqualität und Überleben innerhalb von 12 Monaten nach Transplantation berichtet. Damit existiert zur Lebensqualität und zum Überleben Evidenz des Grades 2-, die Herabstufung erfolgte aufgrund von Indirektheit und der geringen Präzision der Ergebnisse.

Tabelle 44: Evidenztabelle für den Risikofaktor Erwartungen und Zufriedenheit bei Patienten nach Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Goetz- mann 2007 (77) 2000- 2003 Schweiz	Prospektive Kohortenstudie Beeinflusst die psychosoziale Gefährdung (vulnerability) psychologische und körperliche Endpunkte 12 Monate nach Tx der Lunge, Leber oder des Knochenmarks	<u>Einschluss:</u> Deutsch sprechende Kandidaten für eine Lungen-, Leber- oder Knochenmark-Tx n=161 Patienten auf Warteliste n=41 Todesfälle (22 vor Tx, 19 nach Tx) 18 Drop-outs Auswertung von n=76 (42 %) der Patienten vor Tx der Lunge (n=22), Leber (n=26), Knochenmark (n=28) Subgruppe der ausgewerteten Patienten waren jünger im Vergleich zu verstorbenen und Drop- outs, sonst keine relevanten Unterschiede Männer: 64,5 % Alter: 44,8 (18-67) Jahre Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Sense of coherence (SOC-13) Optimismus (LOT) Psychosoziales Funktionieren (TERS, Einschätzung durch Experten) Erhebung während der Untersuchung zur Aufnahme auf die Warteliste für Organ- Tx (Lunge, Leber) in einem 45-min Interview und Fragebögen durch die Patienten *Hier nicht berichtet	Lebensqualität (physical functioning and mental health subscale, SF-36, deutsche Version) Lebenszufriedenheit (questions on life satisfaction) Bedarf an psychosozialer Beratung (Einschätzung durch Psychologen / Psychiater auf einer 5-stufigen Skala) 12 Monate nach Transplantation Überleben Bis zur Tx, 12 Monate nach Tx	Lebensqualität: Verbesserung von der Zeit vor Tx bis 12 Monate nach Tx Ein hoher Sense of coherence (Regressionskoeffizient 0,36, p=0,01) und Optimismus (Regressionskoeffizient 0,26, p=0,05) sind gute Prädiktoren für eine gute mentale Lebensqualität 12 Monate nach Tx. Es konnte kein Einfluss des psychosozialen Funktionierens nachgewiesen werden Lebenszufriedenheit: Verbesserung von der Zeit vor Tx bis 12 Monate nach Tx Geringes psychosoziales Funktionieren (Regressionskoeffizient -0,33, p=0,001) sind Prädiktoren für eine geringe Lebenszufriedenheit 12 Monate nach Tx. Bedarf an psychosozialer Beratung: Abnahme von der Zeit vor Tx bis 12 Monate nach Tx Geringes psychosoziales Funktionieren (Regressionskoeffizient 0,38, p=0,001) ist ein Prädiktor für einen Bedarf an psychosozialer Beratung 12 Monate nach Tx. Überleben	2- aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					Es konnte kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf Überleben bis zur Tx und 12 Monate nach Tx festgestellt werden.	

Zusammenfassende Beurteilung:

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Patients with high pretransplant psychosocial vulnerability should receive ongoing counseling by a psychologist/ psychiatrist throughout the transplant process. Experts in this field should be available in transplant centers. Furthermore, pretransplant psychosocial evaluation should consist of a face-to-face interview, to which psychometric test instruments are added to objectify the individual degree of psychosocial vulnerability.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie von Befragung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste (Patienten mit Leber- oder Lungen-Tx) oder Aufnahme zur Knochenmarktransplantation bis zu 12 Monate nach Transplantation, Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Lunge (29 %), Leber- oder Knochenmarktransplantation (mit relativ kleiner Fallzahl aufgrund der hohen Mortalität und Drop-out-Rate, die zu einer geringen Präzision der Ergebnisse führt.

BDI: Beck Depression Index; F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung; HASD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; KI: Konfidenzintervall; LOT: Life Orientation Test; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; RR: Relatives Risiko; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation

Patienten mit Lungentransplantation

Die Evidenztafel (Tabelle 45) beschreibt Ergebnisse aus 2 prospektiven Kohortenstudien (Goetzmann 2007, Smith 2016). Die prospektive Kohortenstudie von Goetzmann 2007 schließt Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste und anschließender Transplantation von Lunge, Leber oder Knochenmark ein, 22 von 76 Patienten erhielten eine Lungentransplantation. Die Studie von Smith 2016 schloss Patienten 6 Monate nach Lungentransplantation ein.

Die prospektiven Kohortenstudien des Evidenzgrades 2- und 3- berichten zusätzlich Ergebnisse zu Lebensqualität und Überleben über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 13,5 Jahre. Die Evidenz wurde von Studienlimitationen, Indirektheit und fehlender Präzision herabgestuft.

Tabelle 45: Evidenztabelle für den Risikofaktor Erwartungen und Zufriedenheit bei Patienten nach Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Goetzmann 2007 (77) 2000-2003 Schweiz	Prospektive Kohortenstudie Beeinflusst die psychosoziale Gefährdung (vulnerability) psychologische und körperliche Endpunkte 12 Monate nach Tx der Lunge, Leber oder des Knochenmarks	<u>Einschluss:</u> Deutsch sprechende Kandidaten für eine Lungen-, Leber- oder Knochenmark-Tx n=161 Patienten auf Warteliste n=41 Todesfälle (22 vor Tx, 19 nach Tx) 18 Drop-outs Auswertung von n=76 (42 %) der Patienten vor Tx der Lunge (n=22), Leber (n=26), Knochenmark (n=28) Subgruppe der ausgewerteten Patienten waren jünger im Vergleich zu verstorbenen und Drop-outs, sonst keine relevanten Unterschiede Männer: 64,5 % Alter: 44,8 (18-67) Jahre Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Sense of coherence (SOC-13) Optimismus (LOT) Psychosoziales Funktionieren (TERS, Einschätzung durch Experten) Erhebung während der Untersuchung zur Aufnahme auf die Warteliste für Organ-Tx (Lunge, Leber) in einem 45-min Interview und Fragebögen durch die Patienten *Hier nicht berichtet	Lebensqualität (physical functioning and mental health subscale, SF-36, deutsche Version) Lebenszufriedenheit (questions on life satisfaction) Bedarf an psychosozialer Beratung (Einschätzung durch Psychologen / Psychiater auf einer 5-stufigen Skala) 12 Monate nach Transplantation Überleben Bis zur Tx, 12 Monate nach Tx	Lebensqualität: Verbesserung von der Zeit vor Tx bis 12 Monate nach Tx Ein hoher Sense of coherence (Regressionskoeffizient 0,36, p=0,01) und Optimismus (Regressionskoeffizient 0,26, p=0,05) sind gute Prädiktoren für eine gute mentale Lebensqualität 12 Monate nach Tx. Es konnte kein Einfluss des psychosozialen Funktionierens nachgewiesen werden Lebenszufriedenheit: Verbesserung von der Zeit vor Tx bis 12 Monate nach Tx Geringes psychosoziales Funktionieren (Regressionskoeffizient -0,33, p=0,001) sind Prädiktoren für eine geringe Lebenszufriedenheit 12 Monate nach Tx. Bedarf an psychosozialer Beratung: Abnahme von der Zeit vor Tx bis 12 Monate nach Tx Geringes psychosoziales Funktionieren (Regressionskoeffizient 0,38, p=0,001) ist ein Prädiktor für einen Bedarf an psychosozialer Beratung 12 Monate nach Tx. Überleben Es konnte kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren auf Überleben bis zur Tx und 12 Monate nach Tx festgestellt werden.	2- aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung:</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Patients with high pretransplant psychosocial vulnerability should receive ongoing counseling by a psychologist/psychiatrist throughout the transplant process. Experts in this field should be available in transplant centers. Furthermore, pretransplant psychosocial evaluation should consist of a face-to-face interview, to which psychometric test instruments are added to objectify the individual degree of psychosocial vulnerability.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie von Befragung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste (Patienten mit Leber- oder Lungen-Tx) oder Aufnahme zur Knochenmarktransplantation bis zu 12 Monate nach Transplantation, Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit Lunge (29 %), Leber- oder Knochenmarktransplantation (mit relativ kleiner Fallzahl aufgrund der hohen Mortalität und Drop-out-Rate, die zu einer geringen Präzision der Ergebnisse führt.</p>						
Smith 2016 (71) 09/2000- 08/2004 USA	Prospektive Kohortenstudie (Sekundäranalyse einer RCT) Zusammenhang von Stress nach Lungen-Tx und Langzeitüberleben	<u>Einschluss:</u> Patienten 6 Monate nach Lungen-Tx n=152 (28 CF, 64 COPD, 26 ideopathische Lungenfibrose, 14 andere) von 181 transplantierten Patienten Alter: 49,8±13,1 Jahre Männer: 42 % Abstoßungsepisoden (0/1 / 2/>2): 59 / 27 / 10 / 5 % Psychotrope Medikation: 47 % Psychotherapie: 12 %	Psychometrische Merkmale: Allgemeine nichtpsychotische psychiatrische Erkrankungen* (GHQ) Soziale Unterstützung (PSSS) 6 Monate nach Tx Depression* Angst* *Hier nicht berichtet	Überleben ab 6 Monate nach Lungen-Tx Ergebnisse adjustiert für FEV ₁ , Ursprungserkrankung, Abstoßung, Transplantationstyp Nachbeobachtungszeit: 7,4 (0,8-13,5) Jahre	Überleben: 80 (61 %) Todesfälle Es konnte kein Einfluss der sozialen Unterstützung nachgewiesen werden: HR 1,14; 95 %-KI (0,83; 1,56), p=0,421	3- Herabstufung aufgrund geringer Präzision

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse RR/OR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In conclusion, we found that higher levels of negative affect, particularly depression and general distress, were associated with increased mortality following transplant. Future studies would benefit from a more detailed assessment of biobehavioral mechanisms linking negative affect to outcomes following transplant. If these findings are confirmed, future studies could be conducted to investigate whether interventions to reduce negative affect following transplantation are associated with improved clinical outcomes.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Sekundäranalyse einer RCT mit Ergebnissen um Langzeitüberleben ohne Messungen von Adhärenz, Inflammation oder physischer Aktivität und kurzfristigen Endpunkten (Fehlfunktion der Lunge, so dass Ursachen des Versterbens unklar bleiben, keine Messung sozioökonomischer Merkmale, geringe Präzision der Ergebnisse aufgrund der Fallzahl</p>						
<p>BDI: Beck Depression Index; CF: cystic fibrosis; COPD: chronische obstructive Lungenerkrankung; DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); DSM: Diagnostic and Statistical Manual; FEV₁: Forced expiratory volume; F-SozU: Fragebogen zur sozialen Unterstützung; GAD: generalized anxiety disorder; GHQ: general health questionnaire; HASD-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; i.Abh. : In Abhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; KH: Krankenhaus; LOT: Life Orientation Test; MDD: Major depressive disorder; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; PSSS: perceived soial support scale; REF: Referenzgruppe; RR: Relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Self-rating depression scale; SOC-13: Sense of Coherence Scale, Short Version; STAI: State trait Anxiety Inventory; TERS: Transplant Evaluation Rating Scale; Tx: Transplantation</p>						

Patienten mit Herztransplantation

Für Patienten mit Herztransplantation konnte keine direkte Evidenz aus prospektiven Kohortenstudien oder systematischen Übersichten identifiziert werden. Es kann die vorhandene Evidenz aus Studien bei Patienten nach Leber- oder Lungentransplantation genutzt werden und die vorhandene Evidenz um eine Stufe wegen Indirektheit abgewertet werden.

Schlüsselfrage 4: Stellen Übergewicht und Adipositas, der BMI sowie BMI- und Gewichtsveränderungen einen Risikofaktor für die Prognose (Lebensqualität, Komplikationen, Rehospitalisierungen, Abstoßung, Organverlust oder Tod) oder die Adhärenz von Patienten vor oder nach Organtransplantation dar?

Patienten vor Nierentransplantation

Es konnten insgesamt 8 systematische Übersichten (Ahmadi 2014 (88), Chang 2018 (45), Foroutan 2019 (89), Hill 2015 (90), Lafranca 2015 (91), Li 2017 (92), Nicoletto 2014 (93) und Sood 2016 (94)) zum Einfluss der untersuchten prognostischen Faktoren auf die festgelegten Endpunkte identifiziert und bewertet werden (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Methodische Qualität der systematischen Übersichten

Für alle eingeschlossenen systematischen Übersichten erfolgte eine detailliertere Bewertung der methodischen Qualität, die Tabelle 46 zusammenfassend dargestellt ist. Keine der systematischen Übersichten basiert auf einem vorab publizierten Protokoll, die Suche erfolgte in allen Übersichten in mindestens 2 systematischen Datenbanken, wobei die Anzahl der durchsuchten Datenbanken zwischen 3 und 22 Datenbanken schwankte. Angaben zur doppelten Auswahl der Studien oder Extraktion der Daten fehlen in jeweils 4 der Übersichtsarbeiten. Gründe für den Ausschluss zunächst als potentiell geeigneter, aber anschließend ausgeschlossener Übersichten wurden in der Regel in einem Flussdiagramm dargestellt. Das Verzerrungspotential wurde in 4 Übersichten adäquat bewertet und das Ergebnis der Bewertung auch dargestellt. Metaanalysen wurden in 6 Übersichten adäquat beschrieben, in Chang 2018 und Foroutan 2019 erfolgte eine Abwertung, da der BMI als metrisches Merkmal in die Analyse einging, auch wenn nicht klar ist, dass sich das Risiko der untersuchten Endpunkte (Diabetes und Organüberleben) gleichmäßig (linear) mit ansteigendem BMI verändert. Bei bedeutsamer Heterogenität wurde in nur 2 Übersichten untersucht, ob diese sich durch das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien erklären lässt. Eine Untersuchung auf Publikationsbias erfolgte in 6 Übersichten.

Charakteristika

Die Extraktionen zu 2 systematischen Übersichten (Hill 2015, Li 2017) wurden aus dem Evidenzbericht für die S3-Leitlinie zur psychosozialen Betreuung von Transplantationspatienten aus dem Februar 2019 kontrolliert und ergänzt (Tabelle 47).

Die systematische Suche in den Datenbanken Suche erfolgte für verschiedene Zeiträume. Während die ältesten systematischen Übersichten (Ahmadi 2014, Hill 2015 und Nicoletto 2015) einen Suchzeitraum bis ins Jahr 2013 abdecken, umfasst Chang 2018 alle bis zum Jahr 2016 und Foroutan 2019 alle bis 2017 in den Datenbanken erfassten systematischen Übersichten. Die Studien schließen zwischen 7 (Hill 2015) und 56 (Lafranca 2015) Studien und 2813 (Li 2017) bis 305 592 Patienten mit Nierentransplantation. Die sehr unterschiedlichen Patientenanzahlen folgen vorrangig daraus, ob die Daten der großen Datenbanken eingeschlossen wurden und welche Vergleiche erfolgten.

Insgesamt 5 systematische Übersichten (Ahmadi 2014, Hill 2015, Lafranca 2015, Nicoletto 2014 und Sood 2016) berichten Ergebnisse zum Vergleich von Patienten mit extremem Übergewicht (Adipositas) mit einem BMI ≥ 30 kg/m² und Patienten mit geringerem Gewicht. Zum Vergleich von Patienten mit Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) und Normalgewicht liegen Ergebnisse aus 2 systematischen Übersichten (Ahmadi 2014, Li 2017) vor, zum Einfluss von Untergewicht aus Ahmadi 2014. 2 systematische Übersichten (Chang 2018, Foroutan 2019)

untersuchten, ob Patienten mit zunehmendem BMI ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen aufweisen. Dabei wird von einer gleichmäßigen (linearen) Zunahme des BMI ausgegangen.

Es werden Ergebnisse zur Mortalität bzw. dem Überleben (6 Übersichten), Organüberleben bzw. Organverlust (7 Übersichten), verzögerter Organfunktion (5 Übersichten), akuter Abstoßung (4 Übersichten), chirurgischen Endpunkten (Lafranca 2015), neu auftretender Diabetes (Chang 2018) oder allgemein dem Auftreten von Diabetes (Sood 2016) und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Lafranca 2015) berichtet.

Ergebnisse

Vier systematische Übersichten berichten ein höheres Risiko für Mortalität, Organverlust und verzögerter Organfunktion) bei extrem übergewichtigen Patienten vor Nierentransplantation (Ahmadi 2014, Nicoletto 2014, Sood 2016), für neu auftretende Diabetes (Chang 2018), akute Organabstoßung und postoperative Komplikationen (Nicoletto 2014).

Unterschiede in der Sterblichkeit von extrem übergewichtigen und normalgewichtigen Probanden über die gesamte Nachbeobachtungszeit konnte jedoch ausschließlich in 1 systematischen Übersicht auf der Grundlage von 4 Studien mit insgesamt 154 115 Patienten bei geringer Heterogenität der Suchergebnisse nachgewiesen werden (HR 1,20; 95 %-KI 1,14-1,23). Im Unterschied dazu konnte, evtl. erklärt durch bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien 2 weiteren systematischen Übersichten kein Unterschied über die gesamte Nachbeobachtungszeit gezeigt werden. Dies betrifft die Übersichtsarbeit von Hill 2015 (HR 1,24; 95 %-KI 0,90-1,70) auf der Grundlage von 5 Studien mit Daten von 83 416 Patienten und Lafranca 2015 (HR 1.01; 95 %-KI 0,89-1,15) auf der Grundlage von ebenfalls 5 Studien. Diese Übersichtsarbeit kommt zu widersprüchlichen Ergebnissen: Während auf der Grundlage von 16 Studien mit Daten von insgesamt 5489 Patienten eine höhere Sterberate für Patienten mit extremem Übergewicht (RR 1,52; 95 %-KI 1,14-2,03) bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse der Einzelstudien gezeigt werden konnte, treten nach 1 und 2 Jahren keine Unterschiede auf. Eine weitere Übersichtsarbeit (Nicoletto 2014) differenzierte in einer Subgruppenanalyse zwischen älteren und neuen Studien (Veröffentlichung ab 2003) und konnte zeigen, dass die schlechtere Prognose von Patienten mit Adipositas Hinblick auf Mortalität und Organverlust in neueren Studien nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Eine systematische Übersicht (Ahmadi 2014) berichtet auf der Grundlage einer Studie Ergebnisse für Kinder. Diese Studie konnte auf der Grundlage von Daten von 66 und differenziert dabei zwischen Kindern und konnte ausschließlich für Kinder im Alter von 6-12 Jahren mit BMI>95% altersbezogenem Perzentil ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den leichteren Kindern feststellen (bei Lebendspende HR: 3,65; 95 %-KI 1,46-9,11, bei Spende von Verstorbenen HR: 2,94; 95 %-KI 1,53-5,63).

Die Ergebnisse zum Vergleich von Patienten mit Übergewicht und Normalgewicht sind widersprüchlich. Während Li 2017 für keinen der untersuchten Endpunkte (Mortalität, Organverlust, verzögerte Organfunktion und akute Abstoßung) einen Unterschied zwischen Patienten mit Über- und Normalgewicht nachweisen konnte, zeigte Ahmadi 2014 ein leicht höheres Risiko bei Patienten mit Übergewicht sowohl für die Mortalität als auch für den kombinierten Endpunkt Mortalität oder Organverlust.

Eine systematische Übersicht (Ahmadi 2014) verglich Patienten mit Unter- und Normalgewicht und konnte ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Untergewicht (HR 1,09; 95 %-

KI 1,02-1,20) nachweisen, so dass nicht von einem mit zunehmendem BMI gleichmäßig sich verschlechternden Prognose ausgegangen werden kann, welches in 2 systematischen Übersichten untersucht wird.

Alle Autoren weisen darauf hin, dass die Prognose aller Patienten unabhängig vom BMI durch eine Nierentransplantation verbessert werden kann, da die Prognose nur geringfügig verschlechtert ist und der BMI deshalb nicht als Auswahlkriterium für eine Nierentransplantation gelten sollte. Teilweise wird von den Autoren eine Gewichtsreduktion empfohlen, ohne dass diese in den eingeschlossenen Studien untersucht wurde. Diese Schlussfolgerungen der Autoren in Tabelle 47 lassen sich jedoch (abhängig von der Aussage zur geringfügigen Verschlechterung der Prognose) nicht aus den systematischen Übersichten ableiten.

Tabelle 46: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Nierentransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Ahmadi 2014	☹️	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^b	😊
Chang 2018	☹️	😊	😐	😊	😊 ^a	☹️	☹️	☹️	😊
Foroutan 2019	☹️	😊	😐	😐	😊 ^a	😊	☹️	☹️	☹️
Hill 2015	☹️	😊	😊	😐	😊 ^a	😊	😊	☹️	😊
Lafranca 2015	☹️	😊	😊	😐	☹️	☹️ ^c	😊	☹️	😊
Li 2017	☹️	😊	😐	😊	😊 ^a	☹️ ^d	😊	☹️	😊
Nicoletto 2014	☹️	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊
Sood 2016	☹️	😊	😐	😐	☹️	☹️ ^d	😊	☹️	☹️

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: Bewertung mit unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko
 a: Flowchart mit Ausschlussgründen existiert
 b: Ergebnisse der untersuchten Endpunkte wiesen durchgängig eine geringe oder moderate Heterogenität aus oder konnte in Subgruppenanalysen geklärt werden, daher keine Untersuchung des Verzerrungspotentials als Heterogenitätsquelle unbedingt notwendig
 c: Bewertung erfolgte mit GRADE, ist aber nicht lesbar
 d: Bewertung erfolgte, ist aber in der Veröffentlichung nicht dargestellt
 VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 47: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Nierentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Ahmadi 2014 (88) Suche bis 07/2013	Systematische Übersicht Untersuchung des Zusammenhangs des BMI vor Nieren-Tx und der Mortalität	<u>Einschluss:</u> Längsschnittstudien (Beobachtungsstudien oder RCTs mit n>1000) zum Zusammenhang des BMI vor Nieren-Tx und der Mortalität Suche in 6 Datenbanken N=11 retrospektive Kohortenstudien auf der Basis von Registerdaten aus den USA, Kanada, Mexiko, den Niederlanden, Spanien und Australien/Neuseeland Qualitäts-beurteilung mit Newcastle-Ottawa als moderat bis hoch n=305 392 N=1, n=6658 mit Kindern (2-17 Jahre) N=10 mit Erwachsenen. davon N=4 in Metaanalyse aufgenommen (enthält eine Re-Analyse des	Metaanalysen zu: Extremes Übergewicht (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) Übergewicht (BMI 25-30 kg/m^2) Untergewicht (BMI $<20 \text{ kg/m}^2$) vs. Normalgewicht (BMI 20- $<25 \text{ kg/m}^2$)	Mortalität Organverlust Kombinierter Endpunkt (Mortalität oder Organverlust) aus Metaanalyse ausgeschlossen wurden 7 Studien (Gründe mehrfach genannt): Teilmenge des SRTR-Registers (N=2), Unzureichende Ergebnisdarstellung (N=2), Ausschließlicher Untersuchung des metrischen Einflusses des BMI (ohne Kategorisierung) (N=4), Fehlender Adjustierung (N=1)	Mortalität: Studie zu Kindern (Hanevold 2005): Kinder (6-12 Jahre) mit BMI>95% altersbezogenem Perzentil hatten bei Lebendspende ein 3,65-faches (95 %-KI 1,46-9,11) und bei Spende von Verstorbenen ein 2,94-faches (95 %-KI 1,53-5,63) Risiko zu versterben im Vergleich zu Kindern mit geringerem BMI, kein signifikanter Zusammenhang bei Kindern <6 Jahre und 12-17 Jahre Mortalität (Ergebnisse aus Metaanalysen: N=4, n=154 115): Patienten mit extremen Übergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=7,4 \%$) ein höheres Mortalitätsrisiko auf (HR 1,20; 95 %-KI 1,14-1,23) Patienten mit Übergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=22,4 \%$) ein höheres Mortalitätsrisiko auf (HR 1,07; 95 %-KI 1,04-1,12) Patienten mit Untergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0 \%$) ein höheres	1

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		SRTR-Registers) mit adäquater Konfounderadjustierung alle Veröffentlichungen: 2002-2013, Veröffentlichungen in Metaanalysen: 2007-2013			<p>Mortalitätsrisiko auf (HR 1,09; 95 %-KI 1,02-1,20)</p> <p>Organverlust (Ergebnisse aus Metaanalysen: N=4, n=154 115):</p> <p>Patienten mit extremen Übergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0\%$) ein höheres Risiko auf (HR 1,19; 95 %-KI 1,11-1,28)</p> <p>Patienten mit Übergewicht zeigten bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=8,5\%$) kein höheres Risiko (HR 0,99; 95 %-KI 0,95-1,02)</p> <p>Patienten mit Untergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$) ein höheres Risiko auf (HR 1,23; 95 %-KI 1,11-1,37)</p> <p>Kombinierter Endpunkt (Ergebnisse aus Metaanalysen: N=3, n=152 305):</p> <p>Patienten mit extremen Übergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0\%$) ein höheres Risiko auf (HR 1,19; 95 %-KI 1,09-1,29)</p> <p>Patienten mit Übergewicht zeigten bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$) ein geringfügig höheres Risiko (HR 1,03; 95 %-KI 1,01-1,06)</p> <p>Patienten mit Untergewicht wiesen bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,0\%$) ein höheres Risiko auf (HR 1,13; 95 %-KI 1,06-1,20)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, we observed a 'back-to-normal' phenomenon [22], in which being underweight and obese at transplantation was linked to higher mortality in KTRs. However, the impact of being overweight on survival in this population is still unclear. Furthermore, our findings do not suggest that kidney transplantation candidates should be selected based on their BMIs. Kidney transplantation still improves the survival of end-stage renal disease patients substantially, including those who are obese [24]. In addition, our study does not support weight reduction in waitlisted candidates as these patients are still on dialysis and obesity has potential survival benefits in this population [4]. Rather, our findings support the need for randomized controlled trials examining the impact of weight modification on hard outcomes in wait-listed transplant candidates. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 11 sehr großen Studien (n>1000) mit insgesamt 305 592 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 3 Endpunkten, in Metaanalysen wurden Ergebnisse aus 4 Studien mit adäquater Konfounderadjustierung eingeschlossen, insgesamt sehr gute Qualität der systematischen Übersicht, Publikationsbias kann bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Übergewicht und Organverlust nicht ausgeschlossen werden, oben zitierte Schlussfolgerungen im 2. Abschnitt oben ergeben sich nicht aus den berichteten Ergebnissen im Review.</p>						
Chang 2018 (45) Suche bis 12/2016	Systematische Übersicht Untersuchung des Zusammenhan- gs zwischen BMI und neu auftretender Diabetes nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> im Volltext veröffentlichte Studien zum Zusammenhang von BMI und neu auftretender Diabetes nach Nieren-Tx Suche in 3 Datenbanken N=55, veröffentlicht 1992-2016, Behandlung der Patienten 1983- 2014 in den USA, Japan, Spanien und Frankreich n=15 458 (Fallzahl ab 21 Patienten) mit 3007 (19,5 %) Patienten mit neu aufgetretener Diabetes	Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI (kg/m ²)	Nach Nieren-Tx neu auftretender Diabetes Nachbeobachtungs- zeiten 6-28 Monate	Nach Nieren-Tx neu auftretender Diabetes (3007/15458=19,5 %): häufiger bei höherem BMI (je zusätzlichem BMI-Wert erkrankten 1,88 (95 %-KI 1,48-2,27) Prozent mehr Patienten neu an Diabetes). Dabei trat eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien auf (I ² =89,3 %).	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitat ionen und Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our results indicate that BMI is an independent risk factor for diabetes"</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 55 z.T. sehr kleinen Studien mit insgesamt 15 458 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 1 Endpunkt, in Metaanalysen wurden Ergebnisse aus 55 Studien ohne Berücksichtigung von Konfoundern eingeschlossen, insgesamt geringe Qualität der systematischen Übersicht (keine Informationen zum doppelten Screenen, der Bewertung des Verzerrungspotentials und Subgruppenanalysen zur Erklärung der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, außerdem bleibt unklar, ob der BMI linear (gleichmäßig) beginnend bei sehr niedrigem BMI über den Normalbereich, die übergewichtigen bis zu den adipösen Patienten ansteigt – daher Abwertung der Qualität der Evidenz), Publikationsbias wurde untersucht, aber nicht festgestellt</p>						
Foroutan 2019 (89) Suche für Jahre 2000- 2017	Systematische Übersicht Untersuchung des Zusammenhan- gs zwischen wichtigen Risikofaktoren und Organüberleb- en 1 Jahr nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> Beobachtungsstudien unter Einschluss erwachsener Patienten (≥ 18 Jahre) mit erster Tx der Niere mit multivariater Untersuchung des Zusammenhangs von Risikofaktoren und 1- Jahres-Organüberleben Suche in 4 Datenbanken N=35 Studien aus Kanada, Europa, Südkorea, Taiwan und USA, 18 mit hohem Verzerrungsrisiko In Studien wurden 11 (3- 23) verschiedene Risikofaktoren untersucht.	Unterschiede in Abhängigkeit vom BMI (kg/m ²)	Überleben des Organs 1 Jahr nach Nieren-Tx	Überleben des Organs 1 Jahr nach Nieren-Tx Es konnte bei hoher Qualität der Evidenz kein Einfluss eines zunehmenden BMI auf das 1-Jahres-Graft-Überleben gezeigt werden (HR 1,02; 95%-KI 1,00-1,05).	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitat- ionen und fehlenden Informatione- n zur Beurteilung der Konsistenz der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		N,n für BMI: nicht verfügbar				
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, our systematic review and meta-analysis identified ten risk factors for which we have moderate or high certainty in their strength and magnitude of association. These factors include recipient age, donor age, extended criteria donors, deceased donors, and increasing number of HLA mismatches. With high certainty, we were able to establish that increasing cold ischemia time, recipient BMI, recipient diabetes, and recipient hypertension do not have large associations with 1-year graft survival. The optimal utilization of the factors we have identified as risk factors, in development of future risk prediction models, may improve discrimination and calibration. Such models in turn may guide the judgment clinicians need to make on the highest risk recipient and donor."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 34 Studien, wobei die Anzahl der Studien und Studienteilnehmer zum Einfluss des BMI unklar bleibt und Ergebnissen zu 1 Endpunkt, es werden ausschließlich Studien mit Konfounderadjustierung (multivariate Analysen) eingeschlossen, insgesamt moderate Qualität der systematischen Übersicht (fehlende Informationen zur doppelten Studienausswahl und Extraktion sowie zur Untersuchung des Einflusses des Verzerrungspotentials, außerdem bleibt unklar, ob das Risiko mit steigendem BMI linear (gleichmäßig) beginnend bei sehr niedrigem BMI über den Normalbereich, die übergewichtigen bis zu den adipösen Patienten ansteigt, Ergebnisse zur Beurteilung der Heterogenität sowie Untersuchungen zum Publikationsbias werden nicht berichtet – daher Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen), Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Studien und Studienteilnehmer können evtl. aus den Supplements entnommen werden, welche aber nicht verfügbar waren.</p>						
Hill 2015 (90) Suche bis 05/2013	Systematische Übersicht Untersuchung von Adipositas als Risikofaktor für Mortalität, Organverlust und verminderter	Einschluss: Studien zu extremen Übergewicht (BMI≥30) zum Zeitpunkt der Tx als Risikofaktor im für DGF, Organüberleben und Überleben nach einzelnen Nieren-Tx bei Erwachsenen Suche in 3 Datenbanken N=17 Studien, davon 9	Extremes Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m ²)	Mortalität (N=8, 5 mit adjustierten Analysen*) Organverlust (Death-censored graft loss) (N=10, 5 mit adjustierten Analysen*) Verzögerte Organfunktion (DGF) (N=11, 4 mit	Mortalität (N=5, n=83 416) Kein signifikant erhöhtes Risiko bei extremen Übergewicht: HR 1,24; 95 %-KI 0,90-1,70 mit bedeutsamer unerklärter Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien (I ² =81 %) Organverlust (N=5, n=83 416) Signifikant erhöhtes Risiko bei extremen Übergewicht: HR 1,06; 95 %-KI 1,01-1,12 ohne bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien (I ² =0%)	1- Herabstufung aufgrund von Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Organfunktion nach Nierentransplantation bei Erwachsenen	monozentrisch, 6 mit adjustierten Ergebnissen n=138 081 Qualitäts-beurteilung mit Newcastle-Ottawa		adjustierten Analysen*) *nur diese wurden extrahiert	DGF (N=4, n=28 847): Signifikant erhöhtes Risiko bei extremen Übergewicht: HR 1,68; 95 %-KI 1,39-2,03 bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien (I ² =72 %)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Despite having a much higher likelihood of DGF, obese transplant recipients have only a slightly increased risk of graft loss and experience similar survival to recipients with normal BMI.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 17 retrospektiven Studien mit insgesamt 138 081 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 3 Endpunkten, ausschließlich Ergebnisse mit Adjustierungen aus 6 Studien wurden genutzt, geringe Einschränkungen der Qualität (Studienbewertung durch 1 oder 2 Autoren?, Einfluss des Verzerrungspotentials zur Erklärung der bedeutsamen Heterogenität), hohe Fallzahl und Repräsentativität (viele Länder), aber nur 6 Studien weisen Adjustierungen auf, diese basieren auf verschiedenen Kovariablen (i.d.R. Charakteristika des Empfängers wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, des Spenders wie Lebend vs. Totspende, und transplantationspezifische Merkmale wie HLA-Mismatch oder kalte Ischämiezeit), keine Adjustierung für Medikamente, keine Differenzierung zwischen innerhalb des extremen Übergewichtes, Herabstufung erfolgt aufgrund der nicht erklärten bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden</p>						
Lafranca 2015 (91) Suche bis 08/2014	Systematische Übersicht Einfluss von niedrigem im Vergleich zu hohem BMI auf metabolische und chirurgische Endpunkte und Überleben	<u>Einschluss:</u> Originalstudien mit Vergleichen zwischen Patienten mit niedrigerem BMI (< 30 kg/m ²) und hohem BMI (> 30) Patienten nach Nieren-Tx mit metabolischen, chirurgischen oder Überlebensendpunkten Suche in 6 elektronischen Datenbanken	Extremes Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI < 30 kg/m ²)	Mortalität Überleben (des Organs / Patienten) über 1, 2 und 3 Jahre primäre Fehlfunktion verzögerte Organfunktion (DGF) akute / chronische Abstoßung Organverlust eGFR	Mortalität Mortalitätsraten (N=16, n=5489): 186/1255 (14,8 %) vs. 389/4234 (9,2 %): höher bei BMI > 30 (RR 1,52; 95 %-KI 1,14-2,03) bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse (I ² =47 %), GRADE: niedrig Mortalität (N=5) kein Unterschied (HR 1.01; 95 %-KI 0,89-1,15) bei bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse Überleben 1-Jahres-Überleben (N=18, n=113 696): 28 885/30 338 (95,2 %) vs. 79 781/83 358: (95,7 %) besser für BMI < 30 (RR 0,99; 95 %-	2 Herabstufung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	nach Nieren-Tx	N=56, veröffentlicht 1990-2014 n>209 000 mit 37 berichteten Endpunkten k.A. zu weiteren Charakteristika		Dauer der Operation / des Krankenhausaufenthaltes Lymphozelen Wundinfektion Einschnitthernien Nebenwirkungen NODAT Bluthochdruck CMV Infektion	KI 0,99-0,99) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0\%$), GRADE: niedrig 2-Jahres-Überleben: (N=7, n=31 937): 5630/6528 (86,2 %) vs. 22 185/25 409: (87,3 %) besser für BMI< 30 (RR 0,99; 95 %-KI 0,97-1,00, p=0,04) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=7\%$), GRADE: niedrig 3-Jahres-Überleben: (N=12, n=109 255): 26282/29639 (88,7 %) vs. 71110/79616: (89,3 %) besser für BMI< 30 (RR 0,97; 95 %-KI 0,95-0,99) bei bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=61\%$), GRADE: niedrig Organüberleben: 1-Jahres-Überleben (N=24, n=40 851): 7403/8483 (87,3 %) vs. 29 139/32 368: (90,0 %) besser für BMI< 30 (RR 0,97; 95 %-KI 0,96-0,99) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=11\%$), GRADE: niedrig 2-Jahres-Überleben: (N=11, n=33 418): 5566/6810 (81,7 %) vs. 22 684/26 608: (85,3 %) besser für BMI< 30 (RR 0,95; 95 %-KI 0,93-0,98) bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=30\%$), GRADE: niedrig 3-Jahres-Überleben: (N=13, n=34 139): 5813/7256 (80,1 %) vs. 21 164/26 883: (78,7 %) besser für BMI< 30 (RR 0,95; 95 %-KI 0,91-0,98) bei bedeutsamer	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=50\%$), GRADE: niedrig</p> <p>Verzögerte Organfunktion: (N=30, n=15 262): 692/2867 (24,1 %) vs. 2349/12 395: (18,9 %) häufiger bei BMI> 30 (RR 1,52; 95 %-KI 1,35-1,72) bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=50\%$), GRADE: niedrig</p> <p>Akute Organabstoßung (N=22, n=10 170): 386/1839 (21,0 %) vs. 1757/8331: (21,1 %) häufiger bei BMI> 30 (RR 1,17; 95 %-KI 1,01-1,37) bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=38\%$), GRADE: sehr niedrig</p> <p>primäre Fehlfunktion (N=3): keine Unterschiede (RR 2,53; 95 %-KI 0,72-8,92)</p> <p>Chronische Abstoßung (N=2): keine Unterschiede (RR k.A. ;95 %-KI 0,87-1,50), GRADE: sehr niedrig</p> <p>Organverlust (N=5): keine Unterschiede (RR 1,14 ;95 %-KI 0,18-3,54), Grade: niedrig</p> <p>Operationsdauer (N=3, n=759): 0,77 (95 %-KI 0,15-1,40) Stunden länger mit BMI> 30 bei bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=87\%$), Grade: niedrig</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes (N=11, n=4790): 2,31 (95 %-KI 0,9-3,6) Tage länger mit BMI> 30 bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=48\%$), Grade: niedrig</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Wundinfektion (N=13, n=4504): 208/1196 (17,4 %) vs. 223/3308 (6,7 %) häufiger bei BMI> 30 (RR 3,13; 95 %-KI 2,08-4,71) bei bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse (I²=65 %), Grade: moderat</p> <p>Einschnitthernien (N=2, n=261): 9/89 (10,1 %) vs. 7/172 (4,1 %): häufiger bei BMI> 30 (RR 2,72; 95 %-KI 1,05-7,06) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse (I²=0 %), GRADE: moderat</p> <p>Wunddehiszenz (N=6, n=3922): 43/736 (5,8 %) vs. 64/4055 (1,6 %): häufiger bei BMI> 30 (RR 4,85; 95 %-KI 3,25-7,25) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse (I²=0 %), GRADE: hoch</p> <p>Komplikationen während der Operation (N=5, n=1712): 75/235 (31,9 %) vs. 315/1477 (21,3 %) urologische, vaskuläre und hämorrhagische Komplikationen waren häufiger bei BMI> 30 (RR 1,30; 95 %-KI 1,05-1,62) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse (I²=0 %), Grade: niedrig</p> <p>NODAT (N=6, n=4111): waren häufiger bei BMI> 30 (RR 2,24; 95 %-KI 1,46-3,45) bei moderater Heterogenität (I²=53 %), Grade: niedrig</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					Bluthochdruck (N=1, n=194): häufiger bei BMI > 30: RR 1,35; 95 %-KI 1,09-1,67, GRADE: sehr niedrig CMV Infektion (N=2): kein Unterschied: RR 0,69; 95 %-KI 0,20-2,37, GRADE: sehr niedrig	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Several of the pooled outcome measurements show significant benefits for 'low' BMI (< 30) recipients. Therefore, we postulate that ESRD patients with a BMI >30 preferably should lose weight prior to RT. If this cannot be achieved with common measures, in morbidly obese RT candidates, bariatric surgery could be considered. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf sehr großer Anzahl von 56 Studien mit über 209 000 Studienteilnehmern und großer Anzahl erfasster Endpunkte, moderate Einschränkungen der Qualität (es fehlen Angaben zu Studiendesign, Studiencharakteristika und Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien, Bewertung der Evidenz erfolgte mit GRADE ist aber nicht klar beschrieben, z.T. bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien), Kein Hinweis auf Publikationsbias, 2. Schlussfolgerung ergibt sich nicht aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien, Abwertung basiert auf Studienlimitationen und Inkonsistenz der Ergebnisse</p>						
Li 2017 (92) Bis 10/2015	Systematische Übersicht Einfluss von Übergewicht auf Risiko nach Nieren-Tx	Einschluss: Originalstudien mit Vergleichen zwischen Übergewichtigen (BMI 25-30 kg/m ² und normalgewichtigen (BMI 18,5-25) Patienten nach Nieren-Tx mit Ergebnissen zu DGF, akute Abstoßung und Überleben (des Organs / Patienten) mit berichteten Effektschätzern	Übergewicht (BMI 25-30 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m ²)	Verminderte Organfunktion (DGF) Akute Abstoßung Organverlust Überleben	Überleben (N=4; n=487 vs. 820) Kein Unterschied: RR 0,98; 95 %-KI: [0,94; 1,01] bei geringer Heterogenität (I ² =19 %) DGF (N=7, n=957 vs. 1320): Kein Unterschied: RR 0,99; 95 %-KI: [0,73; 1,35] bei bedeutsamer Heterogenität (I ² =75 %), kein Publikationsbias Akute Abstoßung (N=5; n=1499) Kein Unterschied: RR 1,11; 95 %-KI: [0,88; 1,40] bei geringer Heterogenität (I ² =0 %) Organverlust (N=5; n=630 vs. 1130) Kein Unterschied: RR 1,10; 95 %-KI: [0,86; 1,39] bei geringer Heterogenität (I ² =0 %)	2- Herabstufung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Suche in 3 elektronischen Datenbanken N= 8 Studien n=2813 N= 47-194 vs. 62-310 Patienten in Vergleichsgruppen Alter: 27,4-52 vs. 22,3-47 Jahre in Vergleichsgruppen Nachbeobachtungszeit: 1-10 Jahre Studienqualität: moderat für alle Studien				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The metaanalysis results suggested that overweight patients and patients with normal weight have similar outcomes after kidney transplant. However, for Chinese individuals, the conclusion should be further verified by additional studies."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 8 Studien mit 2813 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 4 Endpunkten, moderate Einschränkungen der Qualität (Studienauswahl durch 1 oder 2 Autoren?, fehlende Darstellung der Bewertung des Verzerrungspotentials und der Adjustierungen, keine Untersuchung zu Ursachen der z.T. bedeutsamen Heterogenität – daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), kein Einschluss chinesischer Patienten, Kein Hinweis auf Publikationsbias</p>						
Nicoletto 2014 (93) Suche bis 08/2013	Systematische Übersicht Folgen von Adipositas auf 5 postoperative Endpunkte	<u>Einschluss:</u> Originalstudien mit Vergleichen zwischen extrem übergewichtigen (BMI > 30) und Patienten mit niedrigerem BMI (< 30 kg/m ²) über 18 Jahren nach Nieren-Tx	Extremes Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI < 30 kg/m ²)	Mortalität Organverlust kardiovaskuläre Todesfälle Verzögerte Organfunktion (DGF) akute Abstoßung	Mortalität: 1-Jahr Mortalität (N=12, n=6750): 81 / 1291 (6,3 %) vs. 215 / 5459 (3,9 %): Es konnte kein mit extremen Übergewicht bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I ² =0 %) gezeigt werden: RR 1,30 (95 %-KI 1,00-1,69),	1 GRADE: niedrig aufgrund des Studiendesigns

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	nach Nieren-Tx	mit Ergebnissen zu DGF, akuten Abstoßungsepisoden, Überleben (des Patienten oder Organs) 1 oder 5 Jahre nach Tx und kardiovaskulären Todesfällen, Ausschluss von Datenbank-Auswertungen (Vermeidung von doppelter Datennutzung) Suche in 3 elektronischen Datenbanken N=21 (veröffentlicht 1990-2013, Qualität (Newcastle-Ottawa Scale): moderate (N=12), hoch (N=9), GRADE: niedrig (aufgrund des Einschlusses von Beobachtungsstudien) n=9296			<p><u>aber:</u> es konnte ein Einfluss des Zeitpunktes der Veröffentlichung nachgewiesen werden, während bei vor 2003 veröffentlichten Studien ein Zusammenhang existierte, konnte dieser in neueren Studien nicht gezeigt werden 42/914 (4,6 %) vs. 127/3878 (3,3 %), (RR 1,10 (95 %-KI 0,78-1,56), 5-Jahr Mortalität (N=10, n=5820): 205 / 969 (21,2 %) vs. 659 / 4851 (13,6 %): häufiger bei extremen Übergewicht bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=70\%$) auf: RR 1,39 (95 %-KI 1,19-1,63),</p> <p><u>aber:</u> es konnte ein Einfluss des Zeitpunktes der Veröffentlichung nachgewiesen werden, während bei vor 2003 veröffentlichten Studien ein Zusammenhang existierte, konnte dieser in neueren Studien nicht gezeigt werden: 83/553 (15,0 %) vs. 432/3235 (13,4 %): (RR 1,06 (95 %-KI 0,85-1,31).</p> <p>Organverlust: im 1. Jahr nach Tx (N=15, n=8214): 165/1459 (11,3 %) vs. 566/6755 (8,4 %): Organverlust trat häufiger bei extremen Übergewicht bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=0\%$) auf: RR 1,31 (95 %-KI 1,11-1,55),</p> <p><u>aber:</u> es konnte ein Einfluss des Zeitpunktes der Veröffentlichung nachgewiesen werden,</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>während bei vor 2003 veröffentlichten Studien ein Zusammenhang existierte, konnte dieser in neueren Studien nicht gezeigt werden: 76/979 (7,8%) vs. 361/4813 (7,5 %), (RR 1,16 (95 %-KI 0,91-1,48), bis zum 5. Jahr nach Tx (N=13, n=7285):335/1137 (29,5%) vs. 1279/6147 (20,8%): Organverlust trat häufiger bei extremen Übergewicht bei moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=38\%$) auf: RR 1,21 (95 %-KI 1,08-1,34), <u>aber:</u> es konnte ein Einfluss des Zeitpunktes der Veröffentlichung nachgewiesen werden, während bei vor 2003 veröffentlichten Studien ein Zusammenhang existierte, konnte dieser in neueren Studien nicht gezeigt werden: 112/618 (18,1 %) vs. 745/4170 (17,9 %), (RR 0,99 (95 %-KI 0,83-1,19).</p> <p>Kardiovaskuläre Todesfälle (N=5, n=2198): 27 / 395 (6,8 %) vs. 51 / 1803 (2,8 %): häufiger bei extremen Übergewicht bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=0\%$): RR 2,07 (95 %-KI 1,17-3,64)</p> <p>Verzögerte Organfunktion (N=13, n=4419): 284 / 785 (36,2 %) vs. 1035 / 3634 (28,5 %): häufiger bei extremen Übergewicht bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Einzelstudien ($I^2=8\%$): RR 1,41 (95 %-KI 1,26-1,57)</p> <p>Akute Abstoßung (N=11, n=3307): 172 / 717 (24,0 %) vs. 597 / 2590 (23,1 %) es konnte kein Einfluss von extremen Übergewicht bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=18\%$) gezeigt werden: RR 0,95 (95 %-KI 0,82-1,11)</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, obese patients have increased risk for DGF. In the past years, obesity was a risk factor for graft loss, death by CVD, and all-cause mortality. However, for the obese patient more recently transplanted, the graft survival and patient survival are similar to those of the non-obese patient.</p> <p>Obesity should not on its own preclude a patient from being considered for kidney transplantation.</p> <p>Other characteristics, such as age, cardiovascular status, diabetes mellitus, other comorbidities, quality of dialysis, and the desire of the patient, must be considered in this complex equation."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit, basiert auf sehr großer Anzahl von 21 Studien teilweise sehr kleinen Studien und insgesamt 9296 Studienteilnehmern sowie Ergebnissen zu 3 Endpunkten, Auswertungen von Registerdaten wurden ausgeschlossen, damit keine Patienten doppelt in die Metaanalysen eingehen, geringe Einschränkungen der Qualität (es fehlen Angaben zum Einfluss des VZP auf die Ergebnisse der Einzelstudien, Heterogenität konnte durch Subgruppenanalysen geklärt werden), Kein Hinweis auf Publikationsbias, Schlussfolgerung zum Einfluss weiterer Einflussgrößen ergibt sich nicht aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien. DIE GRADE-Bewertung mit niedrig durch die Autoren basiert auf dem Design der eingeschlossenen Studien (keine RCTs), obwohl zur Untersuchung des Einflusses von Adipositas keine Randomisierung möglich ist.</p>						
Sood 2016 (94) Suche bis 06/2015	Systematische Übersicht Zusammenhang zwischen Adipositas und Endpunkten nach Nieren-Tx	<u>Einschluss:</u> retrospektive Beobachtungsstudien mit mit Untersuchungen des Einflusses von Adipositas (nach WHO-Definition) zum Zeitpunkt der Nieren-Tx bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) auf 5	Extremes Übergewicht (BMI > 30 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m ²)	(durch Biopsie bestätigte) akute Abstoßung (BPAR) nach Banff Klassifikation (Grade > 1) Mortalität Organverlust	BPAR (N=7, n=52 238): höheres Risiko bei extremem Übergewicht (HR 1,51; 95 %-KI 1,24-1,78) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=17\%$) Mortalität (N=14, n=63 383): höheres Risiko bei extremem Übergewicht (HR 1,19; 95 %-KI 1,10-1,31) bei moderater Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=38\%$)	2- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenzen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Endpunkte (BPAR, Mortalität, Organverlust, DM2, DGF) mit mindestens moderater Qualität (Newcastle-Ottawa Scale >5 Sterne), <u>Ausschluss:</u> Einfluss des BMI als metrische Größe (ohne Kategorisierung), Patienten mit gleichzeitiger Pankreas-Tx, kleinere Studien auf Basis bereits verwendeter Patientendaten Suche in 22 elektronischen Datenbanken N=21 n=241 381 mit moderater oder hoher Qualität (5-9 Sterne)		Typ 2 Diabetes (DM2) nach Tx Verzögerte Organfunktion (Dialyse in der 1. Postoperativesn Woche nach Tx) (DGF)	Organverlust (N=13, n=48 719): höheres Risiko bei extremem Übergewicht (HR 1,54; 95 %-KI 1,38-1,68) bei geringer Heterogenität der Studienergebnisse (I ² =3 %) DM2 nach Tx (N=5, n=29 921): kein Unterschied in Abhängigkeit von extremen Übergewicht (HR 1,01; 95 %-KI 0,98-1,07) bei bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse (I ² =74 %) DGF (N=16, n=47 120): höheres Risiko bei extremem Übergewicht (HR 1,81; 95 %-KI 1,51-2,13) bei bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse (I ² =65 %)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ In conclusion, our results have clearly demonstrated the greater risks in obese renal transplant recipients and the poorer outcomes post-transplant versus healthy patients. Obese recipients showed a greater risk of having BPAR, death, allograft loss, and DGF compared with their healthy BMI counterparts.

We recommend that obese renal transplant candidates not be excluded because of their BMI alone, as the survival rate of obese patients after renal transplant is far greater than that shown in obese patients on dialysis treatment. Where obese renal transplant candidates should be placed on the organ wait list is a highly controversial issue yet to be resolved. Second, we recommend that obese renal transplant candidates with a BMI > 35 kg/m² and with comorbidities or

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>candidates with a BMI > 40 kg/m² to be carefully assessed for bariatric surgery before transplant. Third, we recommend informed consent for potential obese renal transplant candidates to document the risks associated with obesity on postoperative outcomes in renal transplant.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit sehr umfangreicher systematischer Suche, basiert auf 21 sehr großen Studien mit insgesamt 241 381 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 5 Endpunkten, es fehlt eine Tabelle der Studiencharakteristika der Einzelstudien, Ergebnisse aus Metaanalysen werden (ohne Abbildungen) beschrieben, daher insgesamt höchstens moderate Qualität der systematischen Übersicht (Studienauswahl und Extraktion wird nicht beschrieben, Ergebnisse zum Verzerrungspotential fehlen, fehlende Heterogenitätsanalysen trotz z.T. bedeutsamer Heterogenität), Publikationsbias wird für Zusammenhang zwischen Adipositas und DM2 nicht ausgeschlossen, die Tests scheinen bei 5 Studien nicht geeignet, daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenzen, oben zitierte Schlussfolgerungen im 2. Abschnitt oben ergeben sich nicht aus den berichteten Ergebnissen im Review.</p>						
<p>BPAR: durch Biopsie bestätigte akute Abstoßung; CMV: Cytomegalovirus Infektion; DGF: Verzögerte Organfunktion (delayed graft function); DM: Diabetes mellitus; e-GFR: estimated Glomerular Filtration Rate; HLA: human leucocyte antigen; HR: Hazard Ratio; I²: Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, welche nichtzufallsbedingt ist; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; NODAT: neu auftretende Diabetes nach Transplantation; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten vor Lebertransplantation

Es konnten insgesamt 4 systematische Übersichten (Barone 2017 (95), Beckmann 2019 (96, 97), Saab 2015 (98) und Shi 2019 (99)) zum Einfluss der untersuchten prognostischen Faktoren auf die festgelegten Endpunkte identifiziert und bewertet werden, welche in insgesamt 5 Publikationen beschrieben wurden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Zwei im Volltext gelesene systematische Übersichten wurden aufgrund der fehlenden Beschreibung der Methodik (Anastacio 2013 (100)) und aufgrund des Einschlusses derselben Studien wie in Barone 2017 (95) ausgeschlossen. In Barone 2017 (95) werden in einer systematischen Übersicht Limitation der Definition von Adipositas auf der Grundlage verschiedener Klassenbildung auf Grundlage des BMI, auf Grundlage der Untersuchungen des viszeralen Fettgewebe (VAT: viszeral adipose tissue) und von Sarkopenie. Die Autoren empfehlen die Durchführung von Studien, in denen zusätzlich zum BMI VAS und Sarkopenie erfasst und hinsichtlich ihrer prädiktiven Eigenschaften untersucht werden.

Methodische Qualität der systematischen Übersichten

Für alle eingeschlossenen systematischen Übersichten erfolgte eine detailliertere Bewertung der methodischen Qualität, die in Tabelle 48 zusammenfassend dargestellt ist. Eine der systematischen Übersichten (Barone 2017) basiert auf einem vorab in der Datenbank PROSPERO publizierten Protokoll. Die Suche erfolgte in allen Übersichten in mehr als 2 (3-5) systematischen Datenbanken. Eine doppelte Auswahl der Studien erfolgte in 3 von 3 Übersichten, Angaben zur Extraktion der Daten fehlen in einer der Übersichtsarbeiten. Gründe für den Ausschluss zunächst als potentiell geeigneter, aber anschließend ausgeschlossener Übersichten wurden in 3 Übersichten in einem Flussdiagramm dargestellt. Das Verzerrungspotential wurde in 2 Übersichten adäquat bewertet und das Ergebnis der Bewertung in der Veröffentlichung berichtet. Metaanalysen werden in allen Übersichten adäquat beschrieben. In 1 systematischen Übersichten (Shi 2019) ist es aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien und der übersichtlichen Darstellung des Verzerrungspotentials leicht möglich, den Einfluss des Verzerrungspotentials auf die Ergebnisse abzuschätzen, während in den weiteren 3 Übersichten keine Heterogenitätsanalysen in Abhängigkeit vom Verzerrungspotential berichtet werden. Eine Untersuchung auf Publikationsbias erfolgte in 3 der 4 Übersichten.

Charakteristika

Die Extraktionen zu 1 systematischen Übersicht (Barone 2017) wurde aus dem Evidenzbericht für die S3-Leitlinie zur psychosozialen Betreuung von Transplantationspatienten aus dem Februar 2019 übernommen (Tabelle 49). Zusätzlich erfolgte eine detailliertere Bewertung der methodischen Qualität aller systematischen Übersichten in Tabelle 48.

Die systematische Suche in den Datenbanken Suche erfolgte für verschiedene Zeiträume: bis 2013 (Saab 2017), 2016 (Beckmann 2019) und 2017 (Barone 2017, Shi 2019). Die systematischen Übersichten schließen zwischen 8 (Shi 2019) und 37 (Beckmann 2019) Studien mit 4030 (Shi 2019) bis zu 132 126 (Barone 2017) Patienten mit Lebertransplantation ein. Die sehr unterschiedlichen Patientenzahlen folgen zum einen aus den untersuchten Vergleichen und zum anderen aus dem Ausschluss von Studien derselben Institution in Shi 2019, um eine doppelte Nutzung von Informationen derselben Patienten sicher auszuschließen.

Alle 4 systematische Übersichten berichten Ergebnisse zum Vergleich von Patienten mit extremem Übergewicht (Adipositas) mit einem BMI ≥ 30 kg/m² und Patienten mit geringerem

Gewicht. Zusätzlich differenzieren Barone 2017 und Beckmann 2019 verschiedene Schweregrade der Adipositas. Die Vergleichsgruppe umfasst Patienten mit Normalgewicht (Barone 2017, Shi 2019), alle anderen BMI-Kategorien (Beckmann 2019) oder alle Patienten ohne Adipositas (Saab 2017).

Ergebnisse

Es werden Ergebnisse zur Mortalität bzw. dem Überleben (4 Übersichten), Organüberleben bzw. Organverlust (3 Übersichten), Komplikationen (2 Übersichten), neu auftretender Diabetes (Beckmann 2019) und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Barone 2017) berichtet.

Es werden sehr unterschiedliche Ergebnisse zur Mortalität berichtet. Zwei systematische Übersichten (Barone 2017, Beckmann 2019) berichten bei teilweise bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ein signifikant erhöhtes Risiko für Mortalität und Organverlust insbesondere bei besonders schwerer Adipositas ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Dem widersprechen die Ergebnisse von Saab 2017 und Shi 2019, welche aber nicht zwischen verschiedenen Schweregraden der Adipositas differenzieren. Saab 2017 berichtet dafür eine höhere Mortalität bei kürzerer Nachbeobachtungszeit und konnte bei Adjustierung für die primäre Ursache der Lebererkrankung eine geringere Überlebenschance für Patienten mit Adipositas zeigen. Heterogenitätsanalysen in Beckmann 2019 berichten ein deutlich besseres Überleben in aktuelleren Studien und in Nordamerika verglichen mit Europa und Südasien (80 %, vs. 73 % vs. 59 %).

Ähnlich widersprechende Ergebnisse werden für das Auftreten von Komplikationen berichtet. Während Barone 2017 und Beckmann 2019 sowohl postoperative als auch kardiopulmonaren Komplikationen und das Neuauftreten von Diabetes häufiger bei Patienten mit Adipositas beobachteten, konnte Shi 2019 keine Unterschiede beim Auftreten von vaskulären und Leberkomplikationen feststellen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die in der Regel bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien zu beachten. Eine Erklärung bieten die Ergebnisse aus Shi 2019, dass eine Risikoerhöhung für vaskuläre Komplikationen bei adipösen Patienten vorrangig in Studien auftrat, in denen eine alkoholbedingte Lebererkrankung Ursache der Lebertransplantation war. Ein Einfluss von Adipositas auf die Länge des Aufenthaltes im Krankenhaus oder auf der Intensivstation konnte nicht festgestellt werden (Barone 2017, Beckmann 2019).

Die Schlussfolgerungen der Autoren sind unterschiedlich, jedoch empfiehlt keine der eingeschlossenen systematischen Übersichten, Patienten mit extremem Übergewicht von der Warteliste für eine Lebertransplantation zu streichen, da deren Prognose nur geringfügig schlechter als bei Patienten mit geringerem ist und der BMI deshalb nicht als Auswahlkriterium für eine Lebertransplantation gelten sollte.

Tabelle 48: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Lebertransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Barone 2017	☹️	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	☹️	😊
Beckmann 2019	😊	😊	☹️ ^b	😊	😊 ^a	☹️	😊	☹️	☹️
Saab 2015	☹️	😊	😊	😐	😐	☹️ ^c	😊	☹️	😊
Shi 2019	☹️	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😐: Bewertung mit unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko
 a: Flowchart mit detaillierten Ausschlussgründen existiert
 b: aufgrund der großen Anzahl zu screenender Referenzen (N=13 367) erfolgte die Studienausswahl durch jeweils 1 Reviewer, 10 % zufällig ausgewählte Referenzen wurden doppelt gescreent
 c: Bewertung erfolgte, ist aber in der Veröffentlichung nicht dargestellt
 VZP: Verzerrungspotential

Tabelle 49: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Lebertransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Barone 2017 (62) Referenz Suche bis 03/ 2017	Systematische Übersicht Untersuchung von extremen Übergewicht als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und Mortalität bei Patienten mit Leber-Tx	<u>Einschluss:</u> englischsprachige Kohortenstudien bei Patienten nach Leber-Tx mit BMI-Messung vor OP und Untersuchung von Mortalität, Komplikationen oder Krankenhausaufenthalten Suche in 4 Datenbanken N=24 (4 prospektive + 20 retrospektive Studien) n=132 126 (40-69 619) Nachbeobachtungszeit : 30 Tage (1 Studie) bis > 5 Jahre Studienqualität: Keine Einschränkung an Selektion, Repräsentativität der	Extremes Übergewicht (Adipositas) (BMI \geq 30 kg/m ² , BMI 30-34,5 , BMI 35-39,9, BMI \geq 40 kg/m ²) oder vs. Normalgewicht oder Übergewicht (BMI 18,5-29,9 kg/m ²) oder vs. 18,5-39,9 kg/m ²	Mortalität (30 Tage, 1,2,3,5-Jahre) Postoperative Komplikationen Kardiopulmonare Komplikationen, Krankenhaus- oder ITS-Aufenthalt Graft survival (Zusammenfassung nicht möglich aufgrund von heterogenen Ergebnissen, wird nicht berichtet)	Mortalität: <i>30 Tage:</i> erhöhtes Risiko bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I ² : 0-11 %) \geq 30 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=19 012): OR: 1,36 (95 %-KI:1,18;1,57) 30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=17 262): OR: 1,28 (95 %-KI:1,06; 1,54) 35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=2, n=16 171): OR: 1,26 (95 %-KI:0,99; 1,61) \geq 40 vs. 18,5-29,9 (N=2, n=15 579): OR: 1,97 (95 %-KI:1,43; 2,73) \geq 40 vs. 18,5-39,9 (N=2, n=18 348): OR: 1,90 (95 %-KI:1,38; 2,62) <i>1 Jahr:</i> erhöhtes Risiko nur bei BMI \geq 40 bei moderater Heterogenität der Einzelstudien (I ² : 48-54 %) \geq 30 vs. 18,5-29,9 (N=21, n=62 142): OR: 1,10 (95 %-KI:0,95; 1,27) 30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=12, n=53 359): OR: 0,98 (95 %-KI:0,82; 1,17) 35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=9, n=45 857): OR: 1,17 (95 %-KI:0,94; 1,46) \geq 40 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=43 320): OR: 1,38 (95 %-KI:1,00; 1,92) \geq 40 vs. 18,5-39,9 (N=8, n=128 035): OR: 1,34 (95 %-KI:1,10; 1,62)	1- Abwertung aufgrund von Inkonsistenz n

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Patienten, Messung von -Exposition und Outcome in 19 Studien, in 5 Studien insuffiziente Repräsentativität der exponierten Kohorte mit Übergewicht, eingeschränkte Beurteilung des Outcomes in 17 Studien</p> <p>Publikationsbias möglich bei 2-Jahresmortalität (1 Vergleich), 3-Jahresmortalität (3 Vergleiche)</p> <p>Verzerrung durch Konfounder (z.B. durch Ascitis, Diabetes, Zeit auf Warteliste)</p> <p>Heterogenität der Studien (z.B. Wahl der Grenzwerte für Übergewicht)</p>			<p><i>2 Jahre:</i> erhöhtes Risiko nur bei BMI \geq 40 bei <i>geringer bis moderater</i> Heterogenität der Einzelstudien (I^2: 0-48 %)</p> <p>≥ 30 vs. 18,5-29,9 (N=12, n=21 241): OR: 1,19 (95 %-KI:0,96; 1,47)</p> <p>30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=6, n=18 588): OR: 1,02 (95 %-KI:0,92; 1,14)</p> <p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=17 268): OR: 1,19 (95 %-KI:0,97; 1,46)</p> <p>≥ 40 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=16 573): OR: 1,48 (95 %-KI:1,20; 1,82)</p> <p>≥ 40 vs. 18,5-39,9 (N=6, n=89 601): OR: 1,46 (95 %-KI:1,32; 1,61)</p> <p><i>3 Jahre:</i> teilweise erhöhtes Risiko bei moderater bis bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (mit * markiert) (I^2: 52-93 %)</p> <p>≥ 30 vs. 18,5-29,9 (N=10, n=41 787): OR: 1,60 (95 %-KI:1,07; 2,40)*</p> <p>30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=35 967): OR: 1,07 (95 %-KI:0,86; 1,32)</p> <p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=29 344): OR: 1,31 (95 %-KI:0,55; 3,12)*</p> <p>≥ 40 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=26 563): OR: 1,47 (95 %-KI:0,81; 2,64)*</p> <p>≥ 40 vs. 18,5-39,9 (N=5, n=109 430): OR: 1,26 (95 %-KI:0,92; 1,72)*</p> <p><i>5 Jahre:</i> erhöhtes Risiko nur bei BMI \geq 40 bei moderater bis bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien (mit * markiert) (I^2: 52-83 %)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>≥30 vs. 18,5-29,9 (N=10, n=60 301): OR: 1,16 (95 %-KI:1,01; 1,33)*</p> <p>30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=9, n=52 947): OR: 1,02 (95 %-KI:0,91; 1,15)</p> <p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=45 515): OR: 1,17 (95 %-KI:0,96; 1,42)*</p> <p>≥40 vs. 18,5-29,9 (N=6, n=42 144): OR: 1,48 (95 %-KI:1,03; 2,14)*</p> <p>≥40 vs. 18,5-39,9 (N=7, n=127 778): OR: 1,34 (95 %-KI:1,08; 1,67)*</p> <p>Post-operative Komplikationen: teilweise erhöhtes Risiko bei moderater bis bedeutsamer Heterogenität (mit * markiert) (I²: 31-85 %)</p> <p>≥30 vs. 18,5-29,9 (N=13, n=4545): OR: 1,60 (95 %-KI:1,21; 2,11)</p> <p>30-34,9 vs. 18,5-29,9 (N=7, n=3001): OR: 1,56 (95 %-KI:1,10; 2,21)</p> <p>35-39,9 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=1250): OR: 2,82 (95 %-KI:0,89; 8,96)*</p> <p>≥40 vs. 18,5-29,9 (N=3, n=994): OR: 3,03 (95 %-KI:0,32; 29,03)*</p> <p>≥40 vs. 18,5-39,9 (N=3, n=1636): OR: 2,72 (95 %-KI:0,73; 10,23)*</p> <p>Kardiopulmonare Komplikationen: erhöhtes Risiko bei moderater Heterogenität der Einzelstudien (I² = 47%)</p> <p>≥30 vs. 18,5-29,9 (N=5, n=808): OR: 2,62 (95 %-KI:1,35; 5,09)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Länge des Krankenhausaufenthalts: kein Unterschied bei bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien ($I^2 = 98\%$) ≥ 30 vs. 18,5-29,9 (N=6, n=1220): MD: 1,83 (95 %-KI:-0,21; 3,86)</p> <p>Länge des Aufenthalts auf der ITS: kein Unterschied bei bedeutsamer Heterogenität der Einzelstudien ($I^2 = 95\%$) ≥ 30 vs. 18,5-29,9 (N=4, n=703): MD: 2,16 (95 %-KI:-1,44; 5,77)</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our analysis suggests that class III obesity poses a significantly increased mortality risk after liver transplantation and that, with those in the other two classes of obesity, these patients exposed to a higher risk of post-operative complications."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht, keine Einschränkung der Qualität, basiert auf 24 Studien (davon 20 retrospektiv) mit insgesamt 132 126 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 5 Endpunkten, systematische Übersichtsarbeit guter Qualität mit bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen), Publikationsbias kann bei Endpunkten mit geringer Anzahl von Studien nicht ausgeschlossen werden.</p>						
Beckmann 2019 (96, 97) Protokoll in PROSPERO CRD42014 009151 Suche bis 02/2016	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses von Parametern zum Körpergewicht vor und nach Leber-Tx auf	<u>Einschluss:</u> Studien mit quantitativem oder mixed-Methods-Design bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) nach Leber-Tx mit verfügbarem Volltext in englischer, deutscher, niederländischer oder französischer Sprache	Extremes Übergewicht (Adipositas) ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $BMI \geq 35$, $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) vs. Übergewicht ($BMI 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) vs. Normalgewicht	Überleben Organüberleben Neu auftretender Diabetes Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Einfluss des BMI vor Transplantation: Überleben (N=19, n=81 874) nach 30 Tagen (N=2), 1 Jahr (N=3), 3 Jahren (N=2), 5 Jahren (N=6) oder ohne angegebene Zeiten (N=6): Untergewicht (N=3): 86,6 % vs. Normalgewicht (N=6): 84,2 % vs. Übergewicht (N=9): 78,2 % vs. extremes Übergewicht ($BMI \geq 30$) (N=16): 72,6 % ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,083$) extreme Adipositas mit $BMI \geq 35$ (N=8): 69,8 %, mit $BMI \geq 40$ (N=4): 69,1 %	Abwertung aufgrund von Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Endpunkte nach Tx	<p>und Untersuchung der Zielstellung</p> <p><u>Ausschluss:</u> Studien unter ausschließlichem Einschluss von Patienten mit familiärer amyloidotischer Ployneuropathie, Re-Transplantation, Multiorgan-Tx</p> <p>Suche in 5 Datenbanken</p> <p>N=37 aus 11 Ländern, publiziert zwischen 1996 und 2016)</p> <p><u>Qualitätsbeurteilung:</u></p> <p>27 % der Studien waren repräsentativ, in 2 Studien werden alle Patientencharakteristika adäquat beschrieben, 24 % wiesen eine adäquate Konfounderadjustierung auf, keine Studie adjustierte für die</p>	<p>(BMI 18,5-24,9 kg/m²) vs. Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²) vor oder nach Leber-Tx</p>		<p>Es konnten eine signifikant geringeres Überleben bei Patienten mit extremem Übergewicht (BMI ≥ 30 oder BMI ≥ 35) im Vergleich zu Normalgewicht gezeigt werden. Dabei traten bei allen Vergleiche bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien auf (I²=84-99 %).</p> <p>Untersuchte Heterogenitätsursachen zeigten ein mit der Zeit verbessertes Überleben sowie Unterschiede zwischen Nordamerika, Europa und Südasien (Überleben von 80 %, vs. 73 % vs. 59 %), Unterschiede in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit konnten nicht untersucht werden.</p> <p>Organüberleben (N=12, n=107 542) nach 6 Monaten (N=1), 1 Jahr (N=2), 5 Jahren (N=4) oder ohne angegebene Zeiten (N=5):</p> <p>Untergewicht (N=5): 84,6 % vs. Normalgewicht (N=6): 85,4 % vs. Übergewicht (N=8): 82,5 % vs. extremes Übergewicht (BMI ≥ 30) (N=11): 75,8 % mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen (p=0,03)</p> <p>extreme Adipositas mit BMI ≥ 35 (N=7): 81,0 %, mit BMI ≥ 40 (N=5): 75,6 %</p> <p>Es konnten eine signifikant geringeres Überleben bei Patienten mit extremem Übergewicht (BMI ≥ 30) im Vergleich zu Normalgewicht gezeigt werden. Dabei traten bei allen Vergleiche bedeutsame Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien auf (I²=85-99 %).</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Länge der Nachbeobachtungszeit n>107 000			<p>Untersuchte Heterogenitätsursachen zeigten keinen Zusammenhang mit der Zeit, aber besseres Organüberleben in Europa und Asien im Vergleich zu Nordamerika (88.9 % vs. 80,8 %), Unterschiede in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit konnten nicht untersucht werden.</p> <p>Neu auftretender Diabetes (N=6, n=26 515): Patienten mit Übergewicht vor Leber-Tx entwickelten häufiger als Normalgewichtige einen Diabetes (OR: 1,41; 95 %-KI 1,07-1,85) bei bedeutsamer Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ($I^2=85\%$)</p> <p>Dauer des Krankenhausaufenthaltes (N=5, n=1656): Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit BMI<30 (Dauer: 22,4 Tage) und BMI≥ 30 g (23,6 Tage) gezeigt werden</p> <p>Einfluss des BMI nach Transplantation: Neu auftretender Diabetes (N=6, n=802): Es konnte für Patienten mit einem erhöhten BMI nach der Tx (in 5 Studien 1 Jahr nach Tx) (OR: 1,36; 95 %-KI 0,94-1,95) bei moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=47\%$) kein höheres Risiko nachgewiesen werden.</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Patients with BMI values ≥ 30 had worse patient and graft survival than those with normal weight. Few of the reviewed studies examined post-LTx body weight parameters or other relevant outcomes such as cardiovascular comorbidities. High heterogeneity as well as diverse definitions and operationalizations of measurement and outcomes severely impeded comparability." "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 37 Studien mit mindestens 107 000 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 4 Endpunkten mit geringen Einschränkungen der Qualität (v.a. fehlende Konfounderadjustierung in 76 % der eingeschlossenen Studien, keine doppelte Auswahl</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
der Studien aufgrund der großen Anzahl, eine Differenzierung der Adipositas war nur in wenigen Studien möglich mit bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen)						
Saab 2017 (98) Suche 1990-07/2013	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses des BMI Überleben nach Leber-Tx	<u>Einschluss:</u> englischsprachig publizierte Studien bei erwachsenen Patienten (≥ 16 Jahre) nach Leber-Tx mit Vergleichen von Patienten mit Adipositas und Ergebnissen zur Mortalität innerhalb der Nachbeobachtungsperiode <u>Ausschluss:</u> Studien derselben Institution, bei denen eine doppelte Nutzung von Patientendaten nicht ausgeschlossen Suche in 3 Datenbanken N=13, publiziert 1993-2013, davon 1 prospektive Kohortenstudie, 1 Fall-Kontrollstudie und 11	Adipositas (Definition der Autoren) vs. keine Adipositas	Gesamtmortalität	Gesamtmortalität (N=13, n=76 620): Es konnte kein Einfluss von Adipositas auf das Überleben (RR: 0,97; 95 %-KI 0,82-1,13) bei moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I ² =59 %) nachgewiesen werden. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit verstarben 35,4 % (934/2635) vs. 51 % (37 960/73 985) Patienten. <u>Subgruppenanalysen</u> zur Erklärung der Heterogenität: BMI-Schwellenwert (N=7): Es konnte kein Einfluss von Adipositas nachgewiesen werden. Adjustierung für Auftreten von Ascitis (N=3): Es konnte kein Einfluss von Adipositas nachgewiesen werden. Länge der Nachbeobachtungszeit (N=13): Patienten mit Adipositas haben eine geringere Chance, eine Nachbeobachtungszeiten zwischen 12 und 60 Monaten zu überleben (RR: 0,64; 95 %-KI 0,43-0,96) (N=6, n=904). Bei längeren Nachbeobachtungszeiten (60-120 Monate) konnte kein Unterschied im Überleben nachgewiesen werden (N=7, n=76 070). Bei Adjustierung für die Schwere der Erkrankung und das Alter konnte kein Einfluss von Adipositas nachgewiesen werden. Bei Adjustierung für die primäre Ursache der Lebererkrankung wurde eine geringere Überlebenschance für Patienten mit Adipositas gezeigt (RR: 0,69; 95 %-KI 0,52-0,92) (N=4, n=492).	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistent

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		retrospektive Kohortenstudien n=73 620				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: " As the prevalence of obesity is increasing among LT recipients it is imperative to examine the impact obesity on post-LT recipients to ensure that we select patients with the highest likelihood of survival and fewest complications. With careful patient selection and evaluation for other comorbid illnesses, obese recipients can have excellent long-term outcomes. Our results suggest that obese patients should not be excluded for LT based on BMI only."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 13 Studien mit 76 620 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 1 Endpunkte (Mortalität) mit moderaten Einschränkungen der Qualität (fehlende Information zur doppelten Extraktion der Daten und den genauen Ausschlussgründen, keine Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien, v.a. retrospektives Design der eingeschlossenen Studien und fehlende adäquate Konfounderadjustierung mit moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Überleben, daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz)</p>						
Shi 2019 (99) Suche bis 09/2017	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses des BMI auf vaskuläre Komplikationen nach Leber-Tx	<u>Einschluss:</u> englischsprachig publizierte Studien bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) nach Leber-Tx mit Vergleich von Patienten mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ² mit Patienten mit geringerem BMI, welche Ergebnisse zum	Extremes Übergewicht (Adipositas) (BMI ≥ 30 kg/m ²) (n=987) vs. Normalgewicht (BMI < 30 kg/m ²) (n=2911)	primär: Vaskuläre Komplikationen (Stenosen, Thrombosen, Pseudoaneurisma) nach Leber-Tx sekundär: Leberkomplikationen, Überleben (des Patienten / des Organs)	Überleben (N=3) Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit BMI ≥ 30 und BMI < 30 festgestellt werden nach 1 Jahr (n=2233): 367/458: 80,1 % vs. 1449/1775: 81,6 %; RR 0,99 (95 %-KI 0,89-1,09) bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I ² =70 %) festgestellt werden. nach 3 Jahren (n=1903): 259/365: 71,0 % vs. 1173/1538: 76,3 %: RR 0,94 (95 %-KI 0,82-1,08) bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I ² =65 %) festgestellt werden. nach 5 Jahren (n=2233): 303/458: 66,2 % vs. 1240/1775: 69,9 %: RR 0,96 (95 %-KI 0,90-1,04) bei	Abwertung aufgrund von Inkonsistent

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>untersuchten Endpunkt berichten</p> <p><u>Ausschluss:</u> Studien derselben Institution, bei denen eine doppelte Nutzung von Patientendaten nicht ausgeschlossen werden kann</p> <p>Suche in 3 Datenbanken</p> <p>N=8 aus Amerika, GB, Kanada und Europa Ländern, durchgeführt 1990-2014)</p> <p><u>Qualitätsbeurteilung:</u> Newcastle-Ottawa Skala: 4-6 von 9 möglichen Sternen</p> <p>n=4030</p>			<p>moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=44\%$) festgestellt werden.</p> <p>Organüberleben (N=3, n=2395)</p> <p>Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit BMI ≥ 30 und BMI < 30 festgestellt werden nach 1 Jahr: 385/459 (83,9 %) vs. 1669/1936 (86,2 %); RR 0,98 (95 %-KI 0,94-1,02) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=13\%$) festgestellt werden.</p> <p>Vaskuläre Komplikationen (N=6, n=3898):</p> <p>Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit BMI ≥ 30 (80/987: 8,1 %) und BMI < 30 (179/2911: 6,1 %): RR 1,13 (95 %-KI 0,87-1,47) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=20\%$) festgestellt werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen mit 2 zusätzlichen Studien mit einem anderen BMI-Schwellenwert zu Adipositas, Vergleiche zwischen weiteren BMI-Kategorien und Beschränkung auf Studien mit adäquater Konfounderadjustierung für das Auftreten von Ascites konnten ebenfalls keinen Unterschied nachweisen</p> <p><u>Aber:</u> Studien, in denen eine alkoholbedingte Lebererkrankung die häufigste Ursache für eine Leber-Tx war zeigten, dass Patienten mit BMI ≥ 30 häufiger unter vaskulären Komplikationen litten als Patienten mit geringerem BMI (RR 1,55; 5 %-KI 1,07-2,25)</p> <p>Dies gilt nicht für Studien, in denen eine virale Hepatitis Hauptursache der Leber-Tx war</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p><u>Hepatitische arterielle Thrombose (HAT)</u> (N=3, n=1858): Es konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (RR 1,35; 95 %-KI 0,85-2,13)</p> <p><u>Portale venöse Thrombose (PVT)</u> (N=3, n=1858): Es konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (RR 1,47; 95 %-KI 0,87-2,48)</p> <p>Leberkomplikationen (N=4, n=3183) Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit BMI ≥ 30 und BMI < 30 festgestellt werden Komplikationen traten bei 180/765: 23,5 % vs. 411/2418: 17,0 %; RR 1,07 (95 %-KI 0,92-1,25) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I²=0 %) auf.</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The current analysis indicates that obesity does not increase the rate of vascular complications in LT recipients. Patient survival at 1-, 3-, and 5-years and the biliary complication rate were also similar between obese and non-obese patients. Overall, a high BMI should not be a contraindication for LT. However, obese recipients with alcoholic liver disease and metabolic syndrome should be monitored closely for vascular complications."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 8 Studien mit 4030 Studienteilnehmern und Ergebnissen zu 4 Endpunkten mit geringen Einschränkungen der Qualität (v.a. retrospektives design der eingeschlossenen Studien und fehlende adäquate Konfounderadjustierung mit bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Überleben, daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen)</p> <p>ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten vor Lungentransplantation

Es konnte insgesamt 1 systematische Übersicht (Upala 2016 (63)) zum Einfluss der untersuchten prognostischen Faktoren auf die festgelegten Endpunkte identifiziert und bewertet werden (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Methodische Qualität der systematischen Übersichten

Zusätzlich erfolgte eine detailliertere Beschreibung der methodischen Qualität in **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.** Insgesamt weist die systematische Übersicht eine sehr gute methodische Qualität auf und basiert auf einer Registrierung der geplanten Methodik in einem in der PROSPERO-Datenbank registrierten Protokoll (CRD42014014982). Es fehlt eine Bewertung des Einflusses des Verzerrungsrisikos auf die Ergebnisse der Metaanalysen.

Charakteristika

Tabelle 51 wurde aus dem Evidenzbericht für die S3-Leitlinie zur psychosozialen Betreuung von Transplantationspatienten aus dem Februar 2019 übernommen und kontrolliert.

Die systematische Übersicht vergleicht auf der Basis von Ergebnissen aus 13 Studien zu insgesamt 40 742 Patienten mit Übergewicht, extremem Übergewicht und Untergewicht mit Patienten mit Normalgewicht und berichtet Ergebnisse zum 1-Jahres-Überleben und zum Auftreten einer primären Organdysfunktion (PGD).

Ergebnisse

Es konnte auf der Basis von 3 bzw. 2 Studien mit Daten von 13 486 bzw. 8241 Patienten gezeigt werden, dass für Patienten mit extremem Übergewicht sowohl das Risiko, innerhalb des 1. Jahres nach der Transplantation zu versterben (RR: 1,90; 95 %-KI 1,42; 2,56), als auch Risiko einer primären Organdysfunktion (RR: 1,92; 95 %-KI 1,39-2,65) im Vergleich zu Normalgewichtigen erhöht ist. Für beide Ergebnisse war die Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien gering.

Für Übergewichte konnte auf der Basis von 5 Studien mit Daten von 14 203 Patienten bei moderater Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien kein erhöhtes Sterberisiko innerhalb des 1. Jahres nach der Transplantation gezeigt werden (RR: 1,16; 95 %-KI 1,00-1,36). Jedoch war das Risiko einer primären Organdysfunktion erhöht (2 Studien, geringe Heterogenität, RR: 1,72; 95 %-KI 1,32-2,24).

Patienten mit Untergewicht wiesen ebenfalls ein höheres Risiko, innerhalb des 1. Jahres nach der Transplantation zu versterben, auf (2 Studien, Daten von 10 097 Patienten, geringe Heterogenität, RR: 1,36; 95 %-KI 1,11; 1,66). Es konnte bei sehr unterschiedlichen Ergebnissen der zwei Einzelstudien kein signifikanter Einfluss von Untergewicht auf das primäre Auftreten einer Organdysfunktion gezeigt werden (RR: 0,69; 95 %-KI 0,23-2,09). Die Autoren empfehlen eine Abwägung der Nutzen und Risiken bei Patienten mit abnormalen BMI.

Tabelle 50: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Lungentransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Upala 2016	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😞	😊
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Bewertung mit unklar, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: Flowchart mit Ausschlussgründen existiert VZP: Verzerrungspotential									

Tabelle 51: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Lungentransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Upala 2016 (63) Suche bis Mai 2015	Systematische Übersicht Zusammenhang zwischen Über- und Untergewicht vor Lungentx und Prognose	<u>Einschluss:</u> Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zum Zusammenhang des BMI / Ernährungszustandes und Outcomes nach Lungen-Tx bei Erwachsenen ≥ 16 Jahre N=13 Studien (11 retrospektiv, 2 prospektiv), publiziert 1998-2015 N=40 742 (85-11 411) Teilnehmer Nachbeobachtungszeit: 1-11 Jahre Keine Studie wies hohes Verzerrungspotential auf	Extremes Übergewicht (Adipositas) (BMI ≥ 30 kg/m ²) Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m ²) Untergewicht (BMI <18,5 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m ²)	1-Jahres-Überleben nach Transplantation Primäre Organdysfunktion (PGD)	1-Jahres-Überleben nach Transplantation: Extremes Übergewicht (N=3, n=13 486) erhöht Mortalität (RR: 1,90; 95 %-KI 1,42-2,56) bei geringer Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I ² =0 %) Ein signifikanter Einfluss von Übergewicht (N=5, n=14 203) konnte nicht gezeigt werden (RR: 1,16; 95 %-KI 1,00-1,36) (I ² =53 %) Untergewicht (N=2, n=10 097) erhöht Mortalität (RR: 1,36; 95 %-KI 1,11-1,66) bei geringer Heterogenität zwischen den Einzelstudien (I ² =0 %) PGD (N=2, n=8241): Extremes Übergewicht erhöht Risiko für PGD: (RR: 1,92; 95 %-KI 1,39-2,65) bei geringer	1-Herabstufung aufgrund des Einschlusses retrospektiver Studiendaten

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		In Metaanalysen wurden bei Auswertungen von Transplantationsdatenbanken (UNOS, LTOG) nur neueste Ergebnisse eingeschlossen			Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=0\%$) Übergewicht erhöht Risiko für PGD (RR: 1,72; 95 %-KI 1,32-2,24) bei geringer Heterogenität zwischen den Einzelstudien ($I^2=0\%$) Ein signifikanter Einfluss von Untergewicht konnte bei bedeutsamer Heterogenität ($I^2=86\%$) nicht gezeigt werden (RR: 0,69; 95 %-KI 0,23-2,09)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Our results add evidence to the current body of knowledge by showing that overweight and obesity are associated with an increased risk of post-transplant mortality and PGD. Each transplant center should weigh the risks and benefits of having candidates with an abnormal BMI. Physicians should emphasize to candidates that they should improve their nutritional status and optimize their BMI. They should also assess whether the patient is ready to undertake the measures necessary to succeed in these efforts, such as undergoing a comprehensive lifestyle intervention. Further studies that evaluate the risk of a low or high BMI on lung transplantation outcomes with longer follow-up periods are necessary. Such studies will provide more definitive information on what guidelines the transplant center should develop regarding exclusion criteria for lung transplant candidates.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Basis von 13, zum größten Teil retrospektiver Studien mit insgesamt 40 742 Patienten und berichtet Ergebnisse für 2 Endpunkte und Nachbeobachtungsperioden zwischen 1 und 11 Jahren. Es wurde die aktuellste Auswertung von Datenbanken in die Metaanalysen einging (ansonsten können Patienten doppelt eingehen), es fehlen Angaben zur Anzahl der Todesfälle in den einzelnen Metaanalysen</p>						
<p>DFG: Verminderte Organfunktion (delayed graft function); I^2: Heterogenität zwischen Ergebnissen der Einzelstudien, welche nichtzufallsbedingt ist; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; PGD: Erste verminderte Organfunktion (primary graft dysfunction); RR: Relatives Risiko; Tx: Transplantation</p>						

Patienten vor Herztransplantation

Es konnte insgesamt 1 systematische Übersicht (Foroutan 2018 (64)) zum Einfluss der untersuchten prognostischen Faktoren auf die festgelegten Endpunkte identifiziert und bewertet werden (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Methodische Qualität der systematischen Übersichten

Es erfolgte eine detailliertere Beschreibung der methodischen Qualität in Tabelle 52. Die methodische Qualität ist insgesamt sehr gut, es erfolgte keine Registrierung des Protokolls.

Charakteristika

Tabelle 53 wurde aus dem Evidenzbericht für die S3-Leitlinie zur psychosozialen Betreuung von Transplantationspatienten aus dem Februar 2019 übernommen und geringfügig überarbeitet.

Die systematische Übersicht vergleicht auf der Basis von Ergebnissen aus 5 Studien zu insgesamt 47 528 Patienten vor einer Herztransplantation. Es wird die Prognose von Patienten mit 2 Schweregraden von extremem Übergewicht, Übergewicht oder Untergewicht mit der von Patienten mit Normalgewicht vor Herztransplantation verglichen. Alle Ergebnisse beschreiben die Mortalität nach der Transplantation.

Ergebnisse

Für Patienten mit Adipositas (HR: 1,10; 95 %KI 1,04-1,17) und extremer Adipositas (HR: 1,24; 95 %KI 1,12-1,38) kann auf der Basis von jeweils 2 Studien mit Daten von 8481 bzw. 2208 mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem erhöhten Versterberisiko ausgegangen werden. Die Autoren schätzen, ausgehend von einem Risiko von 106 Todesfällen bei 1000 Patienten mit Normalgewicht, würden 10 (95 %-KI 4-17) zusätzliche Todesfälle bei 1000 Patienten mit Adipositas (BMI 30-34,5 kg/m²) und 24 (95 %-KI 12-37) zusätzliche Todesfälle bei Patienten mit extremer Adipositas (BMI ≥ 35 kg/m²) auftreten. Die Ergebnisse wurden in konfounderadjustierten Analysen bestätigt.

Für Personen mit Übergewicht konnte auf der Basis von 5 Studien mit insgesamt 17 699 Patienten weder in univariaten noch in konfounderadjustierten (multivariaten) Analysen eine Erhöhung des Sterberisikos nachgewiesen werden.

Für Personen mit Untergewicht konnte auf der Basis von 2 Studien mit Daten von 2102 Patienten in univariaten Analysen keine Erhöhung des Risikos nachgewiesen werden (HR: 1,09; 95 %KI 0,96-1,24). Nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode konnte ein erhöhtes Versterberisiko bei Untergewicht nachgewiesen werden (HR: 1,18; 95 %-KI 1,02-1,38).

Die Qualität der Evidenz ist laut Einschätzung der Autoren für die Ergebnisse zu extremem Übergewicht und Untergewicht hoch und für Übergewicht moderat.

Aufgrund der Kombination mit weiteren Patientencharakteristika empfehlen die Autoren sowohl das Auftreten von extremen Über- und Untergewicht als relative Kontraindikation für eine Herztransplantation.

Tabelle 52: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 bei Patienten vor Herztransplantation auf der Grundlage der AMSTAR-II-Kriterien

Studie	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Ausgeschlossene Studien	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Publikationsbias
Foroutan 2018	☹️	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Bewertung mit unklar, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko a: Flowchart mit Ausschlussgründen existiert VZP: Verzerrungspotential									

Tabelle 53: Evidenztabelle zu systematischen Übersichten zu Schlüsselfrage 4 für die Risikofaktoren Übergewicht, Adipositas, BMI, BMI- oder Gewichtsveränderungen bei Patienten vor Herztransplantation

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
Foroutan 2018 (64) Suche 1967-11/2017	Systematische Übersicht Untersuchung des Einflusses des BMI auf die Mortalität nach Herztransplantation bei Erwachsenen	<u>Einschluss:</u> Studien zum Einfluss des BMI vor Herz-Tx auf Endpunkte nach Tx bei Erwachsenen Suche in 4 Datenbanken N=5 Studien (UNOS Register, ISHLT Register, 1 multizentrische Studie aus Kanada und 2 monozentrische Studien (Österreich, Spanien) N=47 528, Tx 1986-2014 Männer: 75,7 % Alter: 50,7 (40-65) Jahre	Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m ²) Extremes Übergewicht (Adipositas) (BMI 30,0-34,9 kg/m ²) Extreme Adipositas (BMI ≥ 35 kg/m ²) Untergewicht (BMI <18,5 kg/m ²) vs. Normalgewicht (BMI 18,5-24,9)	Mortalität Mediane Nachbeobachtungszeit: 2,4 Jahre	Mortalität (alle Patienten): 1-Jahres-Gesamtüberleben: 89,4 %; 95 %-KI: 89,1-89,7% 5-Jahres-Gesamtüberleben: 75,9 %; 95 %-KI: 75,4-76,4 % 1.Untergewicht vs. Normalgewicht (N=2, n=2102) Es konnte kein Einfluss von Untergewicht in univariaten Analysen nachgewiesen (HR: 1,09; 95 %KI 0,96-1,24) nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode konnte ein erhöhtes Versterberisiko bei Untergewicht nachgewiesen werden (HR: 1,18; 95 %-KI 1,02-1,38).	1 GRADE: hohe Qualität der Evidenz für Ergebnisse zu Untergewicht, extremes Übergewicht und extreme Adipositas GRADE: Moderate Qualität der Evidenz für

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Qualitäts-beurteilung mit QIPS: Verzerrungs-potential: Niedrig in 4 Studien, hoch in 1 Studien			<p>Für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, konnte kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden (HR: 1,09; 95 %-KI 0,88-1,35).</p> <p>2. Übergewicht vs. Normalgewicht (N=5, n=17 699) Es konnte in univariaten Analysen (HR: 1,02; 95 %KI 0,96-1,07) kein Einfluss von Übergewicht nachgewiesen werden. Bestätigung in multivariaten Analysen nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode (HR: 1,04; 95 %KI 0,98-1,10), Auch für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben (HR: 1,06; 95 %-KI 0,98-1,16).</p> <p>3. Extremes Übergewicht (Adipositas) vs. Normalgewicht (N=2, n=8481) Erhöhtes Versterberisiko in univariaten Analysen (HR: 1,10; 95 %KI 1,04-1,17), Das Versterberisiko von 106/1000 bei Patienten mit Normalgewicht erhöht sich bei Adipositas um 10 (95 %-KI 4-17) Todesfälle Bestätigung in multivariaten Analysen nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode (HR: 1,17; 95 %KI 1,08-1,26), für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, ein erhöhtes Versterberisiko bei extremen Übergewicht nachgewiesen werden (HR: 1,30; 95 %-KI 1,17-1,44).</p>	Ergebnisse zu Übergewicht Abwertung aufgrund von Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (mit vs. ohne Risikofaktor); RR/OR/HR (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>4. Extreme Adipositas vs. Normalgewicht (N=2, n=2208)</p> <p>erhöhtes Versterberisiko aus univariaten Analysen (HR: 1,24; 95 %KI 1,12-1,38), Das Versterberisiko von 106/1000 bei Patienten mit Normalgewicht erhöht sich bei extremer Adipositas um 24 (95 %-KI 12-37) Todesfälle</p> <p>Bestätigung in multivariaten Analysen nach Adjustierung für Alter und Transplantationsperiode (HR: 1,29; 95 %KI 1,14-1,46), auch für Patienten, welche das 1. Jahr nach Tx überleben, ein leicht erhöhtes Versterberisiko bei extremer Adipositas nachgewiesen werden (HR: 1,37; 95 %-KI 1,15-1,63).</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „We obtained and summarized high- quality evidence assessing the impact of BMI on all- cause mortality postheart transplantation. We found a significantly increased risk of mortality in patients with BMI ≥ 30 kg/m² across different age categories. We also found an increased mortality risk in underweight (BMI < 18.5 kg/m²) candidates 39 years or older. Although the absolute increased risk associated with obesity or underweight is small; it may, however, become clinically important when combining with other patient characteristics that impact outcomes. Therefore, obesity (BMI > 30 kg/m² vs current ISHTL guidelines recommending >35 kg/m²) and underweight (BMI < 18.5 kg/m²) may be considered as relative contraindications for heart transplant. Future evidence in the form of randomized controlled trials may identify effective interventions targeting obesity-related comorbidities or weight management strategies.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit, basiert auf 5 Studien, mit meist geringem Verzerrungsrisiko, hohe Qualität der Evidenz für die Vergleiche der Prognose von Patienten mit Adipositas oder Untergewicht mit der Normalgewichtiger, Abwertung der Qualität der Evidenz für den Vergleich übergewichtiger und normalgewichtiger Patienten wegen schwerer Inkonsistenz der Ergebnisse der Einzelstudien</p> <p>HR: Hazard-ratio; IQR: Intraquartilrange; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence</p>						

4.4.2. Lebendspende

Schlüsselfrage 5: Kann eine Lebendspende psychosoziale Endpunkte der Spender langfristig beeinflussen?

Lebendspende der Niere

Die Evidenztabelle (Tabelle 13) beschreibt Ergebnisse zu langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Niere auf der Basis von 5 systematischen Übersichten (Clemens 2006, O'Keefe 2018, Slinin 2016, Thys 2015, Wirken 2015) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Janki 2015, Maple 2017, Wirken 2019). Diese wurden nach Abschluss der Suche in der aktuellsten systematischen Übersicht im Jahr 2017 publiziert. Eine der eingeschlossenen prospektiven Kohortenstudien (Janki 2015) beschreibt Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue, so dass diese Ergebnisse zusätzlich extrahiert wurden.

Eine der systematischen Übersichten (Thys 2015) untersucht Lebendspenden der Niere oder Leber für Kinder, während alle anderen systematischen Übersichten und prospektiven Kohortenstudien ausschließlich Lebendspenden der Niere untersuchen.

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Die aktuellste systematische Übersichtsarbeit untersucht Endpunkte zum Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität. Aufgrund der vor Beginn der Suche festgelegten Beschränkung auf psychosoziale Endpunkte wurden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität extrahiert. In Slinin 2016 werden allgemein Ergebnisse für verschiedene psychosoziale Endpunkte, mentale Lebensqualität und Depression berichtet. In der Übersichtsarbeit von Thys 2015 wird der psychosoziale Einfluss einer Lebendspende auf Spender, Empfänger und die Familienbeziehung beschrieben, extrahiert wurden Ergebnisse zum psychosozialen Einfluss des Spenders (mentale Gesundheitsstörungen, Wohlbefinden, soziales Funktionieren und zum Einfluss auf die Familie (Spender-Empfänger-, Spender-Partner- und Spender-Geschwisterkinder des Empfängers-Beziehung). In Wirken 2015 werden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Fatigue berichtet. Aus Clemens 2006 wurden Informationen zu sozialen Folgen der Spende, dem Selbstverständnis des Spenders und dessen psychologischem Wohlbefinden (Emotionen, Depression, Angst, Stress und Sorgen und weitere psychiatrische Symptome) berichtet. Die prospektiven Kohortenstudien ergänzen detaillierte aktuelle Informationen zur Lebensqualität (Janki 2015, Maple 2017, Wirken 2019), Fatigue (Janki 2015, Wirken 2019), psychischer Komorbidität (Maple 2017) und sozialen Folgen (Maple 2017, Wirken 2019) einer Lebendspende der Niere.

Die Vergleiche erfolgten zu einer unabhängigen Kontrollgruppe wie der Allgemeinbevölkerung (Clemens 2006, Maple 2017, O'Keefe 2018, Wirken 2015, Wirken 2019) oder dem Zustand vor der Spende (Maple 2017, Wirken 2015, Wirken 2019). In Thys 2015 fehlen diese Angaben. Damit liegt für die Adhärenz zur Einnahme von Immunsuppressiva Evidenz des Evidenzgrades 1 vor. In einigen Studien konnte die Wirksamkeit der Interventionen nachgewiesen werden. Zu klinischen Endpunkten zu Sonnenschutzmaßnahmen liegt Evidenz des Evidenzgrades 1 vor, die Abstufung basiert auf der hohen Heterogenität der Einzelstudien und den fehlenden Ergebnissen. Auch für diese Endpunkte konnte die Wirksamkeit einiger Interventionen nachgewiesen werden. Ergebnisse zu klinischen Endpunkten (Überleben, Überleben des Transplantats, Nebenwirkungen) basiert auf den Ergebnissen von 2 RCT mit insgesamt 279 Patienten nach Nierentransplantation und wurde mit dem Evidenzgrad 2 bewertet. Eine Studie (Breau-Dejean 2016) wurde ein Nachteil für Patienten der Interventionsgruppe

nachgewiesen, da weniger Patienten nach 10 Jahren ein funktionsfähiges Transplantat besaßen..

Tabelle 54: Evidenztable für langfristige Veränderungen nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 5)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
Clemens 2006 (101) 1969-07 / 2006	Systematische Übersicht Welche Bedeutung hat eine Lebendspende der Niere auf die psychosoziale Gesundheit des Spenders?	<u>Einschluss:</u> englischsprachige Studien, welche einen Fragebogen zur Untersuchung der psychosozialen oder sozialen Folgen des Lebendspenders einer Niere nutzten mit n ≥ 10 Spendern und post-operativen Ergebnissen Suche in 6 Datenbanken N= 51 Studien, davon 10 prospektive Studien n=5139 (12-536) Lebendspender mittleres Alter: 42 (22-51) Jahre Frauen: 61 % Spender waren Eltern (43 %), Geschwister (31 %), Ehepartner (16 %) oder Kinder (8 %) des Empfängers N=33 Studien beschreiben ein pre-operatives Screening N=3 Studien beschreiben eine psychiatrische Vorgeschichte bei einigen Spendern	N=29 Studien mit Kontrollgruppe (Allgemeinbevölkerung, ambulante Patienten, potentielle Spender, gesunde Menschen oder Familienangehörige des Empfängers Informationen zur Demographie werden in N=4 Studien berichtet N=8 Studien mit Matching zu Spendern für Alter (N=8), Geschlecht (N=3) und Bildung (N=1)	physische Gesundheit der Spender (N=46) Fragebögen: SF-36 (N=18) BDI (N=3) Eigenentwicklung (N=35) davon laut Eigenangaben valide (N=5), wiederholbar (N=5), Pilot-getestet (N=2) Befragung erfolgte per Mail, Internet oder in der Klinik Nachbeobachtungszeit: 4 Jahre (1 Woche-37 Jahre), N=29 Studien mit > 6 Monate mittlere Zeit	Soziale Folgen (N=25): Qualität der Beziehungen des Lebendspenders zum Empfänger, Ehepartner, weiteren Kindern oder Familienmitgliedern In der Regel keine Veränderung / Verbesserung der Spender-Empfänger-Beziehung für die meisten Spender (N= 21): <ul style="list-style-type: none"> • Berichtet für 86-100 % der Spender (N=15) • mehr gemeinsame Zeit (N=1), mehr gemeinsame Zeit mit Kind (=Empfänger) bei 68 % der Eltern (N=1) • verbesserte Beziehung nach Laparoskopie (20 %) vs. offener OP (78 %) (N=1) • emotional engere Bindung bei 36 % (N=1) Meist keine Veränderung / Verbesserung der Ehe zwischen Ehe- oder Lebenspartnern (N= 10): <ul style="list-style-type: none"> • Berichtet für 82-98 % der Spender <u>ABER:</u> in 1 Studie wird bei 1/3 der Scheidungen die Spende als Grund angegeben bei geringerer Rate als in Allgemeinbevölkerung Keine Veränderung / Verbesserung der Beziehung zu weiteren Kindern (N=2) bei 95-100 % (N=2) bzw. 37 % (N=1) der Spender Meist keine Veränderung / Verbesserung der Familienbeziehung (N= 4) und sozialen Beziehungen (N=6) ABER: 5 Spender berichten Familienkonflikte (N=1) Selbstverständnis (N=18):	2- Abwertung aufgrund von ausgeprägten Studienlimitationen und Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> • Selbstachtung /Selbstwert war verbessert nach Spende (N=6) und gleich oder besser als bei Kontrollen (N=3) • Selbstzufriedenheit war für 33 % der spendenden Eltern verbessert (N=1) besser als bei Kontrollen (N=1) • Gefühl von Stolz, Mut, heroisch (15-58 % in N=2) ein besserer Mensch zu sein (35-42 % (N=2) • Entwicklung von besserem Verständnis anderer (N=2), tieferem religiösem Glauben (N=1), Erfahrung einer Leistung (N=1) und persönlicher Verbesserung (N=1) • Verbessertes Selbstgefühl nach Laparoskopie (60 %) vs. offener OP (89 %), Gefühl der Belohnung bei 25 % in beiden Gruppen (N=1) • Besserte Selbstwirksamkeit, Kontrollgefühl und Kohärenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (N=1), keine Veränderung nach OP (N02) oder zu Kontrollen (N=1) <p><u>ABER:</u> kein verbessertes Selbstgefühl in 1 Studie, Gefühl, etwas gegeben zu haben ohne etwas zurückzuerhalten bei 6-24 % der Spender (N=2)</p> <p>Psychologische Wohlbefinden (N=36): Emotionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Zufriedenheit bei 95 % der Spender (N=1), ≥ 80 % fühlte sich nach der OP besser als zuvor (N=2), emotional besseres Gefühl nach OP, kein Spender benötigte psychologische 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<p>Unterstützung (N=1), 35-55 % fühlten sich anerkannt (N=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spender fühlten sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ruhiger, zufriedener, freundlicher, hielten das Leben für bedeutsamer und lebenswerter (N=1), bei den meisten wurden einige der Erwartungen erfüllt (N=1) • Keine Veränderungen der Emotionen nach der OP oder im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (N=5) <p><u>ABER:</u> einige Spender berichteten weniger positive Ergebnisse: 4 % waren enttäuscht von der emotionalen Erfahrung (N=1), 6-8 % fühlten sich ignoriert (N=2), 1 Spender fühlte sich nicht wertgeschätzt (N=1), es traten Gefühle von Aufgabe (abandonment) auf (N=1), 9 % fühlten sich traurig oder verloren (N=1),</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei <u>negativen Endpunkten</u> beim Empfänger berichteten 13 % das Gefühl der Verschwendung, 5% fühlten sich schuldig (N=1), wenn der Empfänger verstarb, hatten nur 50 % das Gefühl, das die Spende sinnvoll war (N=1), Feindseligkeit (hostility) war 6 Monate nach höher als vor der Spende und in der Kontrollgruppe (N=1) <p>Depression und Angst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Symptome von Depression bei 77-95 % (N=5) • keine Unterschiede im BDI zu Kontrollen (N=2) • Geringere Depressionsscores im Vergleich zu vor Spende und Kontrollgruppe nach 1,5 und 9 Jahren (N=1) • keine Symptome von Angst bei 86-94 % (N=2) • kein Unterschied zu Kontrollen (N=1) 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> kein Unterschied in Symptomen von Angst oder Depression im Vergleich zu Zustand vor Spende (N=2) <p><u>ABER:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 6 % der Spender berichteten einen Anstieg bereits existierender Symptome von Angst und Depression (N=1), es wurde eine verstärkte Angst vor dem Tod 6 Monate nach Spende berichtet (N=1) <p>Stress / Sorgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sorge, nur 1 Niere zu haben bei 3-36 % der Spender oder Ausfall dieser Niere (N=9) keine zunehmenden Sorgen nach Spende (N=1) Sorgen zu Gesundheitsbeeinträchtigungen bei 14-36 % (N=2), zukünftige Nieren- oder Gesundheitsprobleme bei 6-14 % (N=2), Sorge, eine Niere zu benötigen ei 8 % (N=1) Sorge um Empfänger bei 4-50 % (N=2), Nebenwirkung der Immuntherapie (N=1) Weiter Sorgen bei > 1 Drittel der Spender zur eigenen Gesundheit, Arbeit, Gesundheitsversicherung, Gesundheit des Spenders (N=1) keine Unterschiede im BDI zu Kontrollen (N=2) <p>Weitere psychiatrische Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> 72 % berichten keine psychiatrischen oder psychosomatischen Symptome und weniger Symptome als Kontrollen (N=1), 94 % berichten keine mentalen Probleme (N=1) 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wurden weniger psychiatrische Probleme berichtet (N=1) und weniger körperliche Beeinträchtigungen aufgrund psychosomatischer Gründe berichtet (N=1) • <u>ABER</u>: 1 Spender berichtet bei einer Vorgeschichte von Drogenmissbrauch starke psychiatrische Symptome(N=1), 6 Spender berichten mentalen Stress bei durchschnittlich unauffälligen Scores (N=1), • Bei ungünstigem Entwicklung des Empfängers werden suizidale Ideen bei 11 % berichtet (N=1), bei 2/4 Spendern mit verstorbenem Empfänger waren Beratungen notwendig (N=1) <p>Lebensqualität: nicht extrahiert, da in (102) enthalten</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ The psychosocial function of most donors appears to be unaffected or improved by kidney donation. However, some donors may experience psychosocial morbidity and the seriousness of such events cannot be underestimated. Potential donors need to be informed of all the outcomes they may potentially face. Harms may be minimized through careful donor selection. Also, health policies which fairly reimburse live organ donors for their nonmedical expenses may help reduce undue stress.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse aus Studien berichtet, in welchen Endpunkte zur psychosozialen Gesundheit von Lebendspendern erhoben werden. Dabei werden prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien sowohl mit als auch ohne Kontrollgruppe ohne Beschränkung der Nachbeobachtungszeit eingeschlossen. Extrahiert wurden, soweit diese Angaben vorliegen, Ergebnisse mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten nach der Lebendspende. In den eingeschlossenen Studien fehlen häufig Angaben zur Rekrutierung der Probanden, den Charakteristika der Kontrollgruppen und fehlenden Daten, die Mehrheit der eingeschlossenen Studien wurde retrospektiv durchgeführt mit einem anzunehmenden Recall-Bias bei den Lebendspendern. Die Kontrollgruppen können sich von der Gruppe der Spender relevant unterscheiden (Gesundheit, Charakter). Alle Befragungen basieren auf Fragebögen, sozial erwünschte Antworten können nicht ausgeschlossen werden. Die Fragebögen waren zu einem großen Teil selbstentwickelt und nicht validiert.</p> <p>Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen aufgrund des Einschlusses retrospektiver und unkontrollierter Studien, es fehlen Informationen zum Screenen und der Qualitätsbewertung in der systematischen Übersichtsarbeit. Zusätzlich erfolgt eine Abwertung aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse der Einzelstudien. Die Interpretierbarkeit der</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
Ergebnisse ist aufgrund von Selektionsbias eingeschränkt, da der Gesundheitszustand der ausgewählten und gut kontrollierten Lebendspender häufig besser als der der Allgemeinbevölkerung ist.						
Janki 2015 (103) Spende 11/2001- 02/2004 Nieder- lande	Prospektive Kohortenstudie Langfristige Endpunkte einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere aus RCT n=100 von Überlebenden davon beantworteten 80 % den Fragebogen Frauen: 50 % Alter: 49 (20-77) Jahre n=94 lebten	Lebendspender vor Spende Allgemeinbevölkerung mit vergleichbarem Alter	Lebensqualität (SF-36) Fatigue (MFI-20) Nachbeobachtungszeit: 10 (2-11) Jahre Erhebung über Fragebögen	Lebensqualität: Alle Werte lagen trotz Verschlechterung im Vergleich zu Baseline über den Normwerten der Allgemeinbevölkerung. Im Vergleich zu Baseline wiesen die Spender nach 10 Jahren: eine Verschlechterung der körperlichen Funktion auf (MD: -7,0; 95 %-KI -10,9; -3,2, p< 0,001) litten stärker unter Körperschmerzen (MD: -7,0; -11,3; -2,8; p=0,001) eine Verschlechterung der allgemeinen Gesundheit (MD: -7,1; 95 %-KI -10,8; -3,4, p< 0,001) eine geringere Vitalität (MD: -4,1; 95 %-KI -7,8; -0,5, p= 0,028) Es wurden keine signifikanten Veränderungen der körperlichen oder emotionalen Rolle, des sozialen Funktionierens und der mentalen Gesundheit festgestellt. Fatigue: Alle Werte waren vergleichbar oder lagen trotz zunehmender Fatigue im Vergleich zu Baseline unter den Normwerten der Allgemeinbevölkerung.	2- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<p>Im Vergleich zu Baseline wiesen die Spender nach 10 Jahren:</p> <p>eine höhere generelle Fatigue (MD: 2,2; 95 %-KI 1,4; 3,1, p< 0,001)</p> <p>eine höhere körperliche Fatigue (MD: 2,0; 95 %-KI 1,2; 2,8, p< 0,001)</p> <p>eine abnehmende Aktivität (MD: 1,0; 95 %-KI 0,2; 1,8, p= 0,019)</p> <p>eine abnehmende Motivation (MD: 0,8; 95 %-KI 0,1; 1,5, p= 0,030)</p> <p>Es wurden keine signifikanten Veränderungen der mentalen Fatigue festgestellt. Keine der beschriebenen Differenzen gilt als klinisch relevant (MID=10).</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, donor outcomes including QOL and fatigue scores are excellent more than a decade after live kidney donation. Potential donors should not fear major negative changes at the long-term as kidney function appears stable and hypertension does not seem to occur more frequently compared to other live kidney donor studies and population-based studies. Recipient outcomes are excellent. These results are reassuring for the current practice of live kidney donation. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung der Lebensqualität und sehr langer Nachbeobachtungsperiode bei hoher Responserate, Daten zu früherem Follow-up (nach 3-5 Jahren gingen bereits in die systematische Übersicht Wirken 2015 ein, hier werden zusätzlich Ergebnisse zur Fatigue berichtet, als Kontrollgruppe wurden Werte vor der Spende genutzt und Werte der alters-gematchten Allgemeinbevölkerung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
<p>Maple 2017 (104) Screening vor Spende 08/2012-08/2013 UK</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie Quantifizierung des psychosozialen Einflusses einer Lebendspende der Niere auf</p>	<p><u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei Klinikbesuch 2-4 Wochen vor der Spende n=100 (Response: 87 %), davon spendeten 93 eine Niere Frauen: 45 %</p>	<p>11 validierte Endpunkte vor OP (11 Tage vor Spende, IQR=7) Werte aus Allgemeinbevölkerung: Wohlbefinden: 29,5</p>	<p>11 validierte psychosoziale Endpunkte nach 3* und 12 Monaten (367 Tage, IQR=9) Wohlbefinden (Office of National Statistics wellbeing questions) Distress (GHQ-12)</p>	<p>Es konnte keine zeitliche Veränderung der psychosozialen Endpunkte festgestellt werden (p >0,05): Wohlbefinden (Wertebereich 0-40) vor Spende: 29,5 (95 %-KI: 28,4-30,6) nach 12 Monaten: 29,7 (95 %-KI:28,2-31,1) Distress (Wertebereich 0-36): vor Spende: 10,3 (95 %-KI: 9,3-11,2)</p>	<p>2- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
	Nierenfunktion , neuem Bluthochdruck und Lebensqualität	Alter: 45±13 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 70 % Komorbiditäten: 63 % Behandelte bestehende oder frühere mentale Erkrankung: 27 % (Depression / Suizidversuch: n=22, Ängste: n=8, Stresstörungen: n=1, Einnahme on Antidepressiva: 6% Raucher: 13 % BMI: 26,1±4,0 Empfänger ist Elternteil: 38 % Kind: 38 % Partner: 21 % Geschwister: 11 % entfernte Verwandte: 13 % Freunde: 6 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers	Distress: 11-12 Stress: 4,5 Lebenszufrieden- heit: 23-28 Selbstgefühl: 15-25	Depressive Stimmung (PHQ-2) Stress (PSS) PCS QoL (SF-12, PCS) Lebenszufriedenheit (SWLS) Selbstgefühl (Rosenberg self- esteem scale) Angst (STAI-6) Soziale Unterstützung (MSPSS) Optimismus (LOT-R) Sozialer Vergleich (Social comparison scale) Antwort von n=77 Spendern zu 3 Zeitpunkten *nicht extrahiert	nach 12 Monaten: 10,6 (95 %-KI: 9,4-11,7) Depression (PHQ≥ 3): vor Spende: 4,1 % (95 %-KI: 0,1-9,6) nach 12 Monaten: 11,6 % (95 %-KI:5,5-19,2) (p> 0,05) Stress (Wertebereich 0-16): vor Spende: 4,5 (95 %-KI: 3,9-5,0) nach 12 Monaten: 5,0 (95 %-KI: 4,4-5,7) PCS QoL (Wertebereich 7-31): vor Spende: 28,4 (95 %-KI: 27,9-28,9) nach 12 Monaten: 27,6 (95 %-KI: 26,8-28,3) Lebenszufriedenheit (Wertebereich 5-35): vor Spende: 25,2 (95 %-KI: 23,9-26,5) nach 12 Monaten: 24,3 (95 %-KI: 22,8-25,8) Selbstgefühl (Wertebereich 0-30): vor Spende: 22,6 (95 %-KI: 21,6-23,5) nach 12 Monaten: 22,1 (95 %-KI: 21,1-23,1) Angst (Wertebereich 6-24): vor Spende: 10,7 (95 %-KI: 9,9-11,5) nach 12 Monaten: 10,7 (95 %-KI: 9,8-11,6) Soziale Unterstützung (Wertebereich 12-84): vor Spende: 70,0 (95 %-KI: 66,4-71,6) nach 12 Monaten: 65,7 (95 %-KI: 63,1-68,2) Optimismus (Wertebereich 0-24): vor Spende: 21,1 (95 %-KI: 20,0-22,3) nach 12 Monaten: 20,6 (95 %-KI: 19,3-21,9) Sozialer Vergleich (Wertebereich 11-110):	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %			vor Spende: 68,7 (95 %-KI: 65,5-71,0) nach 12 Monaten: 67,6 (95 %-KI: 64,7-70,5)	
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study provides a thorough assessment of psychosocial outcomes in living kidney donors over the first year after living donation. It has demonstrated that although donors feel positively about living kidney donation, this does not translate into a demonstrable improvement in validated psychosocial questionnaire scores. Whilst there was no improvement in psychosocial questionnaire scores to demonstrate benefit, there was also no evidence of harm. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung eines weiten Bereichs validierter psychosozialer Endpunkte, als Kontrollgruppe wurden Werte vor der Spende genutzt (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
O'Keefe 2018 (102) Suche 04/1964- 07/2017	Systematische Übersicht Untersuchung des mittel- und langfristigen Gesundheitsrisiken bei Lebendspendern der Niere	<u>Einschluss:</u> Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zum Vergleich von Lebendspendern einer Niere mit Kontrollen für verschiedene Gesundheitsaspekte oder HRQoL (gemessen mit validierten Instrumenten) und Nachbeobachtungszeit ≥ 1 Jahr Suche in 4 Datenbanken N= 53 Studien n=118 426 Lebendspender und 117 656 Kontrollen Lebendspender aus Krankenhäusern (N=39) oder Registern (N=11)	Kontrollen aus populationsbasierten Studien (N=8), Allgemeinbevölkerung (N=11), Geschwistern (N=14) und andere (N=19) Matching in N=27 Studien, nur N=5 Studien nutzen Screening-kriterien für Lebendspender zur Auswahl der Kontrollen	Alle Endpunkte zum Gesundheitsstatus oder Lebensqualität* (HRQoL, gemessen mit validierten Instrumenten) Nachbeobachtungszeit: 1-24 Jahre, N=14 Studien mit medianen oder mittleren Zeiten ≥ 10 Jahre *nur diese wurde als psychosozialer Endpunkt extrahiert	Lebensqualität (HRQoL) (bis zu 10 Studien, 5263 Spender und 25 528 Kontrollen) Alle Messungen erfolgten mit dem SF-36 oder SF-12 Health Survey zur Messung psychosozialer und physischer Gesundheit Es konnte kein bedeutender oder statistisch signifikanter Nachteil in physischen oder mentalen Scores für Lebendspender im Vergleich zu Kontrollen nachgewiesen werden. Untersucht wurden 10 Komponenten, bei diesen wurde für 2 Komponenten höhere Scores für die Lebendspender beobachtet: Gesamtscore (körperliche Komponente): höhere Werte für Lebendspender (SMD 0,24; 95 %-KI: 0,00-0,48) Vitalität: höhere Werte für Lebendspender (SMD 0,20; 95 %-KI: 0,10-0,31)	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		N=28 Studien wiesen eine mindestens moderate Studienqualität auf und rekrutierten nach Ende 2000				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, compared with nondonor populations, living kidney donors have no increased risk for several major chronic diseases, with the exception of ESRD. However, the absolute risk for this disease remains low. Female donors who become pregnant after nephrectomy also seem to be at increased risk for preeclampsia, but more data are needed to confirm this finding”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse zum Vergleich von Lebendspendern mit Kontrollen aus prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien in einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da alle Screeningschritte durch 1 Autor erfolgten. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund von Selektionsbias eingeschränkt, da der Gesundheitszustand der ausgewählten und gut kontrollierten Lebendspender häufig besser als der der Allgemeinbevölkerung ist.</p>						
Slinin 2016 (105) Suche bis 09/201	Systematische Übersicht Inzidenz langfristiger Gesundheitsprobleme, Einfluss von soziodemographischen und somatischen Risikofaktoren	<u>Einschluss:</u> Systematische Übersichten, RCT und Kohortenstudien mit n ≥ 100 und medianer Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre und adäquater Vergleichsgruppe zur Lebendspende der Niere, englischsprachige Veröffentlichung, Suche in 4 Datenbanken N=5 Systematische Übersichten und N=41 Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zu langfristigen Endpunkten	adäquate Vergleichsgruppe potentieller Spender (keine Allgemeinbevölkerung)	Langfristig gemessene Endpunkte (Mortalität*, kardiovaskuläre Endpunkte*, ESRD*, psychosoziale Endpunkte , Nierenfunktion*, Proteinuria*, Bluthochdruck*, Diabetes*) mediane Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre	Psychosoziale Endpunkte: • 1 retrospektive Kohortenstudie konnte keinen Unterschied zwischen Lebendspendern der Niere und gesunden Nichtspendern für mehrere psychosoziale Endpunkte (mediane Nachbeobachtungszeit: 5,5 Jahre) Mentale Lebensqualität (MSC): • 1 retrospektive Kohortenstudie zeigte eine vergleichbare HRQoL bei älteren Lebendspendern der Niere und Nichtspendern (mediane Nachbeobachtungszeit: 5,5 Jahre) Depression: • 1 Studie zeigte für beide Geschlechter geringere Raten diagnostizierter Depression bei Lebendspendern der Niere im Vergleich zu gesunden Nichtspendern (mediane Nachbeobachtungszeit: 5,5 Jahre)	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlenden präzisen Ergebnissen GRADE-Bewertung der Autoren: sehr niedrig

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
				*Ergebnisse wurden nicht extrahiert		
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ However, until then, we conclude that very low to moderate quality evidence suggests that living kidney donation may be associated with a small absolute increase in risk of ESRD (end-stage renal disease), hypertension, and pregnancy complications such as preeclampsia and gestational hypertension.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse einer Evidenzrecherche zum Thema Lebendspende in einer systematischen Übersichtsarbeit guter Qualität berichtet, in welcher die vorhandene Evidenz zusammengestellt wurde. Zu psychosozialen Endpunkten konnte 1 retrospektiv durchgeführte Kohortenstudie mit einer sehr langen Nachbeobachtungszeit identifiziert werden. Zusätzlich liegen 2 Subgruppenanalysen zu älteren Spendern und Spendern beider Geschlechts vor. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen bei unklarer Indirektheit und Präzision abgewertet.</p>						
Thys 2015 (106) Suche bis 04/2014	Systematische Übersicht Psychosozialer Einfluss von Lebendspenden der Niere oder der Leber für Kinder auf Empfänger, Spender und Familienbeziehungen	<u>Einschluss:</u> Studien nach peer-Review mit qualitativer und quantitativer Methodik zur Untersuchung des psychosozialen Einflusses einer Lebendspende der Niere oder Leber für ein Kind (≤ 18 Jahre zur Zeit der Tx), Spender musste genetisch oder emotional mit dem Kind verbunden sein, Veröffentlichung in 6 europäischen Sprachen N=23 Studien (10 zu Nieren-Tx, 11 zu Leber-Tx, 2 zu Nieren- oder Leber-Tx) Studienteilnehmer waren nur Spender (N=8), nur Empfänger (N=8), Spender	keine Angaben	Psychosozialer Einfluss auf Spender, Empfänger* und Familienbeziehung Nachbeobachtungszeit: <1 Jahr (N=1), 1-5 Jahre (N=7), 6-10 Jahre (N=7), > 10 Jahre (N=3), k.A. (N=5)	Psychosozialer Einfluss auf Spender: Mentale Gesundheitsstörungen (N=4): <ul style="list-style-type: none"> • Seltene Diagnose im 1. Jahr nach Spende (0-1 %) sogar bei Vorgeschichte psychologischer Probleme • ABER: 12,5 % der Spender erhielten eine Diagnose von schlechter Stimmung (lower mood), 6,3 % einer schweren (major) Depression, 6,3 % einer Angststörung, aber ohne berichtete Diagnosekriterien (N=1) • 26 % der Spender berichten psychosomatische oder psychiatrische Symptome nach der Spende Emotionales und behavioural Wohlbefinden (N=11): <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte psychologische Folgen (N=3): 1 Drittel der Spender fühlte sich zufriedener (N=1), alle Spender hatten ein besseres Selbstgefühl (N=1), verbessertes Mitgefühl (N=1) • Meiste Spender (69-90 %) bewerteten den emotionalen Einfluss mit gering (N=2) bei höherer 	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz der Ergebnisse

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		<p>und ein weiteres Elternteil (N=4), Spender, Empfänger und weiteres Elternteil (N=1)</p> <p>N=11 quantitative Studien</p> <p>Empfänger waren Kinder (N=4), Jugendliche (ab 12 Jahren) (N=2), Kinder und Jugendliche (N=7), k.A. (N=10)</p> <p>Studienqualität wurde auf einer Skala von 0 bis 1 bewertet, höhere Scores = höhere Qualität): 0,13-1,0, Mittel: 0,64</p>		*nicht extrahiert	<p>emotionaler Lebensqualität im Vergleich zu Normwerten (N=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ABER</u>: 70 % der Spender erlebten eine emotionale Belastung nach Tx, mehrere Spender erlebten mehr postoperative Schmerzen als erwartet (N=7) oder eine lange Zeit, den Krisenmodus zu überwinden (N=1) • <u>ABER</u>: nur eine Minderheit bereute ihre Entscheidung (N=3), alle Spender würden bei Notwendigkeit erneut spenden (N=3), 63 % der Spender würden eine Nicht-Lebendspende bevorzugen (N=1) <p>Soziales Funktionieren (N=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Bewusstseins, wie Gemeinschaften (Kliniken, Wohngruppen, Arbeitsplatz, Freundschaften) funktionieren sollten mit Dankbarkeit für Unterstützung und Wunsch, diese zurückzugeben (N=1), • <u>ABER</u>: Spender beklagten fehlende Unterstützung (N=3) und fühlten sich vom Personal nicht als Patienten ernst genommen (N=2) <p>Psychosozialer Einfluss auf Familien:</p> <p>Spender-Empfänger-Beziehung (N=13): Beeinflussung erfolgte auf 5 verschiedene Art und Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Beziehung wurde von Spendern (N=9), Empfängern (N=5) und dem anderen Elternteil (N=2) berichtet • Spende erzeugte ein Gefühl von Dankbarkeit beim Empfänger gegenüber dem Spender mit positiven Aspekten (N=2), aber auch Schwierigkeiten des 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<p>Empfängers, unabhängig von den Eltern zu werden, dem Gefühl der Schuld, „overprotection“) der Eltern (N=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spende verursacht neue Erwartungen des Spenders in den Lebensstil des Empfängers (N=1) • Beziehung entwickelt sich negativ, da das Kind nicht als Besitzer des gespendeten Organs angesehen wird (2 Fälle in 2 Studien) oder Empfänger beschreibt sich als Kunde, der dankbar für das Vertrauen des Spenders ist (N=1) • Phantasien über den Spendern spielen im Coping-Prozess, vor allem des jüngeren Kindes eine große Rolle (N=3) <p>Beziehung zwischen Spender und Partner (N=6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viele Partner berichten eine Verbesserung der Beziehung (N=3) • <u>ABER</u>: es wurden auch Eheprobleme nach der Spende berichtet (N=5), da sich der nicht-spendende Elternteil in seiner Rolle als Pflegender nicht ausreichend gewürdigt sah (N=1) oder die Transition zum normalen Leben schwerfiel (N=1) <p>Beziehung zwischen Spender und Geschwisterkindern (N=5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung der Beziehung (N=2) • Langfristige Effekte folgen aus der langen Konzentration der Eltern auf das Empfängerkind (N=1), 1 Studie berichtete weniger Vertrauen der Eltern in ihre Fähigkeiten bei vorhandenen Geschwistern (N=1), in 1 Studie hatten 90 % der 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					Geschwister nicht-spezifizierte psychologische Probleme.	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The findings of our systematic review may assist transplant professionals in supporting the adjustment process of families experiencing living-donor kidney and liver transplantation and to identify or anticipate potential adverse psychosocial effects in donors or recipients. Transplant professionals should be aware that psychosocial outcomes of donors and recipients cannot be seen in isolation from how transplantation affects relationships within the family, for instance by raising mutual feelings of reciprocity in donors and recipients. This awareness is particularly important, given that some families tend to maintain a ‘pact of silence’ about these relational aspects to protect the recipient from potential negative feelings toward the donor, like guilt or indebtedness. We believe there is a vital role for transplant professionals in detecting and abolishing these mechanisms of silence by encouraging donors and recipients to openly discuss family aspects with each other and with the healthcare team.”

Schlussfolgerung der Begutachterin:

Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden sowohl qualitative als auch quantitative Analysen eingeschlossen, dabei fehlen Angaben sowohl zur prospektiven bzw. retrospektiven Durchführung der Studien als auch zum Vorhandensein von Kontrollgruppen. Die Nachbeobachtungszeit lag nur in 1 Studie unter 1 Jahr, bei retrospektiven Studien besteht die Gefahr des Recall (Erinnerungs-) Bias. Die systematische Übersichtsarbeit wird insgesamt als exploratorische Arbeit angesehen, ist insgesamt von guter Qualität, eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse war nicht geplant. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen aufgrund der beschriebenen Qualität der eingeschlossenen Studien und der Inkonsistenz der Ergebnisse. Die Ergebnisse zum Spender basieren zum größten Teil auf Studien nach Lebertransplantation.

Wirken 2015 (107) Suche 1990-02/2014	Systematische Übersicht Untersuchung des Verlaufs und der Prädiktoren für Lebensqualität bei Lebendspendern der Niere vor und nach Tx	<u>Einschluss:</u> Prospektive, in englischsprachigen, peer-reviewten Zeitschriften veröffentlichte Studien zum Verlauf der HRQoL vor und nach Lebendspende der Niere, Messung von HRQoL mit validierten Messinstrumenten Suche in 3 Datenbanken N= 30 Studien, veröffentlicht 2002-2014	Gesundheits-bezogene Lebensqualität vor Lebendspende und Allgemeinbevölkerung: 1 Tag – 9 Monate	Gesundheits-bezogene Lebensqualität nach Lebendspende Nachbeobachtungszeit: nicht spezifiziert in 16 Studien, 1 Monat -6 Jahre nach Lebendspende, ≥ 6 Monate in 24 Studien	Physische Komponente der HRQoL Physische Beeinträchtigung (15 Vergleiche, n=703): Geringe Verschlechterung (ES: -0,12; 95 %-KI: -0,2; -0,05, p=0,002) bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien mit klinisch signifikanten Veränderungen in 17 % der Studien, Langfristig vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung Schmerzen (13 Vergleiche, n=617): Geringe Verschlechterung (ES: -0,10; 95 %-KI: -0,18; -0,02, p=0,01) ohne bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien mit klinisch signifikanten	1- Abwertung aufgrund von Studienlimitationen
---	---	--	---	---	---	---

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		n=3201 Lebendspender mediane Anzahl: 97 (14-501) Alter: 47,4 (18-94) Jahre Frauen: 60 % (43-100 %) Response: 89 % (37-100 %) Drop-out: 20 % (0-81 %) Geringes Verzerrungsrisiko (Attrition bias): 47 % Weiteres geringes Verzerrungsrisiko: 70 %		Auswertung langfristiger Veränderungen (≥ 12 Monate)* Geringe Veränderung bei Effektgröße (ES) = 0,2 Moderate Veränderung bei ES=0,5 Große Veränderung bei ES=0,8, negative Werte beschreiben Verschlechterung *Ergebnisse zu kurzfristigen Veränderungen über <6 Monate wurden nicht extrahiert	Veränderungen in 20 % der Studien, Langfristig vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung Fatigue (13 Vergleiche, n=615): Geringe Verschlechterung (ES: -0,26; 95 %-KI: -0,35; -0,18, p< 0,001) ohne bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien mit klinisch signifikanten Veränderungen in 50 % der Studien, Langfristig vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung Psychische Komponente der HRQoL (17 Vergleiche, n=778): Geringe Verschlechterung (ES: -0,11; 95 %-KI: -0,18; -0,04, p=0,003) bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien mit klinisch signifikanten Veränderungen in 7 % der Studien, Langfristig vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung Social-relation Komponente der HRQoL (16 Vergleiche, n=730): keine Veränderung (ES: 0,04; 95 %-KI:-0,03; 0,12, p=0,24) ohne bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien mit klinisch signifikanten Veränderungen in 8 % der Studien, Langfristig vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In conclusion, this systematic review and meta-analysis showed that HRQoL returned to baseline or was only slightly reduced on longer term assessments, although HRQoL scores decreased shortly after donation; however, HRQoL levels were comparable to general population norms. On the basis of these results, clinicians can inform potential donors that there is generally no risk involved with the donation. Results of prediction studies indicate that donors with low psychological functioning at baseline are those most at risk of impaired long-term HRQoL.“

Schlussfolgerung der Begutachterin:

Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da alle Screeningschritte und die Datenextraktion durch 1 Autor erfolgten.

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
Die Heterogenität der Studienergebnisse war im Allgemeinen nicht bedeutsam. In Heterogenitätsanalysen wurde kein Einfluss der verschiedenen Operationstechniken (ODN, MIDN, LDN), von verschiedenen Fragebögen zur HRQoL, der Studienqualität und der Korrelation zwischen der Lebensqualität vor und nach Lebendspende festgestellt.						
Wirken 2019 (108) Spende 2011-2015 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Identifizierung der von der Spende beeinflusster Bereiche der Lebensqualität und weiterer psychosozialer Folgen einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere nach dem 1. Screening n=588 (Response: 75 %), davon spendeten 361 (61 %) eine Niere Zeit vom Screening bis zur Spende: 7,0 ± 5,2 Monate Auswertung von Spendern mit vollständigen Daten: n=230 (64 %) Frauen: 59 % Alter: 55,1±10,7 (23-76) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 81 % Empfänger ist Elternteil: 3 % Kind: 20 % Partner: 30 % Geschwister: 18 % entfernte Verwandte: 17 % nicht Verwandte: 3 % anonym: 9 % Krankenhausaufenthalt: 4,6±1,6 (1-14) Tage	Lebendspender vor Spende Allgemeinbevölkerung (Normwert der Lebensqualität 50±10)	Lebensqualität (RAND –SF 36: PCS, MCS, klinische relevante Veränderungen ab Differenz um 5 Punkte) Fatigue (CIS, steigt mit höheren Werten, klinisch relevante Veränderungen ab 0,5 Punkten) Beziehung zwischen Spender und Empfänger aus Sicht des Spenders (VAS) vor der Spende, nach 6 und 12 Monaten Folgen der Spende und Tx für den Spender (PDCS, misst körperliche Folgen, Sorgen, Folgen für den Empfänger und die Beziehung, höhere Werte beschreiben stärkere Folgen)	Körperliche Lebensqualität: Es wurde keine signifikante Veränderung von vor der Spende zum Zeitpunkt nach 12 Monaten festgestellt (p=0,06), die medianen Scores lagen zu allen Zeitpunkten 1 SD oberhalb der Normwerte, die medianen Scores lagen zu allen Zeitpunkten 1 SD oberhalb der Normwerte, aber 7-15 % der Spender wiesen (abh. vom Zeitpunkt) eine klinisch relevante Verschlechterung und 11-15 % eine Verbesserung auf: <ul style="list-style-type: none"> • <u>PCS (allgemein):</u> keine signifikanten Unterschiede • <u>körperliche Funktion:</u> nach 6 Monaten (Abnahme, p< 0,001): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 6 % und 19 % nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede • <u>Rolleneinschränkungen:</u> nach 6 Monaten (p< 0,001, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 5 % und 19 % nach 12 Monaten (p< 0,001, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 4 % und 15 % • <u>Schmerzen:</u> keine signifikanten Unterschiede • <u>Allg. Gesundheitswahrnehmung:</u> nach 6 Monaten (p= 0,001, Zunahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 36 % und 19 % 	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 83 / 17 % Tod des Empfängers: 3 %		6 und 12 Monate nach der Spende Bedauern der Spende (Decision Regret Scale) 12 Monate nach der Spende	nach 12 Monaten (p= 0,002, Zunahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 32 % und 20 % Fatigue: Es wurde eine Zunahme der Fatigue zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate nach der Spende festgestellt, zwischen den Zeitpunkten 6 und 12 Monate nach der Spende trat keine signifikante Verbesserung auf: nach 6 Monaten (p< 0,001, Zunahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 6 % und 11 % nach 12 Monaten (p< 0,001, Zunahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 11 % und 20 % Mentale Lebensqualität: Es wurde eine signifikante Abnahme zum Zeitpunkt nach 6 Monaten und eine anschließende Zunahme zum Zeitpunkt nach 12 Monaten festgestellt, die medianen Scores lagen zu allen Zeitpunkten 1 SD oberhalb der Normwerte, aber 11-27 % der Spender wiesen (abh. vom Zeitpunkt) eine klinisch relevante Verschlechterung und 13-20 % eine Verbesserung auf: • <u>MCS (allgemein):</u> nach 6 Monaten (p= 0,01, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 13 % und 27 % nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede • <u>Emotionales Wohlbefinden:</u> keine signifikanten Veränderungen • <u>Mentale Rolleneinschränkungen:</u>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<p>nach 6 Monaten ($p=0,02$, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 4 % und 10 % nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Energie:</u> nach 6 Monaten ($p<0,001$, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 20 % und 37 % nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede • <u>Soziales Funktionieren:</u> nach 6 Monaten ($p=0,002$, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 14 % und 25 % nach 12 Monaten ($p=0,01$, Abnahme): klinisch relevante Verbesserung / Verschlechterung bei 13 % und 24 % <p>Beziehung zwischen Spender und Empfänger (alle Vergleiche erfolgen zum Zeitpunkt vor der Spende): Verbesserte körperliche Funktion des Empfängers nach 6 und 12 Monaten ($p<0,001$) Verbessertes emotionales Wohlbefinden des Empfängers nach 6 und 12 Monaten ($p<0,001$) Geringere Einschränkungen des Empfängers aufgrund der Nierenerkrankung oder der Tx nach 6 und 12 Monaten ($p<0,001$) keine Veränderungen der Qualität der Spender-Empfänger Beziehung nach 6 und 12 Monaten Abnehmender Einfluss der Nierenerkrankung des Empfängers auf das Leben des Spenders nach 6 und 12 Monaten ($p<0,001$)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<p>Abnehmendes Gefühl der Verantwortung des Spenders für das Wohlbefinden des Empfängers nach 6 und 12 Monaten ($p < 0,001$)</p> <p>Abnehmende Übernahme von Aufgaben des Empfängers durch den Spender, da der Empfänger aufgrund der Nierenerkrankung nicht dazu in der Lage war nach 6 und 12 Monaten ($p < 0,001$)</p> <p>Folgen der Spende und Tx für den Spender (Vergleich 6 vs. 12 Monaten nach der Spende):</p> <p>Abnahme der <u>negativen körperlichen Konsequenzen</u> für den Spender ($p = 0,003$)</p> <p>keine / einige / viele negative Konsequenzen nach 12 Monaten: 57 / 39 / 4 %</p> <p>Keine Veränderung der <u>Sorgen des Spenders</u>, keine / einige / viele Sorgen nach 12 Monaten: 42 / 57 / 1 %</p> <p>Keine Veränderung der <u>positiven Konsequenzen für den Empfänger</u>, keine / einige / viele positive Konsequenzen nach 12 Monaten: 2 / 16 / 82 %</p> <p>Keine Veränderung der <u>negativen Konsequenzen für die Beziehung</u>, keine / einige / viele negative Konsequenzen nach 12 Monaten: 78 / 21 / 1 %</p> <p>Bedauern der Spende:</p> <p>kein Bedauern: 86 %</p> <p>substantielle Gefühle des Bedauerns : 14 %</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, for most donors, the donation procedure has few negative psychosocial consequences. Concerning HRQoL changes, small temporary decreases returned to baseline within 1-year post-donation and scores remained at or above population norms. The clinically relevant and persistent impact of donation on fatigue, which has been previously reported, warrants specific attention. The fact that a small subgroup of donors was found to experience negative HRQoL

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
consequences underlines the relevance for further research into predictors of these outcomes, which would enable improved screening and potential interventions in those at-risk donors.”						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von etablierten Endpunkten zur Lebensqualität und Fatigue und eines neu entwickelten Fragebogens zur Beziehung zwischen Spendern und Empfängern, Vergleich erfolgt zu den Werten vor der Spende bzw. 6 Monate nach der Spende und Normwerten, eine Kontrollgruppe aus Spendern, die nicht spendeten wäre besser geeignet gewesen (227 Spender mit vollständig ausgefülltem Fragebogen spendeten nicht, von denen wurden bei 84 medizinische Gründe für das Zurücktreten von der Spende berichtet), diese Gruppe wäre eine geeignete (wenn auch kleinere Kontrollgruppe).						
abh.: abhängig; BDI: Beck Depression Inventory; CIS: Instrument zur Messung von Fatigue; ERSD: End stage renal disease; ES: Effektschätzer; GHQ-12: General Health Questionnaire-12; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IQR: Interquartilsrange; LDN: Laparoscopic donor nephrectomy; LOT-R: Life Orientation Test-Revised; MCS: mental component summary; MFI-20: Multidimensional Fatigue inventory-20; MID: Minimal clinically important difference; MIDN: Mini-incision donor nephrectomy; MSPSS: Multidimensional Scale of Perceived Social Support; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; ODN: Open donor nephrectomy; PCS: Physical component Scale; PDCS: Percieved Donation Consequences Scale; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; PRIME-MD: Primary Care evaluation of mental disorders; PSS: 4-item Percieved Stress Scale; PTCI-SF: Posttraumatic growth inventory- short form; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; SMD: Standardized Mean difference; STAI-6: 6-item State-Trait Anxiety Inventory; SWLS: Satisfaction with Life Scale; Tx: Transplantation; VAS: Visual Analogue Scale						

Lebendspende der Leber

Die Evidenztabelle (Tabelle 14) beschreibt Ergebnisse zu langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Leber auf der Basis von 1 systematischen Übersicht (Thys 2015) und 5 prospektiven Kohortenstudien (Butt 2017, Butt 2018, Dew 2018, Hesimov 2018, Ladner 2015). Insgesamt 4 Kohortenstudien basieren auf Daten des Adult-to-Adult Living Donor Live Transplantation (A2ALL-2) - Konsortiums (Butt 2017, Butt 2018, Dew 2018, Ladner 2015)

Dabei beziehen sich die Veröffentlichungen von Butt 2017 und 2018 auf die Gruppe der Spender in den Jahren 2011 bis 2014, Dew 2018 auf die Spender der Jahre 2002-2009 und Ladner 2015 auf die Spender der Jahre 1998-2010, so dass Ergebnisse von Spendern zur Lebensqualität sowohl in die Veröffentlichungen von Dew 2018 als auch Ladner 2015 eingehen, während in Butt 2017 und 2018 Ergebnisse für unterschiedliche Endpunkte berichtet werden.

Die systematische Übersicht (Thys 2015) untersucht Lebendspenden der Niere oder Leber für Kinder, während alle prospektiven Kohortenstudien ausschließlich Lebendspenden der Leber untersuchen.

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. In der Übersichtsarbeit von Thys 2015 wird der psychosoziale Einfluss einer Lebendspende auf Spender, Empfänger und die Familienbeziehung beschrieben, extrahiert wurden Ergebnisse zum psychosozialen Einfluss des Spenders (mentale Gesundheitsstörungen, Wohlbefinden, soziales Funktionieren und zum Einfluss auf die Familie (Spender-Empfänger-, Spender-Partner- und Spender-Geschwisterkinder des Empfängers-Beziehung). Während Butt 2017 ausschließlich Ergebnisse zu psychologischen Endpunkten (positive Bewältigung traumatischer Ereignisse und Selbstwahrnehmung des Spenders) berichtet, werden in Butt 2018 Ergebnisse zur körperlichen Symptombelastung (Fatigue, Schmerzen, Symptome), zur Lebensqualität, gesundheitsbedingte Sorgen und Gefühle zur Spende zusammengefasst. Beide Studien befragen die Spender vor der Spende und beschreiben die Veränderung innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Spende. Dew 2018 beschreibt Ergebnisse zur Veränderung der mentalen und körperlichen Gesundheit von Spendern nach der Spende, die Spende erfolgte 3-10 Jahre vor der ersten Befragung, während Ladner 2015 die Veränderung der gesundheitsbedingten Lebensqualität von der Spende bis zu 11 Jahre nach der Spende beschreibt. Eine weitere monozentrische Studie (Hesimov 2018) beschreibt die Veränderung der Lebensqualität des Spenders im 1. Jahr nach der Spende.

Die Vergleiche erfolgten zu Normwerten der Allgemeinbevölkerung (Butt 2017, Dew 2018, Ladner 2015) und dem Zustand vor der Spende (Butt 2017, 2018, Dew 2018, Hesimov 2018, Ladner 2015). In Thys 2015 fehlen diese Angaben.

Tabelle 55: Evidenztable für langfristige Veränderungen nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 5)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
Butt 2017 (A2ALL-2) (109) Spende 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und explorative Untersuchung von Prädiktoren psychologischer Endpunkte nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %	Lebendspender vor Spende Telefoninterviews durch trainierte Interviewer im Monat vor der Spende Normwert der Allgemeinbevölkerung	Psychologische Endpunkte: Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse (PTCI-SF: hohe Werte beschreiben positive Veränderungen nach Spende) Simmons „better person“ Skala (Selbstwahrnehmung als besserer Mensch nach Spende, hohe Werte beschreiben positive Wahrnehmung) Wiederholungsbereitschaft Telefoninterviews durch trainierte Interviewer 3, 6 Monate, 1 und 2 Jahre nach der Spende	Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse: keine Veränderung von 1- 2 Jahre nach Spende (mittlerer Wert der Skala) Simmons „better person“ Skala: keine Veränderung 3 Monate bis 2 Jahre nach Spende (mittlerer Wert der Skala) Wiederholungsbereitschaft: 11 % erklärten zu einem der Zeitpunkte keine Bereitschaft, die Spende zu wiederholen, Rate lag 6 Monaten je Zeitpunkt bei ca. 5 % Schwere Symptome von Angst, Depression und Alkoholmissbrauch: 14,1 % zeigten zu einem der Symptome: 4-9,5 % berichteten je Zeitpunkt mindestens 1 Symptom (n=43), häufigstes Symptom war Alkoholmissbrauch (2-5 %), gefolgt von Angst (2-3 %) und schwerer Depression (0-3 %), 26 Spender entwickelten Symptome diese erst nach der Spende mentale Lebensqualität MCS veränderten sich nicht und lagen 8-10 Punkte über der Allgemeinbevölkerung mit Beeinträchtigungen bei 4,7 % vor der Spende und 5 % 2 Jahre nach der Spende Zustand bei bekanntem Tod des Empfängers (n=27): erhöhtes Risiko keiner weiteren Spendenbereitschaft (RR: 8,0; 95 %-KI: 2,9-22,3;	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					p=0,047), 9 (33 %) hatten zu mindestens einem Zeitpunkt Schuldgefühle, 6 (22 %) fühlten sich jemals verantwortlich	
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our results highlight the need for close psychosocial monitoring for those donors whose recipients died (n=27); some of those donors experienced guilt and concerns about responsibility. Careful screening and targeted, data-driven follow-up hold promise for optimizing psychological outcomes following this procedure for potentially vulnerable donors."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung psychologischer Endpunkte, Vergleich erfolgt zu den Werten vor der Spende, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Butt 2018 (A2ALL-2) (72) Spende 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und explorative Untersuchung von Prädiktoren körperlicher Symptome nach Lebendspende der Leber	Einschluss: <u>Lebendspender</u> der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 %	Lebendspender vor Spende Telefoninterviews durch trainierte Interviewer im Monat vor der Spende	Körperliche Symptombelastung: Fatigue (FACIT-F) Schmerzen: Intensität und Interferenz (BPI) Symptome (möglicherweise assoziiert mit Spende, 10 vordefinierte Symptome) Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) Gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende körperliche Aktivität wie vor der Spende körperliche Erholung Erholungszeit	Auftreten von Symptomen zu einem der 4 Zeitpunkte (3 und 6 Monate, 1 und 2 Jahre nach der Lebendspende) Fatigue: Auftreten klinisch relevanter Fatigue (> 5 Punkte oberhalb des PROMIS-Normwertes von 50) zu mindestens 1 Zeitpunkt: 20,5 % Fatigue nahm von 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach der Spende signifikant ab (p<0,001) mit signifikanten Unterschieden der Zeitpunkte 3 und 6 Monaten im Vergleich zu 2 Jahren nach der Spende, kein Unterschied beim Vergleich 1 und 2 Jahre nach Spende Schmerzen: Auftreten klinisch relevanter Schmerzen (BPI ≥4) zu mindestens 1 Zeitpunkt nach Lebendspende: 21,3 %, Auftreten klinisch relevanter Schmerz-Interferenz (BPI ≥4) zu mindestens 1 Zeitpunkt: 5,3 % Schmerzen nahmen von 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach der Spende signifikant ab (p=0,01) mit signifikanten Unterschieden des Zeitpunktes 3	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		<p>Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 %</p> <p>Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %</p>		<p>körperliche Belastung durch Spende negative Gefühle hinsichtlich der Spende Telefoninterviews durch trainierte Interviewer 3, 6 Monate, 1 und 2 Jahre nach der Spende</p>	<p>Monate im Vergleich zu 2 Jahren nach der Spende, kein Unterschied beim Vergleich 6 Monate und 1 Jahr mit 2 Jahren nach Spende</p> <p>Anzahl körperlicher Symptome nahmen von 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach der Spende signifikant ab ($p < 0,001$) mit signifikanten Unterschieden aller Zeitpunkte im Vergleich zu 2 Jahren nach Spende</p> <p>Lebensqualität: Eingeschränkte körperliche Lebensqualität (PCS) zu mindestens 1 Zeitpunkt: 33,5 %</p> <p>Gesundheitsbedingte Sorgen (Skala 0-4): signifikante Abnahme von 3 Monaten zu 2 Jahren nach der Spende ($p = 0,003$)</p> <p>Unfähigkeit zur körperliche Aktivität wie vor der Spende zu mindestens 1 Zeitpunkt: 60,8 %, Abnahme von 3 Monaten zu 2 Jahren nach der Spende ($p < 0,001$)</p> <p>Keine vollständige körperliche Erholung zu mindestens 1 Zeitpunkt: 40,7 %, Abnahme von 3 Monaten zu 2 Jahren nach der Spende ($p < 0,001$)</p> <p>Langsamere Erholung als erwartet zu mindestens 1 Zeitpunkt: 41,4 %, Abnahme von 3 Monaten zu 2 Jahren nach der Spende ($p = 0,005$)</p> <p>Bestehende spenden-bezogene medizinische Probleme zu mindestens 1 Zeitpunkt: 36,9 %, keine Veränderung von 3 Monaten zu 2 Jahren nach der Spende</p> <p>Spende war körperlich anstrengend zu mindestens 1 Zeitpunkt: 62,4 %, keine</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					Veränderung von 3 Monaten zu 2 Jahren nach der Spende Insgesamt negative Gefühle zur Spende zu mindestens 1 Zeitpunkt: 3,0 %	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Although our data do provide reassurances for living donor liver transplantation (LDLT) candidates, their families, and their health care providers about postdonation fatigue, pain, and other patient-centered physical outcomes, our report also highlights the potential for targeted, longterm follow-up of donors to help optimize these outcomes. Although it may not be the case that all LLDs and their families require longterm follow-up and education, our data suggest that we can identify donors at risk for physical symptoms that may benefit from more active surveillance and intervention. Some of this targeted follow-up may be symptom specific, but there may also be promise in addressing predonation factors that may influence patients' postdonation physical symptoms. There may also be value in adapting symptom control interventions used in other populations for use among LLDs. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von Endpunkten zur körperlichen Symptombelastung, Vergleich erfolgt zu den Werten vor der Spende, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Dew 2018 (A2ALL) (110) Spende 2002-2009 USA Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Prävalenz, deskriptiver Charakteristika und explorative Untersuchung von Prädiktoren der langfristigen mentalen und körperlichen Gesundheit nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender 3-10 Jahre nach Spende der Leber, ≥ 18 Jahre, englischsprachig Response: 66 %, mit besserer Nachbeobachtung bei höherer Bildung (vollständige Nachbeobachtung bei 82 % n=517 Alter zur Spende: 19-61 Jahre mit Gleichverteilung über 10-Jahresdekaden Zeit nach Spende: 5,8±1,9 (3-10) Jahre Frauen: 53,2 % Verheiratet / Lebensgemeinschaft: 70,5 %	Zeitverlauf (1. Befragung, nach 1 und 2 Jahren) Normwerte der gesunden Allgemeinbevölkerung	derzeitige mentale Gesundheit und MSC des SF-36 (psychiatrische Störungen einschließlich Major Depression, nicht-panische Angststörungen, Schwere depressiver Symptome und allgemeine mentale HRQoL) gemessen mit PRIME-MD-PHQ derzeitige körperliche Gesundheit (Fatigue, Schweregrad von	Prävalenz war für die mentale und körperliche Gesundheit in der Regel stabil (Start /nach 1 / nach 2 Jahren), p-Wert für Veränderung über die Zeit, *beschreibt signifikante Unterschiede zur Allgemeinbevölkerung Mentale Gesundheit: schwerwiegende Depression: 3,2 / 1,8 / 1,4 % (p=0,183), Allgemeinbevölkerung: 3,0 %, Auftreten bei > 1 Befragung: 7,1 % Angststörungen: 4,9* / 2,0 / 2,6 % (p=0,035), Allgemeinbevölkerung: 1,7 %, Auftreten bei > 1 Befragung: 15,4 % Abnahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Depressions- und Angststörungen mit der Zeit: nach 1 Jahr vs. 1. Befragung: OR 0,47; 95 %-KI: 0,25-0,85 (p=0,010) nach 2 Jahren vs. 1. Befragung: OR 0,56; 95 %-KI: 0,33-0,95 (p=0,026)	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Übertragbarkeit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		<p>Beziehung zum Organempfänger, Spender ist:</p> <p>Elternteil: 3,7 %</p> <p>Erwachsenes Kind: 31,3 %</p> <p>Geschwister: 23,4 %</p> <p>Ehepartner: 7,7 %</p> <p>anderer biologischer Verwandter: 6,2 %</p> <p>Kein biologischer Verwandter: 10,8 %</p> <p>kein Verwandter: 16,8 %</p> <p>BMI:</p> <p>17,9-24,9: 39,5 %</p> <p>25-29,9: 39,9 %</p> <p>30-42,6: 20,5 %</p> <p>Länge des Krankenhausaufenthaltes nach Spende: 6,7±2,2 Tage</p> <p>Komplikationen im ersten Jahr nach der Spende:</p> <p>keine: 71,3 %</p> <p>Grad 1/2/3: 8,9 / 19,2 / 0,5 %</p> <p>Klinikeinweisung im 1. Jahr nach der Spende: 2,2 %</p> <p>Vitalstatus des Empfängers (verstorben): 17,6 %</p>		<p>Schmerzen, Auftreten von Schmerzen bei täglichen Aktivitäten, allgemeine körperliche HRQoL gemessen mit FACIT-Fatigue, BPI und PCS des SF-36, NRS</p> <p>Erfassung über computerassistierte Telefoninterviews</p> <p>Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre</p>	<p>Alkoholmissbrauch: 5,6* / 3,8 / 6,1* % (p=0,24), Allgemeinbevölkerung: 2,9 %, Auftreten bei > 1 Befragung: 22,8%</p> <p>Auftreten von 1 der 3 Störungen: 11,5 / 6,2 / 8,7 % (p=0,019), Auftreten bei > 1 Befragung: 22,9 %</p> <p>Schweregrad der Depression:</p> <p>keine (PHQ-9: 0-4): 79,2 / 81,3 / 80,4 % (p=0,708), Allgemeinbevölkerung: 81,5 %</p> <p>mild (PHQ-9: 5-9): 13,0 / 11,1 / 13,7 % (p=0,228), Allgemeinbevölkerung: 12,7 %</p> <p>moderat (PHQ-9: 10-14): 5,6 / 6,0 / 4,5 (p=0,49), Allgemeinbevölkerung: 3,9 %</p> <p>moderat schwer (PHQ-9: 15-19): 1,7 / 1,6 / 0,9, Allgemeinbevölkerung: 1,3 %</p> <p>schwer (PHQ-9: 20-27): 0,4 / 0,0 / 0,5, Allgemeinbevölkerung: 0,6 %</p> <p>Auftreten von Symptomen (PHQ>4) bei > 1 Befragung: 49,4 %</p> <p>schlechte SF-36, MCS: 15,9 / 13,3 / 15,6 (p=0,49), Auftreten bei > 1 Befragung: 40,2 %</p> <p>Körperliche Gesundheit:</p> <p>Schwere der Fatigue: 44,4*±8,2 / 44,4*±8,9 / 44,5*±8,5 (p=0,994), Allgemeinbevölkerung: 40,4</p> <p>Klinisch relevante Fatigue: 11,4*/12,4* / 12,8* (p=0,778), Allgemeinbevölkerung: 22,1 %, Auftreten bei > 1 Befragung: 44,1%</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		<p>Tod des Empfängers nach der Spende: 2,5±2,3 Jahre</p> <p>Tod des Empfängers vor erster Befragung des Spenders: 3,8±2,1 Jahre</p> <p>Posttraumatic Growth Inventory (0=low, 50=high): 25,8 ± 13,4</p> <p>Better Person Scale (0=low, 10=high): 5,1±2,5</p> <p>Gesundheitsbezogene Bedenken und Sorgen zur Spende: 47,8 %</p> <p>Offene Spender-bezogene finanzielle Belastung: 60,5 %</p> <p>Spendenbezogene Kosten waren eine Belastung: 15,1 %</p>			<p>Klinisch relevante Schmerzen: 14,3*/12,9 / 14,2 (p=0,824), Allgemeinbevölkerung: 10,9 %, Auftreten bei > 1 Befragung: 32,6 %</p> <p>Klinisch relevante Schmerzinterferenz: 5,4/5,8 / 6,1 (p=0,806), Auftreten bei > 1 Befragung: 35,8 %</p> <p>schlechte SF-36, PCS: 8,1 / 11,1 / 10,6 (p=0,23), Auftreten bei > 1 Befragung: 42,4 %</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Our study serves to heighten awareness that, while most donors may not experience difficulties in the mental and physical health areas we examined, a subset of donors are at risk for such problems. Among these problems, anxiety and alcohol use may warrant more attention in both research and clinical surveillance efforts. Robust risk factors for our outcomes appear relatively straightforward to assess and, therefore, may be important for transplant programs to consider to identify at-risk donors. Some factors, such as predonation obesity and postdonation burdensome financial costs, are well-recognized as important (but challenging) targets for intervention in their own right. If they can be ameliorated, risk for long-term mental and physical health problems may be lessened. This remains an important issue for future research, given that our study was observational and did not establish cause-effect relationships. Nevertheless, our findings suggest that the monitoring of donor well-being beyond the first few years postdonation should include patient-reported mental and physical health outcomes, and may be most efficiently performed by targeting surveillance efforts to donors at highest risk for such difficulties.”

Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung der Endpunkte mit großen Abstand zur Spende, Vergleich erfolgte zur gesunden Allgemeinbevölkerung der USA (ohne selbstberichtete chronische Erkrankungen, vergleichbar für Alter, Bildung und BMI), die sich von Spendern unterscheiden können, fehlende Informationen zu Gesundheitsproblemen der Spender vor der Lebendspende, alle gegebenen Informationen beziehen sich auf erste Befragung 3-

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
10 Jahre nach der Spende, weitere Lebensereignisse zwischen Spende und erster Befragung können die erfassten Endpunkte beeinflussen (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (16,8 %) und des hohen Bildungsstandes geprüft werden.						
Hesimov 2018 (111) Spende 01/2014- 01/2017 Türkei	Prospektive Kohortenstudie Beschreibung der Veränderung der Lebensqualität nach Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor oder nach Spende n=58 (Response: 80,6 %), vollständige Antworten von n=55 (94,8 %) Spendern Frauen: 38 % Zum Zeitpunkt der Spende: Alter: 32,0 (19-51) Jahre BMI: 24,9 (19,8-32,2) Empfänger ist Kind: 44 % Elternteil: 5 % Geschwister: 20 % Ehepartner: 16 % anderer biologisch Verwandter: 12 % nicht- Verwandter: 2 % 1-Jahres-Überleben der Empfänger: 83,6 %	Lebendspender vor Spende	Lebensqualität PCS: allgemeine körperliche Gesundheit (SF-GH), körperliche Funktion (SF-PF), körperliche Rolle (SF-RP), Schmerzen (SF-BP) MCS: emotionale Rolle (SF-RE), Vitalität (SF-VT), mentale Gesundheit (SF-MH), soziale Funktion (SF-SF) vor Spende und nach 3,6 und 12 Monaten Wiederholungsbereitschaft zur Spende Befragung per Telefon oder in persönlichen Interviews	PCS: Signifikante Abnahme der Subscalen zum 3. postoperativen Monat bei Rückgang zum Ausgangswert zum 6. Monat <ul style="list-style-type: none">Schmerzen waren zum 6. Monat deutlich stärker als vor der Spende:SF-BP vor Spende: 94,2±15,4 vs. nach 6 Monaten: 82,8±17,1 (p=0,003), kein Unterschied zwischen vor der Spende und nach 12 MonatenSignifikante Abnahme des PCS:SF-PCS vor Spende: 57,9±6,2 vs. nach 6 Monaten: 51,9±7,6 (p=0,001), kein Unterschied zwischen vor der Spende und nach 12 Monaten MCS: Keine zeitlichen Veränderungen oder ausschließlich Abnahmen zum 3. postoperativen Monat (SF-SF und MH) bei Rückgang zum Ausgangswert zum 6. Monat Wiederholungsbereitschaft zur Spende: war mit Ausnahme des nicht-verwandten Spenders bei allen Spendern gegeben	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The Quality of life is not permanently affected by donation. There are well-defined changes in the physical aspects of QoL which all seem to recover within one year. Donors should be informed of potentials temporary changes to QoL prior to the operation, in addition to complications. Multicenter prospective studies with large samples are needed to analyse subgroups that use not only generic items but also well-established, disease-specific norms."						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische kleine prospektive Kohortenstudie auf der Basis von 55 Spendern mit standardisierter mehrfacher Erfassung der Endpunkte innerhalb eines Jahres nach der Spende, es erfolgten ausschließlich univariate Vergleich zum Zustand vor der Spende, Abwertung erfolgte aufgrund geringer Präzision und Studienlimitationen aufgrund fehlender Adjustierung.						
Ladner 2015 (A2ALL-2) (112)Spende 1998-2010 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Deskriptive Beschreibung der kurz- und langfristigen Lebensqualität nach Lebenspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor oder nach Spende n=374 (Response: 81,6 %) Frauen: 53,5 % Zum Zeitpunkt der Spende: Alter: 38,0±10,2 (18,2-62,7) Jahre BMI: 26,2±4,0 (16-42) Empfänger ist Biologisch Verwandter: 62,3 % Partner: 11,8 % nicht-biologisch Verwandter: 25,9 % Spender ist Raucher: 9,9 % Vorgeschichte Depression: 7,8 % Schmerzmittelgebrauch: 18,7 % Organausfall: 29,1 % Tod des Empfängers: 21,9 %	Lebendspender vor Spende Normwert der Allgemein- bevölkerung Telefoninterviews durch trainierte Interviewer im Monat vor der Spende für die Jahre 2011-2013	Gesundheitsbedingte Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) schlechte HRQoL (<0,5 SD unter dem alters- und geschlechtsspezi- fischem Normwert der HRQoL) Nachbeobachtungs- zeit bis zu 11 Jahre (2004-2013)	PCS: Mittelwert lag zu jedem Messzeitpunkt über dem Normwert der Allgemeinbevölkerung (Wertebereich 50,9-56,9) Vor der Spende: 56,9±4,5 (Wertebereich 37,2-64,5), 5,3 % hatten schlechte HRQoL 1 Jahr nach der Spende: 6 % hatten schlechte HRQoL (signifikante Verbesserung im Vergleich zu 3 Monate nach der Spende) HRQoL verschlechterte sich mit zunehmendem Abstand zur Spende (OR: 1,14; 95 %-KI: 1,05-1,23 je Jahr; p=0,001) MCS: Mittelwert lag zu jedem Messzeitpunkt über dem Normwert der Allgemeinbevölkerung (Wertebereich 51,7-54,5) Vor der Spende: 54,3±5,3 (Wertebereich 39,8-64,5) ohne signifikante Veränderung über die Zeit	2- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, this investigation provides supportive data that HRQOL for living liver donors is generally good in the short-term and remains so in the long-term. Certain groups of donors, such as Hispanic donors, those with low educational attainment, and those whose recipients die, are at increased risk for poor perceived well-being and may benefit from additional or tailored support. This information will be valuable for counselling potential donors and for providing optimal care for those who proceed with donation."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von Endpunkten der Lebensqualität über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 11 Jahren, teilweise fehlende Angaben zur Lebensqualität vor der Spende aus ersten Jahren (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-biologisch verwandter Spender (25,9 %) geprüft werden; Daten der A2All-Studie zur Lebensqualität wurden für einige Patienten mehrfach ausgewertet, es wurden keine Effektschätzer berechnet</p>						
<p>Thys 2015 (106) Suche bis 04/2014</p>	<p>Systematische Übersicht</p> <p>Psychosozialer Einfluss von Lebendspenden der Niere oder der Leber für Kinder auf Empfänger, Spender und Familienbeziehungen</p>	<p><u>Einschluss:</u> Studien nach peer-Review mit qualitativer und quantitativer Methodik zur Untersuchung des psychosozialen Einflusses einer Lebendspende der Niere oder Leber für ein Kind (≤ 18 Jahre zur Zeit der Tx), Spender musste genetisch oder emotional mit dem Kind verbunden sein, Veröffentlichung in 6 europäischen Sprachen</p> <p>N=23 Studien (10 zu Nieren-Tx, 11 zu Leber-Tx, 2 zu Nieren- oder Leber-Tx)</p> <p>Studienteilnehmer waren nur Spender (N=8), nur Empfänger (N=8), Spender und ein weiteres Elternteil (N=4), Spender, Empfänger und weiteres Elternteil (N=1)</p> <p>N=11 quantitative Studien</p>	<p>keine Angaben</p>	<p>Psychosozialer Einfluss auf Spender, Empfänger* und Familienbeziehung</p> <p>Nachbeobachtungszeit: <1 Jahr (N=1), 1-5 Jahre (N=7), 6-10 Jahre (N=7), > 10 Jahre (N=3), k.A. (N=5)</p> <p>*nicht extrahiert</p>	<p>Psychosozialer Einfluss auf Spender:</p> <p>Mentale Gesundheitsstörungen (N=4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seltene Diagnose im 1. Jahr nach Spende (0-1 %) sogar bei Vorgeschichte psychologischer Probleme • ABER: 12,5 % der Spender erhielten eine Diagnose von schlechter Stimmung (lower mood), 6,3 % einer schweren (major) Depression, 6,3 % einer Angststörung, aber ohne berichtete Diagnosekriterien (N=1) • 26 % der Spender berichten psychosomatische oder psychiatrische Symptome nach der Spende <p>Emotionales und behavioural Wohlbefinden (N=11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte psychologische Folgen (N=3): 1 Drittel der Spender fühlte sich zufriedener (N=1), alle Spender hatten ein besseres Selbstgefühl (N=1), verbessertes Mitgefühl (N=1) • Meiste Spender (69-90 %) bewerteten den emotionalen Einfluss mit gering (N=2) bei 	<p>2</p> <p>Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Inkonsistenz der Ergebnisse</p>

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
		<p>Empfänger waren Kinder (N=4), Jugendliche (ab 12 Jahren) (N=2), Kinder und Jugendliche (N=7), k.A. (N=10)</p> <p>Studienqualität wurde auf einer Skala von 0 bis 1 bewertet, höhere Scores = höhere Qualität): 0,13-1,0, Mittel: 0,64</p>			<p>höherer emotionaler Lebensqualität im Vergleich zu Normwerten (N=2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ABER</u>: 70 % der Spender erlebten eine emotionale Belastung nach Tx, mehrere Spender erlebten mehr postoperative Schmerzen als erwartet (N=7) oder eine lange Zeit, den Krisenmodus zu überwinden (N=1) • <u>ABER</u>: nur eine Minderheit bereute ihre Entscheidung (N=3), alle Spender würden bei Notwendigkeit erneut spenden (N=3), 63 % der Spender würden eine Nicht-Lebendspende bevorzugen (N=1) <p>Soziales Funktionieren (N=5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Bewusstseins, wie Gemeinschaften (Kliniken, Wohngruppen, Arbeitsplatz, Freundschaften) funktionieren sollten mit Dankbarkeit für Unterstützung und Wunsch, diese zurückzugeben (N=1), • <u>ABER</u>: Spender beklagten fehlende Unterstützung (N=3) und fühlten sich vom Personal nicht als Patienten ernst genommen (N=2) <p>Psychosozialer Einfluss auf Familien:</p> <p>Spender-Empfänger-Beziehung (N=13): Beeinflussung erfolgte auf 5 verschiedene Art und Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Beziehung wurde von Spendern (N=9), Empfängern (N=5) und dem anderen Elternteil (N=2) berichtet 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> • Spende erzeugte ein Gefühl von Dankbarkeit beim Empfänger gegenüber dem Spender mit positiven Aspekten (N=2), aber auch Schwierigkeiten des Empfängers, unabhängig von den Eltern zu werden, dem Gefühl der Schuld, „overprotection“) der Eltern (N=3) • Spende verursacht neue Erwartungen des Spenders in den Lebensstil des Empfängers (N=1) • Beziehung entwickelt sich negativ, da das Kind nicht als Besitzer des gespendeten Organs angesehen wird (2 Fälle in 2 Studien) oder Empfänger beschreibt sich als Kunde, der dankbar für das Vertrauen des Spenders ist (N=1) • Phantasien über den Spendern spielen im Coping-Prozess, vor allem des jüngeren Kindes eine große Rolle (N=3) <p>Beziehung zwischen Spender und Partner (N=6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viele Partner berichten eine Verbesserung der Beziehung (N=3) • <u>ABER</u>: es wurden auch Eheprobleme nach der Spende berichtet (N=5), da sich der nicht-spendende Elternteil in seiner Rolle als Pfleger nicht ausreichend gewürdigt sah (N=1) oder die Transition zum normalen Leben schwerfiel (N=1) <p>Beziehung zwischen Spender und Geschwisterkindern (N=5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung der Beziehung (N=2) 	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Kontrollgruppe	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenz-grad (OCEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Effekte folgen aus der langen Konzentration der Eltern auf das Empfängerkind (N=1), 1 Studie berichtete weniger Vertrauen der Eltern in ihre Fähigkeiten bei vorhandenen Geschwistern (N=1), in 1 Studie hatten 90 % der Geschwister nicht-spezifizierte psychologische Probleme. 	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „The findings of our systematic review may assist transplant professionals in supporting the adjustment process of families experiencing living-donor kidney and liver transplantation and to identify or anticipate potential adverse psychosocial effects in donors or recipients. Transplant professionals should be aware that psychosocial outcomes of donors and recipients cannot be seen in isolation from how transplantation affects relationships within the family, for instance by raising mutual feelings of reciprocity in donors and recipients. This awareness is particularly important, given that some families tend to maintain a ‘pact of silence’ about these relational aspects to protect the recipient from potential negative feelings toward the donor, like guilt or indebtedness. We believe there is a vital role for transplant professionals in detecting and abolishing these mechanisms of silence by encouraging donors and recipients to openly discuss family aspects with each other and with the healthcare team.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden sowohl qualitative als auch quantitative Analysen eingeschlossen, dabei fehlen Angaben sowohl zur prospektiven bzw. retrospektiven Durchführung der Studien als auch zum Vorhandensein von Kontrollgruppen. Die Nachbeobachtungszeit lag nur in 1 Studie unter 1 Jahr, bei retrospektiven Studien besteht die Gefahr des Recall (Erinnerungs)-Bias. Die systematische Übersichtsarbeit wird insgesamt als exploratorische Arbeit angesehen, ist insgesamt von guter Qualität, eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse war nicht geplant. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen aufgrund der beschriebenen Qualität der eingeschlossenen Studien und der Inkonsistenz der Ergebnisse. Die Ergebnisse zum Spender basieren zum größten Teilen auf Studien nach Lebertransplantation.</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory; BMI: Body-Mass-Index; BPI: Brief Pain Inventory; ES: Effektschätzer; FACIT-Fatigue: Fatigue Scale from Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDN: Laparoscopic donor nephrectomy; MCS: mental component summary; MIDN: Mini-incision donor nephrectomy; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; NRS: numeric rating scale; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; ODN: Open donor nephrectomy; PCS: Physical component summary; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; PRIME-MD: Primary Care evaluation of mental disorders; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PTCI-SF: Posttraumatic growth inventory- short form; SD: Standardabweichung; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; Tx: Transplantation</p>						

Schlüsselfrage 6: Welche Risikofaktoren existieren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten bei Lebendspendern?

Lebendspende der Niere

Soziodemographische Risikofaktoren

Die Evidenztabelle in Tabelle 17 beschreibt Ergebnisse zu soziodemographischen Risikofaktoren von langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Niere auf der Basis von 2 systematischen Übersichten (Slinin 2016, Wirken 2015) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Maple 2017, Timmerman 2016a, Wirken 2019). Die prospektiven Kohortenstudien wurden nach Abschluss der Suche in Wirken 2015 im Jahr 2014 publiziert.

Mit Ausnahme der Übersichtsarbeit von Slinin 2016 wurden die soziodemographischen Risikofaktoren für Organspender/innen explorativ untersucht, d.h. es werden ausschließlich Ergebnisse für signifikante Einflussfaktoren berichtet. In Slinin werden Ergebnisse zu den Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Ethnie und Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger beschrieben. Dazu kommen explorative Ergebnisse zum Geschlecht (Maple 2017, Wirken 2015, Wirken 2019), Alter (Timmerman 2016a, Wirken 2015, 2019), Arbeitslosigkeit und die Religiosität des Spenders (Timmerman 2016a).

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Die systematische Übersicht von Slinin 2016 beschreibt langfristige Auswirkungen auf psychosoziale Endpunkte und berichtet Ergebnisse zur gesundheitsbedingten Lebensqualität, Zweifel zur Spende und Depression bei einer medianen Nachbeobachtungszeit über 5 Jahren. Wirken 2015 beschreibt die Assoziation der untersuchten Risikofaktoren mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und konnte Studien mit Nachbeobachtungszeiten bis zu 6 Jahren identifizieren.

Im Gegensatz dazu beträgt die Nachbeobachtungszeit in den 3 prospektiven Kohortenstudien ca. 1 Jahr. Alle 3 Kohortenstudien erfassten die Risikofaktoren bei Screeninguntersuchungen vor der Lebendspende. Als Endpunkte wurden neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitere Endpunkte zur mentalen Gesundheit (Timmerman 2016a) und Fatigue (Wirken 2019) berichtet.

Die Qualität der Evidenz wurde für die Ergebnisse der systematischen Übersichten mit dem Level 2 und für die weiteren Endpunkte mit 3 bewertet. Die Abwertungen basieren vorrangig auf der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren.

Tabelle 56: Evidenztabelle für soziodemographische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Maple 2017 (104) 08/2012-08/2013 UK	Prospektive Kohortenstudie Quantifizierung des psychosozialen Einflusses einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei Klinikbesuch 2-4 Wochen vor der Spende n=100 (Response: 87 %), davon spendeten 93 eine Niere Frauen: 45 % Alter: 45±13 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 70 % Komorbiditäten: 63 % Behandelte bestehende oder frühere mentale Erkrankung: 27 % (Depression / Suizidversuch: n=22, Ängste: n=8, Stresstörungen: n=1, Einnahme von Antidepressiva: 6% Raucher: 13 % BMI: 26,1±4,0 Empfänger ist Elternteil: 38 % Kind: 38 % Partner: 21 % Geschwister: 11 % entfernte Verwandte: 13 %	Geschlecht	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12) Antwort von n=77 Spendern zu 3 Zeitpunkten Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Zeitliche Veränderungen des SF-12 sind unabhängig vom Geschlecht.	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Freunde: 6 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study provides a thorough assessment of psychosocial outcomes in living kidney donors over the first year after living donation. It has demonstrated that although donors feel positively about LKD, this does not translate into a demonstrable improvement in validated psychosocial questionnaire scores. Whilst there was no improvement in psychosocial questionnaire scores to demonstrate benefit, there was also no evidence of harm. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung eines weiten Bereichs validierter psychosozialer Endpunkte, explorative Untersuchung mehrerer Risikofaktoren (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)</p>						
Slinin 2016 (105) Suche bis 09/2014	Systematische Übersicht Inzidenz langfristiger Gesundheitsprobleme, Einfluss von soziodemographischen und	<u>Einschluss:</u> Systematische Übersichten, RCT und Kohortenstudien mit n ≥ 100 und medianer Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre und adäquater Vergleichsgruppe zur Lebendspende der Niere, englischsprachige Veröffentlichung, Suche in 4 Datenbanken	Alter (N=5) Geschlecht (N=3) Ethnie (N=2) Verwandschaftsgrad (N=4)	Langfristig gemessene Endpunkte (Mortalität*, kardiovaskuläre Endpunkte*, ESRD*, psychosoziale Endpunkte, Nierenfunktion*, Proteinuria*,	Alter (Nachbeobachtungszeit mediane 5,5-17 Jahre): Ältere Spender zeigten seltener Zweifel über ihre Spende in der Nachbeobachtungszeit Ältere Spender wiesen häufiger eine Depression auf Es konnten keine Unterschiede in der mentalen Lebensqualität (MSC) nachgewiesen werden	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlenden präzisen Ergebnissen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	somatischen Risikofaktoren	N=5 Systematische Übersichten und N=41 Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zu langfristigen Endpunkten		<p>Bluthochdruck*, Diabetes*)</p> <p>psychosoziale Endpunkte: gesundheitsbedingt e Lebensqualität Zweifel über Spende Depression</p> <p>mediane Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre</p> <p>*Ergebnisse wurden nicht extrahiert</p>	<p>Geschlecht (Nachbeobachtungszeit 5-12,6 Jahre): Frauen empfanden die Spende häufiger als aufreibend Frauen entwickelten häufiger eine Depression Frauen und Männer zeigten mit vergleichbarer Häufigkeit Zweifel nach der Spende</p> <p>Ethnie (Nachbeobachtungszeit 7,7-17,6 Jahre): Alle Studien berichten einen schlechteren sozialen Zustand für Afroamerikaner und eine schlechtere Gesundheit im Vergleich zu Weißen Weiße entwickelten häufiger eine Depression</p> <p>Verwandtschaftsgrad (Nachbeobachtungszeit 5-17 Jahre): Erstgradig verwandte Spender zeigten seltener Einschränkungen der körperlichen Lebensqualität im Vergleich zu anderen Spendern Erstgradig verwandte Spender bedauerten seltener die Spende und zeigten seltener Zweifel Es konnte kein Unterschied in der Entwicklung von Depressionen in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad zwischen</p>	GRADE-Bewertung der Autoren: niedrig bis sehr niedrig

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
					Spendern und Empfängern festgestellt werden.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ However, until then, we conclude that very low to moderate quality evidence suggests that living kidney donation may be associated with a small absolute increase in risk of ESRD (end-stage renal disease), hypertension, and pregnancy complications such as preeclampsia and gestational hypertension.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse einer Evidenzrecherche zum Thema Lebendspende in einer systematischen Übersichtsarbeit guter Qualität berichtet, in welcher die vorhandene Evidenz zusammengestellt wurde. Die Auswertung der soziodemographischen Subgruppen Alter, Ethnie und Geschlecht erfolgte geplant. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen bei unklarer Indirektheit und Präzision (keine Angabe von Effekten) abgewertet.</p>						
Timmerman 2016a (113) 07/2011-09/2012 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Beeinflussen psychosoziale Faktoren die mentale Gesundheit nach Lebendspende der Niere?	Einschluss: Erwachsene, in den NL lebende Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei medizinischer Scening-Untersuchung vor der Spende n=151 (Response: 87 %), davon Drop-out während der Studie: 9 % Spende erfolgte mediane 2,5 (0,1-21,7) Monate nach der Baseline-Befragung Frauen: 53 % Alter: 55 (20-83) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 66 % Herkunftsland (NL): 87 % Empfänger ist	sozio-demographische Charakteristika Beziehung zum Empfänger* Es erfolgte eine Adjustierung für diese soziodemographische Konfounder	Mentale Gesundheit: Auftreten Psychologischer Symptome (BSI) Negative Gefühle (PANAS) Wohlbefinden (MHC-SF) Nachbeobachtungszeit: mediane 15 (11,7-29,2) Monate	Mentale Gesundheit: Psychologische Symptome (BSI, Wertebereich 0-4) nahmen über die Zeit zu (p=0,004): Baseline 0,19±0,24, nach 1 Jahr: 0,28±0,38 Stärkere Symptome bei jüngeren Spendern (r: -0,017; 95 %-KI: -0,031; -0,003; p=0,002) Negative Gefühle (PANAS-NA, Wertebereich 1-5) nahmen über die Zeit zu (p=0,009): Baseline 1,30±0,39, nach 1 Jahr: 1,35±0,52 Verstärkte negative Gefühle traten auf bei	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Partner: 34 % Kind: 13 % Elternteil: 8 % Geschwister: 18 % andere spezifische Personen: 17 % nicht spezifisch: 1 % Zusammenleben von Spender und Empfänger: 42 % Vorgeschichte psychologischer Probleme: 34 %			jüngeren Spendern (r: -0,014; 95 %-KI: -0,026; -0,0013; p=0,004) Positive Gefühle (PANAS, Wertebereich 1-5) ohne relevante zeitliche Veränderungen: Baseline 2,94±0,76, nach 1 Jahr: 2,81±0,77 Geringere positive Gefühle traten auf bei Arbeitslosigkeit (r: -0,369; 95 %-KI: -0,647; 0,09; p=0,001) Wohlbefinden (MHC-SF, 0-5) ohne relevante zeitliche Veränderungen: Baseline 3,09±1,03, nach 1 Jahr: 2,93±1,04 Geringeres Wohlbefinden trat auf bei Fehlender religiöser Bindung (r: 0,365; 95 %-KI: 0,011; 0,719; p=0,008)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To summarize, we recommend that potential donors should not be rejected for donation based on the psychological factors measured in this study. We do recommend that professionals offer additional psychological support to certain donors according to a risk profile that consists of unchangeable and changeable factors. The unchangeable factors are a younger age, no religious affiliation, no partner, unemployment, and a history of psychological problems. Indicators that are modifiable by psychological interventions are expectations of negative health consequences/interpersonal benefit, an avoidant coping style, lack of social support, and appraisals of the donation process as an unmanageable and/or negative event. Professionals should assess these indicators and examine the need for extra psychological support in the case of one or more indicators. Future research is needed on 'how' these factors should be measured effectively and what appropriate cut-off values are for each factor as well as on which interventions might effectively promote mental health among living donors."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie, in welcher die berichteten soziodemographischen Charakteristika als Konfounder untersucht wurden, es werden ausschließlich die Ergebnisse für signifikante Konfounder berichtet (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Wirken 2015 (107) Suche 1990-02 / 2014	Systematische Übersicht Untersuchung des Verlaufs und der Prädiktoren für Lebensqualität bei Lebendspendern vor und nach Tx der Niere	<u>Einschluss:</u> Prospektive, in englischsprachigen, peer-reviewten Zeitschriften veröffentlichte Studien zum Verlauf der HRQoL vor und nach Lebendspende der Niere, Messung von HRQoL mit validierten Messinstrumenten Suche in 3 Datenbanken N=9 Studien untersuchten Risikofaktoren, veröffentlicht 2002-2014, n=3201 Lebendspender einer Niere mediane Anzahl: 97 (14-501) Alter: 47,4 (18-94) Jahre Frauen: 60 % (43-100 %) Response: 89 % (37-100 %) Drop-out: 20 % (0-81 %) Geringes Verzerrungsrisiko (Attrition bias): 47 % Weiteres geringes Verzerrungsrisiko: 70 %	Alter Geschlecht N ≤ 5 für alle untersuchten Risikofaktoren	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nachbeobachtungszeit: nicht spezifiziert in 16 Studien, 1 Monat -6 Jahre nach Lebendspende, ≥ 6 Monate in 24 Studien	Physische Komponente der HRQoL (körperlicher Zustand) unabhängig vom Alter (N=2) Mentale Komponente der HRQoL (Psychologischer Zustand) unabhängig vom Familienstand (N=2) Inkonsistente Ergebnisse für geringeres Alter (Zusammenhang in 1 von 5 Studien) und weibliches Geschlecht (Zusammenhang in 1 von 4 Studien)	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Genauigkeit

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ From the limited and inconclusive results on prospective predictors of long-term HRQoL, no firm conclusions can be drawn, but the most consistent evidence points to low psychological functioning as a predictor for impaired long-term HRQoL and underscores the relevance of screening of psychological functioning and psychiatric history. Consequently, additional counseling might be beneficial for donors with HRQoL scores that differ from general population norms in terms of clinically relevant differences; however this systematic review clearly indicates that more prospective research in sufficiently sized samples is required to identify relevant HRQoL risk factors at an early stage that may be used to develop and offer interventions to prevent longer term HRQoL problems in living kidney donors..“

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da alle Screeningschritte und die Datenextraktion durch 1 Autor erfolgten. Alle Zusammenhänge basieren auf Ergebnissen einzelner prospektiver Kohortenstudien mit z.T. geringer Fallzahl, daher Abwertung aufgrund fehlender Genauigkeit.</p>						
Wirken 2019 (108) Spende 2011-2015 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Identifizierung der von der Spende beeinflusster Bereiche der Lebensqualität und weiterer psychosozialer Folgen einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere nach dem 1. Screening n=588 (Response: 75 %), davon spendeten 361 (61 %) eine Niere Zeit vom Screening bis zur Spende: 7,0 ± 5,2 Monate Auswertung von Spendern mit vollständigen Daten: n=230 (64 %) Frauen: 59 % Alter: 55,1±10,7 (23-76) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 81 % Empfänger ist Elternteil: 3 % Kind: 20 % Partner: 30 % Geschwister: 18 % entfernte Verwandte: 17 % nicht Verwandte: 3 % anonym: 9 % Krankenhausaufenthalt: 4,6±1,6 (1-14) Tage	Demographische Charakteristika des Spenders	Fatigue (CIS, steigt mit höheren Werten, klinisch relevante Veränderungen ab 0,5 Punkten) Nachbeobachtungszeit: 12 Monate nach der Spende	Fatigue: In adjustierten Analysen konnte ein Einfluss der folgenden Prädiktoren nachgewiesen werden: Signifikante <u>Prädiktoren für eine Fatigue 6 Monate nach der Spende</u> waren: ein jüngeres Alter (r: -0,21, p = 0,004) Für alle weiteren untersuchten Risikofaktoren konnte kein Einfluss auf die Fatigue nachgewiesen werden.	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 83 / 17 % Tod des Empfängers: 3 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, for most donors, the donation procedure has few negative psychosocial consequences. Concerning HRQoL changes, small temporary decreases returned to baseline within 1-year post-donation and scores remained at or above population norms. The clinically relevant and persistent impact of donation on fatigue, which has been previously reported, warrants specific attention. The fact that a small subgroup of donors was found to experience negative HRQoL consequences underlines the relevance for further research into predictors of these outcomes, which would enable improved screening and potential interventions in those at-risk donors.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von etablierten Endpunkten zur Lebensqualität und Fatigue und eines neu entwickelten Fragebogens zur Beziehung zwischen Spendern und Empfängern, es erfolgt eine Abwertung wegen Studienlimitationen aufgrund der explorativen Auswahl der Prädiktoren im gewählten Modell, extrahiert wurden ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten Analysen</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSI: Brief Symptom Inventory; CIS: clinically isolated symptom; ES: Effektschätzer; GHQ-12: General Health Questionnaire-12; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; MHC-SF: Mental Health Continuum-Short Form; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PANAS-NA: PANAS Negative Affects; PCS: Physical component score; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; PSS: 4-item Percieved Stress Scale; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; r: Regressionskoeffizient; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; Tx: Transplantation</p>						

Psychosoziale Risikofaktoren

Die Evidenztafel in Tabelle 18 beschreibt Ergebnisse zu psychosozialen Risikofaktoren von langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Niere auf der Basis von 2 systematischen Übersichten (Duerinckx 2014, Wirken 2015) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Maple 2017, Timmerman 2016a, Wirken 2019). Die prospektiven Kohortenstudien wurden nach Abschluss der Suche in Wirken 2015 im Jahr 2014 publiziert.

Als psychosoziale Risikofaktoren für Organspender wurden beim Spender motivationsbedingte Faktoren (Duerickx 2014, Timmerman 2016a), mentale Erkrankungen in der Vorgeschichte (Maple 2017, Wirken 2015), Bewertungen, Wissen, soziale Unterstützung, Lebensereignisse und der Stresslevel (Timmerman 2016a), die Gesundheitswahrnehmung (Wirken 2019) und das soziale Funktionieren (Wirken 2019) untersucht. Zusätzliche Risikofaktoren waren die Beziehung des Spenders zum Empfänger (Timmerman 2016a) und Einfluss des Transplantationsergebnisses auf das Leben des Spenders (Wirken 2019). Eine modellgesteuerte Auswahl der psychologischen Faktoren wird ausschließlich in Timmerman 2016a beschrieben.

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Eine systematische Übersicht (Wirken 2015) beschreibt die Assoziation der untersuchten Risikofaktoren mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und konnte Studien mit Nachbeobachtungszeiten bis zu 6 Jahren identifizieren, während die Nachbeobachtungszeit in den 3 prospektiven Kohortenstudien ca. 1 Jahr betrug. In Duerickx 2014 werden keine genauen Risikofaktoren beschrieben. Alle 3 Kohortenstudien erfassten die Risikofaktoren bei Screeninguntersuchungen vor der Lebendspende. Als Endpunkte wurden neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitere Endpunkte zur mentalen Gesundheit (Timmerman 2016a) und Fatigue sowie das Bedauern der Spende (Wirken 2019) berichtet.

Die Qualität der Evidenz wurde für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die mentale Gesundheit mit dem Level 2- und für alle weiteren Risikofaktoren mit 3 bewertet. Die Abwertungen basieren vorrangig auf der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren.

Tabelle 57: Evidenztabelle für psychosoziale Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Duerinckx 2014 (114) Suche bis Juni 2011	Systematische Übersicht Untersuchung zur psychosozialen Evaluation von Kandidaten für eine Lebendspende der Niere oder Leber	<u>Einschluss:</u> publizierte Leitlinien, Konsensusstatements (aus neuen oder laufenden Studien oder Experten-konsens) und Beschreibungen von Protokollen oder Programmen mit Beschreibungen zur psychosozialen Evaluation vor der Lebendspende von Niere oder Leber, Sprache: Englisch, Französisch, Deutsch oder Holländisch N=34 Veröffentlichungen: 7 Leitlinien, 6 Konsensusstatements, 21 Protokolle N=17 zu Lebendspende der Niere, N=8 der Leber, N=4 zu beiden Entitäten, N=5 ohne Organspezifizierung	insgesamt wurden 197 verschiedene psychosoziale Risikofaktoren untersucht, es fehlt eine Taxonomie zum Begriff psychosoziale Evaluation, daher hohe Heterogenität in der Terminologie und Detailliertheit der Beschreibung, zu meisten Faktoren fehlt Evidenzgrundlage	nicht festgelegt	Beschreibung von Kontraindikationen (N=18): nur 3 Studien unterschieden zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen, eine Evidenzbasierung wird in 1 Studie beschrieben, am häufigsten werden folgende beschrieben: motivations-bedingte Faktoren (Druck oder Zwang zur Spende, bestehende oder Vorgeschichte psychiatrischer Störungen, Ambivalenz, unrealistische Erwartungen) Kontraindikationen können sich in der Gruppe der nichtverwandten Spender von anderen Spendern unterscheiden und zwischen initialem Screening und der detaillierten Evaluation Risikofaktoren müssen nicht zum Ausschluss der Spender führen, sondern können dazu dienen, Personen mit zusätzlichem Unterstützungsbedarf oder Bedarf an therapeutische Interventionen zur Optimierung der Endpunkte zu identifizieren. Weitere berichtete Ergebnisse zur Durchführung der psychosozialen	2- Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und Inkonsistenz

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
					Evaluation entsprechen nicht der Fragestellung.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Guidelines and consensus statements were inconsistent and lacked concreteness for both their content and process, possibly explaining the observed variability in center-specific evaluation protocols and programs. Overall, recommended screening criteria are not evidence-based and an operational definition of the concept “psychosocial” is missing, causing heterogeneity in terminology. Variation also exists on methods used to psychosocially evaluate potential donors. The scientific basis of predonation psychosocial evaluation needs to be strengthened. There is a need for high-quality prospective psychosocial outcome studies in living donors, a uniform terminology to label psychosocial screening criteria, and validated instruments to identify risk factors.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse zu Kontraindikationen ohne Beschreibung der Ergebnisse in Hinsicht auf spezifizierte Endpunkte im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden Leitlinien (ohne Aussagen zur Evidenzbasierung, neue Ergebnisse aus aktuellen und laufenden Forschungsprojekten oder Expertenkonsens und Protokolle / Programme ausgewertet, welche heterogene Risikofaktoren mit unterschiedlicher Terminologie und Detailliertheit berichten. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen da die Ergebnisse nicht evidenzbasiert sind und keine Endpunkte und Effektschätzer genannt werden. Zusätzlich erfolgt eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz aufgrund der beschriebenen Heterogenität.</p>						
Maple 2017 (104) 08/2012- 08/2013 UK	Prospektive Kohortenstudie Quantifizierung des psychosozialen Einflusses einer Lebenspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebenspende der Niere bei Klinikbesuch 2-4 Wochen vor der Spende n=100 (Response: 87 %), davon spendeten 93 eine Niere Frauen: 45 % Alter: 45±13 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 70 % Komorbiditäten: 63 % Behandelte bestehende oder frühere mentale Erkrankung: 27 % (Depression /	Vorgeschichte mentaler Erkrankungen	Gesundheitsbezoge ne Lebensqualität (SF-12) Antwort von n=77 Spendern zu 3 Zeitpunkten Nachbeobachtungs- zeit: 12 Monate	Zeitliche Veränderungen des des SF-12 sind unabhängig von mentalen Erkrankungen in der Vorgeschichte	3 Abwertung aufgrund von Studien- limitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Suizidversuch: n=22, Ängste: n=8, Stresstörungen: n=1, Einnahme von Antidepressiva: 6% Raucher: 13 % BMI: 26,1±4,0 Empfänger ist Elternteil: 38 % Kind: 38 % Partner: 21 % Geschwister: 11 % entfernte Verwandte: 13 % Freunde: 6 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study provides a thorough assessment of psychosocial outcomes in living kidney donors over the first year after living donation. It has demonstrated that although donors feel positively about LKD, this does not translate into a demonstrable improvement in validated psychosocial questionnaire scores. Whilst there was no improvement in psychosocial questionnaire scores to demonstrate benefit, there was also no evidence of harm. "						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung eines weiten Bereichs validierter psychosozialer Endpunkte, explorative Untersuchung mehrerer Risikofaktoren (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)						
Timmerman 2016a (113) 07/2011-09/2012 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Beeinflussen psychosoziale Faktoren die mentale Gesundheit nach Lebendspende der Niere?	<u>Einschluss:</u> Erwachsene, in den NL lebende Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei medizinischer Screening-Untersuchung vor der Spende n=151 (Response: 87 %), davon Drop-out während der Studie: 9 % Spende erfolgte mediane 2,5 (0,1-21,7) Monate nach der Baseline-Befragung Frauen: 53 % Alter: 55 (20-83) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 66 % Herkunftsland (NL): 87 % Empfänger ist Partner: 34 % Kind: 13 % Elternteil: 8 % Geschwister: 18 % andere spezifische Personen: 17 % nicht spezifisch: 11 % Zusammenleben von Spender und Empfänger: 42 % Vorgeschichte psychologischer Probleme: 34 %	Bewertungen (SAM) Wissen Erwartungen (LDEQ) Bewältigung (COPE-Easy) Soziale Unterstützung (SSL-I, SSL-D) Lebensereignisse (positiv oder negativ, z.B. Geburt oder Tod in der Familie) Stress-Level des Spenders (DASS) Erfassung in strukturierten Interviews Beziehung zum Empfänger* Adjustierung für diese Konfounder	Mentale Gesundheit: Auftreten Psychologischer Symptome (BSI) Negative Gefühle (PANAS) Wohlbefinden (MHC-SF) Nachbeobachtungszeit: mediane 15 (11,7-29,2) Monate	Mentale Gesundheit: Psychologische Symptome (BSI, Wertebereich 0-4) nahmen über die Zeit zu (p=0,004): Baseline 0,19±0,24, nach 1 Jahr: 0,28±0,38 Stärkere Symptome bei geringer sozialer Unterstützung (r: 0,03; 95 %-KI: 0,007; 0,052; p=0,001) hohen Erwartungen von persönlichen Vorteilen (z.T. verstärkt durch Stress): (r: 0,051; 95 %-KI: 0,004; 0,097; p=0,005) Negative Gefühle (PANAS-NA, Wertebereich 1-5) nahmen über die Zeit zu (p=0,009): Baseline 1,30±0,39, nach 1 Jahr: 1,35±0,52 Verstärkte negative Gefühle traten auf bei mit zunehmender Zeit bei Spendern ohne Partner (r: -0,049; 95 %-KI: -0,092; -0,005; p=0,004) Geringeres Gefühl der Beherrschbarkeit (verstärkt bei Stress): (r: -0,143; 95 %-KI: -2,469; -0,392; p< 0,001)	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Vermeidender Bewältigungsstil (z.T. verstärkt durch Stress): (r: 0,313; 95 %-KI: 0,081; 0,545; p=0,001)</p> <p>Positive Gefühle (PANAS, Wertebereich 1-5) ohne relevante zeitliche Veränderungen: Baseline 2,94±0,76, nach 1 Jahr: 2,81±0,77</p> <p>Geringere positive Gefühle traten auf bei Geringer sozialer Unterstützung (r: 0,013; 95 %-KI: 0,003; 0,023; p=0,001)</p> <p>Wohlbefinden (MHC-SF, 0-5) ohne relevante zeitliche Veränderungen: Baseline 3,09±1,03, nach 1 Jahr: 2,93±1,04</p> <p>Geringeres Wohlbefinden trat auf bei Einer Vorgeschichte psychologischer Probleme (r: -0,389; 95 %-KI: -0,755; -0,023; p=0,006)</p> <p>Geringerer sozialer Unterstützung: (r: 0,021; 95 %-KI: 0,008; 0,035; p< 0,001)</p> <p>Erwartung negativer Gesundheitskonsequenzen: (r: -0,088; 95 %-KI: -0,155; -0,022; p=0,001)</p> <p>Geringerer positiver Bewertungen: (r: 0,400; 95 %-KI: 0,150; 0,650; p<0,001).</p> <p>Für die nicht aufgezählten Risikofaktoren konnte kein</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
					signifikanter Zusammenhang (hier $p < 0,01$) festgestellt werden.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To summarize, we recommend that potential donors should not be rejected for donation based on the psychological factors measured in this study. We do recommend that professionals offer additional psychological support to certain donors according to a risk profile that consists of unchangeable and changeable factors. The unchangeable factors are a younger age, no religious affiliation, no partner, unemployment, and a history of psychological problems. Indicators that are modifiable by psychological interventions are expectations of negative health consequences/interpersonal benefit, an avoidant coping style, lack of social support, and appraisals of the donation process as an unmanageable and/or negative event. Professionals should assess these indicators and examine the need for extra psychological support in the case of one or more indicators. Future research is needed on 'how' these factors should be measured effectively and what appropriate cut-off values are for each factor as well as on which interventions might effectively promote mental health among living donors."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit modellgesteuerter Auswahl der untersuchten psychosozialen Risikofaktoren, es werden Interaktionen der untersuchten (nicht unabhängigen Risikofaktoren) vermutet, welche aufgrund der geringen Studiengröße nicht untersucht werden konnten Die Autoren berichten eine geringe Reliabilität einiger Fragebögen (z.B. VOPE-Easy und LDEQ) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)</p>						
Wirken 2015 (107) Suche 1990-02 / 2014	Systematische Übersicht Untersuchung des Verlaufs und der Prädiktoren für Lebensqualität bei Lebendspendern vor und nach Tx der Niere	<u>Einschluss:</u> Prospektive, in englischsprachigen, peer-reviewten Zeitschriften veröffentlichte Studien zum Verlauf der HRQoL vor und nach Lebendspende der Niere, Messung von HRQoL mit validierten Messinstrumenten Suche in 3 Datenbanken N=9 Studien untersuchten Risikofaktoren, veröffentlicht 2002-2014	Psychiatrische Probleme N≤ 5 für alle untersuchten Risikofaktoren	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Lebendspende Nachbeobachtungszeit: nicht spezifiziert in 16 Studien, 1 Monat -6 Jahre nach Lebendspende, ≥ 6 Monate in 24 Studien	Physische Komponente der HRQoL (körperlicher Zustand) Geringere physische HRQoL bei Patienten mit psychiatrischer Probleme (N=1, n=233, $p < 0,001$) in der Vorgeschichte Psychische Komponente der HRQoL Inkonsistente Ergebnisse für Patienten mit psychiatrische Vorgeschichte (Zusammenhang in 2 von 4 Studien) Social-relation Komponente der HRQoL	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Genauigkeit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		n=3201 Lebendspender einer Niere mediane Anzahl: 97 (14-501) Alter: 47,4 (18-94) Jahre Frauen: 60 % (43-100 %) Response: 89 % (37-100 %) Drop-out: 20 % (0-81 %) Geringes Verzerrungsrisiko (Attrition bias): 47 % Weiteres geringes Verzerrungsrisiko: 70 %			Wurde in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ From the limited and inconclusive results on prospective predictors of long-term HRQoL, no firm conclusions can be drawn, but the most consistent evidence points to low psychological functioning as a predictor for impaired long-term HRQoL and underscores the relevance of screening of psychological functioning and psychiatric history. Consequently, additional counseling might be beneficial for donors with HRQoL scores that differ from general population norms in terms of clinically relevant differences; however this systematic review clearly indicates that more prospective research in sufficiently sized samples is required to identify relevant HRQoL risk factors at an early stage that may be used to develop and offer interventions to prevent longer term HRQoL problems in living kidney donors..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da alle Screeningschritte und die Datenextraktion durch 1 Autor erfolgten. Alle Zusammenhänge basieren auf Ergebnissen einzelner prospektiver Kohortenstudien mit z.T. geringer Fallzahl, daher Abwertung aufgrund fehlender Genauigkeit.</p>						
Wirken 2019 (108)Spende 2011-2015 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Identifizierung der von der Spende beeinflusster Bereiche der	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere nach dem 1. Screening n=588 (Response: 75 %), davon spendeten 361 (61 %) eine Niere	Einfluss des Transplantations-ergebnisses auf das Leben des Spenders	Fatigue (CIS, steigt mit höheren Werten, klinisch relevante Veränderungen ab 0,5 Punkten)	Fatigue: In adjustierten Analysen konnte ein Einfluss der folgenden Prädiktoren nachgewiesen werden: <u>Signifikante Prädiktoren für eine Fatigue 6 Monate nach der Spende</u> waren:	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Lebensqualität und weiterer psychosozialer Folgen einer Lebendspende der Niere	Zeit vom Screening bis zur Spende: 7,0 ± 5,2 Monate Auswertung von Spendern mit vollständigen Daten: n=230 (64 %) Frauen: 59 % Alter: 55,1±10,7 (23-76) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 81 % Empfänger ist Elternteil: 3 % Kind: 20 % Partner: 30 % Geschwister: 18 % entfernte Verwandte: 17 % nicht Verwandte: 3 % anonym: 9 % Krankenhausaufenthalt: 4,6±1,6 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 83 / 17 % Tod des Empfängers: 3 %	schlechte Gesundheitswahrnehmung schlechtes soziales Funktionieren	Bedauern der Spende (Decision Regret Scale) Nachbeobachtungszeit: 12 Monate nach der Spende	ein größerer Einfluss der Transplantation beim Empfänger auf das Leben des Spenders (r: 0,18, p = 0,01) Für alle weiteren untersuchten Risikofaktoren konnte kein Einfluss auf die Fatigue nachgewiesen werden. Bedauern der Spende: In adjustierten Analysen konnte ein Einfluss der folgenden Prädiktoren nachgewiesen werden: schlechte Gesundheitswahrnehmung (r: -0,21; p=0,02) 6 Monate nach der Spende schlechtes soziales Funktionieren (r: -0,23; p=0,04) 6 Monate nach der Spende Es konnte kein Einfluss möglicher Prädiktoren vor der Spende nachgewiesen werden.	Risikofaktoren

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, for most donors, the donation procedure has few negative psychosocial consequences. Concerning HRQoL changes, small temporary decreases returned to baseline within 1-year post-donation and scores remained at or above population norms. The clinically relevant and persistent impact of donation on fatigue, which has been previously reported, warrants specific attention. The fact that a small subgroup of donors was found to experience negative HRQoL consequences underlines the relevance for further research into predictors of these outcomes, which would enable improved screening and potential interventions in those at-risk donors.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von etablierten Endpunkten zur Lebensqualität und Fatigue und eines neu entwickelten Fragebogens zur Beziehung zwischen Spendern und Empfängern, es erfolgt eine

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Abwertung wegen Studienlimitationen aufgrund der explorativen Auswahl der Prädiktoren im gewählten Modell, extrahiert wurden ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten Analysen.						
BMI: Body-Mass-Index; BSI: Brief Symptom Inventory; CIS: clinically isolated symptom; DASS: Depression Anxiety Stress Scale; ES: Effektschätzer; GHQ-12: General Health Questionnaire-12; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDEQ: Living Donation Expectancies Questionnaire; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; MHC-SF: Mental Health Continuum-Short Form; NL: Niederlande; ; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PANAS-N;: PANAS Negative Affects; PCS: Physical component score; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; PSS: 4-item Percieved Stress Scale; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; r: Regressionskoeffizient; SAM. Stress Appraisal Measure; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; SSL-I: Social Support List-Interactions; SSL-D: Social Support List –Discrepancies; Tx: Transplantation						

Somatische Risikofaktoren

Die Evidenztabelle in Tabelle 19 beschreibt Ergebnisse zu somatischen Risikofaktoren von langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Niere auf der Basis von 2 systematischen Übersichten (Slinin 2016, Wirken 2015) und 2 prospektiven Kohortenstudien (Maple 2017, Wirken 2019). Die prospektiven Kohortenstudien wurden nach Abschluss der Suche in Wirken 2015 im Jahr 2014 publiziert.

Alle somatischen Risikofaktoren für Organspender/innen wurden explorativ untersucht, d.h. es werden ausschließlich Ergebnisse für signifikante Einflussfaktoren berichtet. Diese umfassen den BMI (Maple 2017, Slinin 2016), HLAi-Kompatibilität (Maple 2017), die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) (Maple 2017), Rauchen (Wirken 2015), Kreatinin-Level (Wirken 2015), Blutdruck (Wirken 2015), kardiovaskuläre Ereignisse (Wirken 2015), Fatigue (Wirken 2019) und den körperlichen Zustand (Wirken 2019) des Spenders vor der Lebendspende. Die systematische Übersicht (Wirken 2015) beschreibt zusätzlich den Einfluss somatischer Risikofaktoren wie den körperlichen Zustand vor oder nach der Spende.

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Die systematische Übersicht (Slinin 2016, Wirken 2015) beschreibt die Assoziation der untersuchten Risikofaktoren mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und konnte Studien mit Nachbeobachtungszeiten bis zu 17 Jahren identifizieren, während die Nachbeobachtungszeit in den 2 prospektiven Kohortenstudien ca. 1 Jahr betrug. Alle 2 Kohortenstudien erfassten die Risikofaktoren bei Screeninguntersuchungen vor der Lebendspende. Als Endpunkte wurden neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ergebnisse zum Auftreten von Fatigue und dem Bedauern der Spende (Wirken 2019) berichtet.

Die Qualität der Evidenz wurde für die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Level 2 und für die weiteren Endpunkte mit 3 bewertet. Die Abwertungen basieren vorrangig auf der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren.

Tabelle 58: Evidenztable für somatische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von somatischen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Maple 2017 (104) 08/2012-08/2013 UK	Prospektive Kohortenstudie Quantifizierung des psychosozialen Einflusses einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei Klinikbesuch 2-4 Wochen vor der Spende n=100 (Response: 87 %), davon spendeten 93 eine Niere Frauen: 45 % Alter: 45±13 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 70 % Komorbiditäten: 63 % Behandelte bestehende oder frühere mentale Erkrankung: 27 % (Depression / Suizidversuch: n=22, Ängste: n=8, Stresstörungen: n=1, Einnahme on Antidepressiva: 6% Raucher: 13 % BMI: 26,1±4,0 Empfänger ist Elternteil: 38 % Kind: 38 % Partner: 21 %	BMI HLAi-Kompatibilität eGFR vor der Lebendspende	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12) Antwort von n=77 Spendern zu 3 Zeitpunkten Nachbeobachtungszeit: 12 Monate	Zeitliche Veränderungen des SF-12 wurden nicht durch, HLAI-Kompatibilität, eGFR vor der Lebendspende oder BMI beeinflusst Depressive Stimmung: Es konnte kein Einfluss somatischer Risikofaktoren festgestellt werden.	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Geschwister: 11 % entfernte Verwandte: 13 % Freunde: 6 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study provides a thorough assessment of psychosocial outcomes in living kidney donors over the first year after living donation. It has demonstrated that although donors feel positively about LKD, this does not translate into a demonstrable improvement in validated psychosocial questionnaire scores. Whilst there was no improvement in psychosocial questionnaire scores to demonstrate benefit, there was also no evidence of harm. " Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung eines weiten Bereichs validierter psychosozialer Endpunkte, explorative Untersuchung mehrerer Risikofaktoren (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)						
Slinin 2016 (105) Suche bis 09/2014	Systematische Übersicht Inzidenz langfristiger Gesundheitsprobleme, Einfluss von	<u>Einschluss:</u> Systematische Übersichten, RCT und Kohortenstudien mit n ≥ 100 und medianer Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre und adäquater Vergleichsgruppe zur Lebendspende der Niere,	BMI (N=1)	Langfristig gemessene Endpunkte (Mortalität*, kardiovaskuläre Endpunkte*, ESRD*, psychosoziale Endpunkte,	BMI (Nachbeobachtungszeit mittlere 17 Jahre): Patienten mit Übergewicht (BMI> 25) zeigten häufiger Einschränkungen in der körperlichen Lebensqualität (1 SD unter alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten)	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlenden

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	soziodemographischen und somatischen Risikofaktoren	englischsprachige Veröffentlichung, Suche in 4 Datenbanken N=5 Systematische Übersichten und N=41 Beobachtungsstudien mit Ergebnissen zu langfristigen Endpunkten		Nierenfunktion*, Proteinuria*, Bluthochdruck*, Diabetes*) psychosoziale Endpunkte: gesundheitsbedingte Lebensqualität mediane Nachbeobachtungszeit ≥ 5 Jahre *Ergebnisse wurden nicht extrahiert		präzisen Ergebnissen GRADE-Bewertung der Autoren: s sehr niedrig
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ However, until then, we conclude that very low to moderate quality evidence suggests that living kidney donation may be associated with a small absolute increase in risk of ESRD (end-stage renal disease), hypertension, and pregnancy complications such as preeclampsia and gestational hypertension.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: : Es werden Ergebnisse einer Evidenzrecherche zum Thema Lebendspende in einer systematischen Übersichtsarbeit guter Qualität berichtet, in welcher die vorhandene Evidenz zusammengestellt wurde. Es war eine Auswertung für Abweichungen von Normwerten geplant, wobei der BMI nicht genannt wurde. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Studienlimitationen bei unklarer Indirektheit und Präzision (keine Angabe von Effekten) abgewertet</p>						
Wirken 2015 (107) Suche 1990-02 / 2014	Systematische Übersicht Untersuchung des Verlaufs und der	<u>Einschluss:</u> Prospektive, in englischsprachigen, peer-reviewten Zeitschriften veröffentlichte Studien zum Verlauf der HRQoL vor und nach Lebendspende der	somatische Risikofaktoren vor und nach Lebendspende (Rauchen, Kreatinin-Level	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Lebendspende Nachbeobachtungszeit: nicht	Physische Komponente der HRQoL Geringere physische HRQoL bei Rauchern (N=1, n=316, p<0,01 Kein Zusammenhang zu Kreatinin-Level vor Lebendspende (N=2), Blutdruck und kardiovaskulären Ereignissen (N=1)	2 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Prädiktoren für Lebensqualität bei Lebendspendern vor und nach Tx der Niere	Niere, Messung von HRQoL mit validierten Messinstrumenten Suche in 3 Datenbanken N=9 Studien untersuchten Risikofaktoren, veröffentlicht 2002-2014 n=3201 Lebendspender einer Niere mediane Anzahl: 97 (14-501) Alter: 47,4 (18-94) Jahre Frauen: 60 % (43-100 %) Response: 89 % (37-100 %) Drop-out: 20 % (0-81 %) Geringes Verzerrungsrisiko (Attrition bias): 47 % Weiteres geringes Verzerrungsrisiko: 70 %	vor der Lebendspende, Blutdruck, kardiovaskuläre Ereignisse) N≤ 5 für alle untersuchten Risikofaktoren	spezifiziert in 16 Studien, 1 Monat -6 Jahre nach Lebendspende, ≥ 6 Monate in 24 Studien	Inkonsistente Ergebnisse für BMI (Zusammenhang in 1 Studie, kein Zusammenhang in 3 Studien) Psychische Komponente der HRQoL Geringere psychische HRQoL bei selbstberichteten physischen Problemen vor oder nach Lebendspende (N=1, n=48, p< 0,01) Kein Zusammenhang zu BMI (n=5), Kreatinin-Level, Rauchen, Blutdruck oder kardiovaskulären Ereignissen (jeweils N=1) Social-relation Komponente der HRQoL Wurde in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.	und fehlender Genauigkeit

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ From the limited and inconclusive results on prospective predictors of long-term HRQoL, no firm conclusions can be drawn, but the most consistent evidence points to low psychological functioning as a predictor for impaired long-term HRQoL and underscores the relevance of screening of psychological functioning and psychiatric history. Consequently, additional counseling might be beneficial for donors with HRQoL scores that differ from general population norms in terms of clinically relevant differences; however this systematic review clearly indicates that more prospective research in sufficiently sized samples is required to identify relevant HRQoL risk factors at an early stage that may be used to develop and offer interventions to prevent longer term HRQoL problems in living kidney donors..“

Schlussfolgerung der Begutachterin:

Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da alle Screeningschritte und

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
die Datenextraktion durch 1 Autor erfolgten. Alle Zusammenhänge basieren auf Ergebnissen einzelner prospektiver Kohortenstudien mit z.T. geringer Fallzahl, daher Abwertung aufgrund fehlender Genauigkeit.						
Wirken 2019 (108) Spende 2011-2015 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Identifizierung der von der Spende beeinflusster Bereiche der Lebensqualität und weiterer psychosozialer Folgen einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere nach dem 1. Screening n=588 (Response: 75 %), davon spendeten 361 (61 %) eine Niere Zeit vom Screening bis zur Spende: 7,0 ± 5,2 Monate Auswertung von Spendern mit vollständigen Daten: n=230 (64 %) Frauen: 59 % Alter: 55,1±10,7 (23-76) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 81 % Empfänger ist Elternteil: 3 % Kind: 20 % Partner: 30 % Geschwister: 18 % entfernte Verwandte: 17 % nicht Verwandte: 3 % anonym: 9 %	Gesundheitszustand des Spenders vor der Spende: Fatigue körperlicher Zustand	Fatigue (CIS, steigt mit höheren Werten, klinisch relevante Veränderungen ab 0,5 Punkten) Bedauern der Spende (Decision Regret Scale) Nachbeobachtungszeit: 12 Monate nach der Spende	Fatigue: In adjustierten Analysen konnte ein Einfluss der folgenden Prädiktoren nachgewiesen werden: <u>Eine Fatigue 6 Monate nach der Spende</u> trat häufiger auf bei: höheren Werte einer Fatigue vor der Spende (r: 0,37, p < 0,001) einem schlechten körperlichen Zustand vor der Spende (r: -0,25, p = 0,001) <u>Eine Fatigue 12 Monate nach der Spende</u> trat häufiger auf bei: höheren Werten einer Fatigue vor der Spende (r: 0,19, p < 0,04) Für alle weiteren untersuchten Risikofaktoren konnte kein Einfluss auf die Fatigue nachgewiesen werden. Bedauern der Spende: In adjustierten Analysen konnte ein Einfluss der folgenden Prädiktoren nachgewiesen werden: schlechte Gesundheitswahrnehmung (r: -0,21; p=0,02) 6 Monate nach der Spende	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Krankenhausaufenthalt: 4,6±1,6 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 83 / 17 % Tod des Empfängers: 3 %			Es konnte kein Einfluss möglicher Prädiktoren vor der Spende nachgewiesen werden.	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, for most donors, the donation procedure has few negative psychosocial consequences. Concerning HRQoL changes, small temporary decreases returned to baseline within 1-year post-donation and scores remained at or above population norms. The clinically relevant and persistent impact of donation on fatigue, which has been previously reported, warrants specific attention. The fact that a small subgroup of donors was found to experience negative HRQoL consequences underlines the relevance for further research into predictors of these outcomes, which would enable improved screening and potential interventions in those at-risk donors.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von etablierten Endpunkten zur Lebensqualität und Fatigue und eines neu entwickelten Fragebogens zur Beziehung zwischen Spendern und Empfängern, es erfolgt eine Abwertung wegen Studienlimitationen aufgrund der explorativen Auswahl der Prädiktoren im gewählten Modell, extrahiert wurden ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten Analysen</p>						
<p>BMI: Body-Mass-Index; BSI: Brief Symptom Inventory; CIS: clinically isolated symptom; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ES: Effektschätzer; GHQ-12: General Health Questionnaire-12; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; MHC-SF: Mental Health Continuum-Short Form; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PANAS-NA: PANAS Negative Affects; PCS: Physical component score; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; PSS: 4-item Percieved Stress Scale; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; r: Regressionskoeffizient; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; Tx: Transplantation</p>						

Versorgungstechnische Risikofaktoren / Komplikationen

Die Evidenztabelle in Tabelle 59 beschreibt Ergebnisse zu versorgungstechnischen Risikofaktoren und Komplikationen beim Spender oder Empfänger und deren langfristige psychosoziale Konsequenzen einer Lebendspende der Niere auf der Basis von 1 systematischen Übersicht (Wirken 2015) und 3 prospektiven Kohortenstudien (Maple 2017, Timmerman 2016b, Wirken 2019). Die prospektiven Kohortenstudien wurden nach Abschluss der Suche in Wirken 2015 im Jahr 2014 publiziert.

Zu folgenden versorgungstechnischen Risikofaktoren wurden Ergebnisse berichtet: Vorgeschichte von Operationen (Maple 2017), Dauer der Operation (Wirken 2015) oder des Krankenhausaufenthaltes (Maple 2017, Wirken 2015, 2019), Operationstechnik (Wirken 2015), die Nephrektomie-Seite (Wirken 2015) und die Nutzung eines hand-assistierten Zugangs (Wirken 2015). Zusätzlich liegen Ergebnisse zum Einfluss von Komplikationen beim Empfänger (Maple 2017, Timmerman 2016b, Wirken 2015) oder Spender (Timmerman 2016b) vor, deren Untersuchung in Timmerman 2016b prospektiv geplant war.

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Die systematische Übersicht (Wirken 2015) beschreibt die Assoziation der untersuchten Risikofaktoren mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und konnte Studien mit Nachbeobachtungszeiten bis zu 6 Jahren identifizieren, während die Nachbeobachtungszeit in den 3 prospektiven Kohortenstudien ca. 1 Jahr betrug. Als Endpunkte wurden neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitere Endpunkte zur mentalen Gesundheit (Timmerman 2016b) und Fatigue sowie das Bedauern der Spende (Wirken 2019) berichtet.

Die Qualität der Evidenz wurde für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die mentale Gesundheit mit dem Level 2- und für alle weiteren Risikofaktoren mit 3 bewertet. Die Abwertungen basieren vorrangig auf der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren.

Tabelle 59: Evidenztabelle für Versorgungstechnische Risikofaktoren und Komplikationen als Risikofaktoren von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Niere (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Maple 2017 (104) 08/2012-08/2013 UK	Prospektive Kohortenstudie Quantifizierung des psychosozialen Einflusses einer Lebendspende der Niere	<p><u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei Klinikbesuch 2-4 Wochen vor der Spende n=100 (Response: 87 %), davon spendeten 93 eine Niere Frauen: 45 % Alter: 45±13 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 70 % Komorbiditäten: 63 % Behandelte bestehende oder frühere mentale Erkrankung: 27 % (Depression / Suizidversuch: n=22, Ängste: n=8, Stresstörungen: n=1, Einnahme von Antidepressiva: 6% Raucher: 13 % BMI: 26,1±4,0 Empfänger ist Elternteil: 38 % Kind: 38 % Partner: 21 % Geschwister: 11 % entfernte Verwandte: 13 % Freunde: 6 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage</p>	Vorgeschichte von Operationen Dauer des Krankenhausaufenthaltes des Spenders Komplikationen beim Empfänger	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12) Antwort von n=77 Spendern zu 3 Zeitpunkten Nachbeobachtungszeit: 12 Monate</p>	<p>Zeitliche Veränderungen des SF-12 sind unabhängig von der Vorgeschichte von Operationen. Eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes war mit einer reduzierten Lebensqualität nach 12 Monaten assoziiert (je Tag -0,97, p< 0,01) Depressive Stimmung: Spender, deren Empfänger an Komplikationen nach Tx litten (n=38) litten häufiger unter depressiver Stimmung (PHQ-2: 1,18 vs. 0,59, p=0,031).</p>	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study provides a thorough assessment of psychosocial outcomes in living kidney donors over the first year after living donation. It has demonstrated that although donors feel positively about LKD, this does not translate into a demonstrable improvement in validated psychosocial questionnaire scores. Whilst there was no improvement in psychosocial questionnaire scores to demonstrate benefit, there was also no evidence of harm. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung eines weiten Bereichs validierter psychosozialer Endpunkte, explorative Untersuchung mehrerer Risikofaktoren (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen)</p>						
Timmerman 2016b (115)07/2011-09/2012 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Beeinflussen Komplikationen beim Spender oder Empfänger die mentale Gesundheit des Spenders nach Lebendspende der Niere?	<u>Einschluss:</u> Erwachsene, in den NL lebende Kandidaten für eine Lebendspende der Niere bei medizinischer Scening-Untersuchung vor der Spende n=145 (Response: 84 %), davon Drop-out während der Studie: 6 % Spende erfolgte mediane 2,5 (0,1-21,7) Monate nach der Baseline-Befragung Frauen: 52 % Alter: 56 (20-83) Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 66 %	Komplikationen beim Spender (keine, geringere und schwerwiegend, Anpassung des Systems von Clavien-Dindo mit Summation mehrerer Ereignisse) Komplikationen des Empfängers	Mentale Gesundheit: Auftreten Psychologischer Symptome (BSI) Negative Gefühle (PANAS) Wohlbefinden (MHC-SF)	Psychologische Symptome (BSI, Wertebereich 0-4) nahmen über die Zeit zu (p=0,005): Veränderungen der Symptome von Screening zu 1 Jahr nach der Spende: Abnahme: 6,3 % Keine Veränderung: 73,2 % Zunahme: 20,5 % Stärkere Symptome bei vielen oder schwereren Komplikationen beim Spender (r: 0,208; 95 %-KI: 0,073; 0,342; p=0,003) zunehmender Anzahl von Krankenhausaufenthalten des	2

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Herkunftsland (NL): 89 % Empfänger ist Partner: 33 % Kind: 12 % Elternteil: 8 % Geschwister: 19 % andere spezifische Personen: 16 % nicht spezifisch: 11 % Zusammenleben von Spender und Empfänger: 42 % Komplikationen des Spenders (0-3 / 4-12 Monate): 61 / 31 % Krankenhausaufenthalte des Empfängers: (0-3 / 4-12 Monate): 43 / 53 %</p>	<p>nach der Tx (gemessen über Anzahl der Krankenhausaufenthalte) 0-3 und 4-12 Monate nach der Spende</p>	<p>Nachbeobachtungszeit: mediane 15 (11,7-29,2) Monate</p>	<p>Empfängers (r: 0,208; 95 %-KI: 0,073; 0,342; p=0,003) Negative Gefühle (PANAS-NA, Wertebereich 1-5) nahmen über die Zeit zu (p=0,005): Abnahme: 4,0 % Keine Veränderung: 92,7 % Zunahme: 3,2 % Kein Einfluss von Komplikationen des Spenders oder Empfängers Positive Gefühle (PANAS, Wertebereich 1-5) ohne relevante zeitliche Veränderungen: Abnahme: 22,6 % Keine Veränderung: 68,5 % Zunahme: 8,9 % Kein Einfluss von Komplikationen des Spenders Wohlbefinden (MHC-SF, 0-5) ohne relevante zeitliche Veränderungen: Abnahme: 19,4 % Keine Veränderung: 73,4 % Zunahme: 7,3 % Kein Einfluss von Komplikationen des Spenders Geringeres Wohlbefinden bei zunehmender Anzahl von Krankenhausaufenthalten des Empfängers (r: -0,147; 95 %-KI: -0,251; -0,044; p=0,005)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
					besonders geringes Wohlbefinden bei Krankenhausaufenthalt in den ersten Monaten nach der Spende (p=0,004).	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "We conclude that medical complications experienced by either the donor or recipient is a risk factor for deterioration in donors' mental health after living kidney donation. This information should be added to education programs for potential living kidney donors. Furthermore, professionals should monitor the mental health of donors who experience medical complications and offer additional support when needed. Future research is needed to explore which psychosocial factors, such as personal resources, are in addition to medical complications related to mental health after living kidney donation. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten</p>						
Wirken 2015 (107) Suche 1990-02 / 2014	Systematische Übersicht Untersuchung des Verlaufs und der Prädiktoren für Lebensqualität bei Lebensspender n vor und nach Tx der Niere	<u>Einschluss:</u> Prospektive, in englischsprachigen, peer- reviewten Zeitschriften veröffentlichte Studien zum Verlauf der HRQoL vor und nach Lebensspende der Niere, Messung von HRQoL mit validierten Messinstrumenten Suche in 3 Datenbanken N=9 Studien untersuchten Risikofaktoren, veröffentlicht 2002-2014 n=3201 Lebensspender einer Niere mediane Anzahl: 97 (14-501) Alter: 47,4 (18-94) Jahre Frauen: 60 % (43-100 %) Response: 89 % (37-100 %)	versorgung- technische Risikofaktoren (Operations- technik, Dauer der OP, Nephrektomie- Seite, Nutzung eines hand- assistierten Zugangs, Dauer des Krankenhausaufenthaltes) Komplikationen des Empfängers	Gesundheits- bezogene Lebensqualität nach Lebensspende Nachbeobachtun- gszeit: nicht spezifiziert in 16 Studien, 1 Monat -6 Jahre nach Lebensspende, ≥ 6 Monate in 24 Studien	Psychische Komponente der HRQoL Kein Zusammenhang zu Operationstechnik (N=2), Dauer der Operation, Nephrektomie-Seite, Nutzung eines hand-assistierten Zugangs, Dauer des Krankenhausaufenthaltes (jeweils N=1) Inkonsistente Ergebnisse für Komplikationen des Empfängers (Zusammenhang in 2 von 5 Studien) Social-relation Komponente der HRQoL Wurde in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.	2 Abwertung aufgrund von Studien- limitationen und fehlender Genauigkeit

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Drop-out: 20 % (0-81 %) Geringes Verzerrungsrisiko (Attrition bias): 47 % Weiteres geringes Verzerrungsrisiko: 70 %	N≤ 5 für alle untersuchten Risikofaktoren			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ From the limited and inconclusive results on prospective predictors of long-term HRQoL, no firm conclusions can be drawn, but the most consistent evidence points to low psychological functioning as a predictor for impaired long-term HRQoL and underscores the relevance of screening of psychological functioning and psychiatric history. Consequently, additional counseling might be beneficial for donors with HRQoL scores that differ from general population norms in terms of clinically relevant differences; however this systematic review clearly indicates that more prospective research in sufficiently sized samples is required to identify relevant HRQoL risk factors at an early stage that may be used to develop and offer interventions to prevent longer term HRQoL problems in living kidney donors..“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin:</p> <p>Es werden Ergebnisse zur Vorhersage von Veränderungen der Lebensqualität aus einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden ausschließlich prospektive Kohortenstudien eingeschlossen. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von Studienlimitationen da alle Screeningschritte und die Datenextraktion durch 1 Autor erfolgten. Alle Zusammenhänge basieren auf Ergebnissen einzelner prospektiver Kohortenstudien mit z.T. geringer Fallzahl, daher Abwertung aufgrund fehlender Genauigkeit.</p>						
Wirken 2019 Spende 2011-2015 Niederlande	Prospektive Kohortenstudie Identifizierung der von der Spende beeinflusster Bereiche der Lebensqualität und weiterer psychosozialer Folgen einer Lebendspende der Niere	<u>Einschluss:</u> Kandidaten für eine Lebendspende der Niere nach dem 1. Screening n=588 (Response: 75 %), davon spendeten 361 (61 %) eine Niere Zeit vom Screening bis zur Spende: 7,0 ± 5,2 Monate Auswertung von Spendern mit vollständigen Daten: n=230 (64 %) Frauen: 59 % Alter: 55,1±10,7 (23-76) Jahre	Dauer des Krankenhausaufenthaltes Operationstyp Komplikationen beim Spender	Fatigue (CIS, steigt mit höheren Werten, klinisch relevante Veränderungen ab 0,5 Punkten) Bedauern der Spende (Decision Regret Scale)	Fatigue: In adjustierten Analysen konnte ein Einfluss der folgenden Prädiktoren nachgewiesen werden: <u>Signifikante Prädiktoren für eine Fatigue 6 Monate nach der Spende</u> waren: ein längerer Aufenthalt im Krankenhaus nach der Spende (r: -0,18, p = 0,005) Für alle weiteren untersuchten Risikofaktoren konnte kein Einfluss auf die Fatigue nachgewiesen werden.	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 81 % Empfänger ist Elternteil: 3 % Kind: 20 % Partner: 30 % Geschwister: 18 % entfernte Verwandte: 17 % nicht Verwandte: 3 % anonym: 9 % Krankenhausaufenthalt: 4,6±1,6 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 83 / 17 % Tod des Empfängers: 3 %		Nachbeobachtungszeit: 12 Monate nach der Spende		
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, for most donors, the donation procedure has few negative psychosocial consequences. Concerning HRQoL changes, small temporary decreases returned to baseline within 1-year post-donation and scores remained at or above population norms. The clinically relevant and persistent impact of donation on fatigue, which has been previously reported, warrants specific attention. The fact that a small subgroup of donors was found to experience negative HRQoL consequences underlines the relevance for further research into predictors of these outcomes, which would enable improved screening and potential interventions in those at-risk donors.“ Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von etablierten Endpunkten zur Lebensqualität und Fatigue und eines neu entwickelten Fragebogens zur Beziehung zwischen Spendern und Empfängern, es erfolgt eine Abwertung wegen Studienlimitationen aufgrund der explorativen Auswahl der Prädiktoren im gewählten Modell, extrahiert wurden ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten Analysen						
BMI: Body-Mass-Index; BSI: Brief Symptom Inventory; ES: Effektschätzer; GHQ-12: General Health Questionnaire-12; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; N: Anzahl der Studien; n: Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; MHC-SF: Mental Health Continuum-Short Form; NL: Niederlande; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PANAS-NA: PANAS Negative Affects; PCS: Physical component score; PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2; PSS: 4-item Percieved Stress Scale; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; r: Regressionskoeffizient; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; Tx: Transplantation						

Lebendspende der Leber

Soziodemographische Risikofaktoren

Die Evidenztabelle in Tabelle 60 beschreibt Ergebnisse zu soziodemographischen Risikofaktoren von langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Leber. Dazu wurden 4 prospektive Kohortenstudien auf der Basis der in den USA und Kanada durchgeführten Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Studie (A2ALL-2) (Butt 2017, Butt 2018, Dew 2018, Ladner 2015) sowie 1 weitere, in Indien durchgeführte prospektive Kohortenstudie (Chandran 2017) eingeschlossen. Dabei beziehen sich die Auswertungen der A2ALL-2 Studie von Butt 2017 und 2018 auf die Gruppe der Spender in den Jahren 2011 bis 2014, Dew 2018 auf die Spender der Jahre 2002-2009 und Ladner 2015 auf die Spender der Jahre 1998-2010, so dass Ergebnisse von Spendern zur Lebensqualität sowohl in die Veröffentlichungen von Dew 2018 als auch Ladner 2015 eingehen, während in Butt 2017 und 2018 Ergebnisse für unterschiedliche Endpunkte berichtet werden.

Alle soziodemographischen Risikofaktoren für Organspender/innen wurden explorativ untersucht, d.h. es werden ausschließlich Ergebnisse für signifikante Einflussfaktoren berichtet. Diese umfassen das Alter (Butt 2017, 2018, Chandran 2017, Ladner 2015), Geschlecht (Butt 2017, 2018, Chandran 2017, Dew 2018, Ladner 2015), Ethnie (Butt 2017, 2018, Ladner 2015), Bildung (Butt 2017, 2018, Ladner 2015), Beziehungsstatus (Butt 2017, 2018), Haushaltseinkommen (Butt 2017, 2018), die Beziehung des Spenders zum Empfänger (Butt 2017, 2018, Dew 2018, Ladner 2015) und die Wahrnehmung der Spende als finanzielle Belastung (Dew 2018).

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Während Butt 2017 ausschließlich Ergebnisse zu psychologischen Endpunkten (positive Bewältigung traumatischer Ereignisse und Selbstwahrnehmung des Spenders) berichtet, werden in Butt 2018 Ergebnisse zur körperlichen Symptombelastung (Fatigue, Schmerzen, Symptome), zur Lebensqualität, gesundheitsbedingte Sorgen und Gefühle zur Spende zusammengefasst. Beide Studien erfassten die Risikofaktoren vor der Spende und erfassten Endpunkte über 1-2 Jahre nach der Spende. Eine weitere monozentrische Studie (Chandran 2017) erfasste die Risikofaktoren vor der Spende und die Veränderung der Lebensqualität des Spenders im 1. Jahr nach der Spende sowie deren Wiederholungsbereitschaft für eine Lebendspende. Dew 2018 beschreibt Ergebnisse zu Risikofaktoren für eine Veränderung der mentalen und körperlichen Gesundheit von Spendern nach der Spende, die Spende erfolgte 3-10 Jahre vor der ersten Befragung, während Ladner 2015 Risikofaktoren für die gesundheitsbedingte Lebensqualität von der Spende bis zu 11 Jahre nach der Spende beschreibt.

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren mit dem Level 3 bewertet.

Tabelle 60: Evidenztabelle für soziodemographische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Butt 2017 (109) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und Prädiktoren psychologischer Endpunkte nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %	Demographische Faktoren Alter Geschlecht Ethnie Bildung Beziehungsstatus Haushaltseinkommen Beziehung Spender – Empfänger (Erstgradig Verwandte, Partner, andere Verwandte oder Nicht-Verwandte)	Psychologische Endpunkte: Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse (PTCI-SF: hohe Werte beschreiben positive Veränderungen nach Spende) Simmons „better person“ Skala (Selbstwahrnehmung als besserer Mensch nach Spende, hohe Werte beschreiben positive Wahrnehmung) Erhebung in computerunterstützten Telefoninterviews durch trainierte Interviewer im Monat vor und 3, 6	Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse: schlechtere Bewältigung mit zunehmendem Alter: -1,58; 95 %-KI: -2,98; -0,17; p=0,03) (r bezieht sich auf 10 Jahre) ISimmons „better person“ Skala: besseres Selbstbild bei Spenden an erstgradig Verwandte im Vergleich zu Nicht-Verwandten (r: 0,85; 95 %-KI: 0,19; 1,49; p=0,012), kein Unterschied zwischen Ehepartnern (p=0,82) und anderen Verwandten(p=0,25) zu Nicht-Verwandten schlechteres Selbstbild bei Frauen als bei Männern (r: -0,70; 95 %-KI: -1,21; -0,18; p=0,008) und beim Tod des Empfängers (r: -1,24; 95 %-KI: -1,89; -0,59; p< 0,001)	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
				Monate, 1 und 2 Jahre nach der Spende		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our results highlight the need for close psychosocial monitoring for those donors whose recipients died (n=27); some of those donors experienced guilt and concerns about responsibility. Careful screening and targeted, data-driven follow-up hold promise for optimizing psychological outcomes following this procedure for potentially vulnerable donors."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung psychologischer Endpunkte, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Butt 2018 (A2ALL-2) (72) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und explorative Untersuchung von Prädiktoren körperlicher Symptome nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers	Demographische Faktoren Alter Geschlecht Ethnie Bildung Beziehungsstatus Haushaltseinkommen Beziehung Spender – Empfänger (Erstgradig Verwandte, Partner, andere Verwandte oder Nicht-Verwandte)	Körperliche Symptombelastung: Fatigue (FACIT-F) Schmerzen: Intensität und Interferenz (BPI) Symptome (möglicherweise assoziiert mit Spende, 10 vordefinierte Symptome) Gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende körperliche Aktivität wie vor der Spende körperliche Erholung	Fatigue (FACIT-F Skala, Wertebereich 30,3 bei leichter - 85,5 bei schwerer Fatigue): höheres Risiko für Frauen (r: 2,23; 95 %-KI 0,80-3,65, p=0,002) höheres Risiko bei Verheirateten (r: 1,75; 95 %-KI 0,28-3,21, p=0,02) Abdominale / Rückenschmerzen (0 bei keinen -10 bei den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen): höheres Risiko für Frauen (r: 0,29; 95 %-KI 0,01-0,57, p=0,04) Anzahl körperlicher Symptome aufgrund der Spende (0-10): höheres Risiko für Frauen (r: 0,68; 95 %-KI 0,27-1,08, p=0,001) Anzahl gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende (Anzahl 0-4): höheres Risiko für Frauen (RR: 1,39; 95 %-KI 1,03-1,87, p=0,03) Deutlich langsamere Erholung als erwartet:	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %		körperliche Belastung durch Spende	höheres Risiko für Frauen (RR: 2,15; 95 %-KI 1,28-3,60, p=0,003) Spende stellt körperliche Belastung dar: höheres Risiko bei Spende durch erstgradig Verwandten im Vergleich zu anderen Verwandten (RR: 2,15; 95 %-KI 1,28-3,60, p=0,003) höheres Risiko bei Spende durch Ehepartner im Vergleich zu anderen Verwandten (RR: 4,60; 95 %-KI 1,53-13,8, p=0,02)	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Although our data do provide reassurances for living donor liver transplantation (LDLT) candidates, their families, and their health care providers about postdonation fatigue, pain, and other patient-centered physical outcomes, our report also highlights the potential for targeted, longterm follow-up of donors to help optimize these outcomes. Although it may not be the case that all LLDs and their families require longterm follow-up and education, our data suggest that we can identify donors at risk for physical symptoms that may benefit from more active surveillance and intervention. Some of this targeted follow-up may be symptom specific, but there may also be promise in addressing predonation factors that may influence patients' postdonation physical symptoms. There may also be value in adapting symptom control interventions used in other populations for use among LLDs. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung Endpunkten zur körperlichen Symptombelastung, untersuchte Risikofaktoren müssen nicht kausal sein, Assoziationen zwischen den Risikofaktoren und nichtgemessene Risikofaktoren können Ergebnisse beeinflussen, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Chandran 2017 (116) 2011-2014 Indien	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Lebensqualität und prädiktiver Faktoren bei nach	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber n=200 (Response: 94,8 %) Frauen: 70,6 % Alter: 38,5±9,2 Jahre Spender für Kinder: 15 % Spender waren Eltern /Ehepartner: 98,5 % Übergewicht (BMI> 23): 47 % Adipositas (BMI> 27,5): 22 %	Alter Geschlecht	HRQoL: MCS, PCS gemessen mit SF-36 (0-100 %, höhere Werte beschreiben bessere QoL, in Allgemeinbevölkerung: 50±19) Wiederholungsbereitschaft	Körperliche Lebensqualität (PCS) (n=200): PCS=48,76±9,53, Werte < 50 traten bei 46 % der Spender auf bessere Werte bei jüngeren Spendern (p< 0,001): 18-35 Jahre (n=72): 52,1±6,8 36-50 Jahre (n=110): 47,4±9,9 vs. > 50 Jahre (n=18): 43,8±12,0 <u>Kein Einfluss</u> von Geschlecht (p=0,268) Mentale Lebensqualität (MCS) (n=200):	3- Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und aufgrund von

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Lebendspende der Leber			Erhebung in direkten Interviews 1 Jahr nach Spende	Kein Einfluss von Alter (p=0,198) und Geschlecht Leberversagen Wiederholungsbereitschaft (n=200): 99 % der Spender würden in einer ähnlichen Situation die Spende wiederholen.	Studienlimitationen
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Recipient death, donation in emergency setting, age above 50, higher BMI, and prolonged hospital stay are factors that lead to impaired HRQOL following live liver donation. Despite this, 99% donors did not repent the decision to donate."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive explorative Kohortenstudie, Lebensqualität wird einmal erfasst, Auswertung erfolgt ohne Adjustierung (daher Abwertung wegen Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund der Durchführung in Indien geprüft werden.</p>						
Dew 2018 (A2ALL) (72) Spende 2002-2009 USA Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Prävalenz, deskriptiver Charakteristika und explorative Untersuchung von Prädiktoren der langfristigen bestehenden mentalen und körperlichen Gesundheit nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender 3-10 Jahre nach Spende der Leber, ≥ 18 Jahre, englischsprachig Response: 66 %, mit besserer Nachbeobachtung bei höherer Bildung (vollständige Nachbeobachtung bei 82 % n=517 Alter zur Spende: 19-61 Jahre mit Gleichverteilung über 10-Jahresdekaden Zeit nach Spende: 5,8±1,9 (3-10) Jahre Frauen: 53,2 % Verheiratet / Lebensgemeinschaft: 70,5 % Beziehung zum Organempfänger, Spender ist:	sozio-demographische Merkmale: Geschlecht Beziehung zum Empfänger Wahrnehmung der Spendererfahrung (finanzielle Belastung)	derzeitige mentale Gesundheit und MSC des SF-36 (psychiatrische Störungen einschließlich Major Depression, nicht-panische Angststörungen, Schwere depressiver Symptome und allgemeine mentale HRQoL) gemessen mit PRIME-MD-PHQ	Mentale Gesundheit: schwerwiegende Depression oder Angststörungen: höheres Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 3,71; 95 %-KI: 1,74-7,92 (p< 0,001) Alkoholmissbrauch: geringeres Risiko bei Frauen: OR: 0,21; 95 %-KI: 0,11-0,40 (p< 0,001) Schweregrad der Depression: höheres Risiko bei Frauen: OR: 1,59; 95 %-KI: 1,07-2,32 (p=0,019) höheres Risiko bei nicht-Verwandten OR: 2,02; 95 %-KI: 1,27-3,19 (p=0,003), aber nicht bei Ehepartnern (p=0,450) oder anderen Verwandten (p=0,308) im Vergleich zu erstgradig Verwandten höheres Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 2,63; 95 %-KI: 1,57-4,41 (p< 0,001) schlechte SF-36, MCS:	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Elternteil: 3,7 % Erwachsenes Kind: 31,3 % Geschwister: 23,4 % Ehepartner: 7,7 % anderer biologischer Verwandter: 6,2 % Kein biologischer Verwandter: 10,8 % kein Verwandter: 16,8 % BMI: 17,9-24,9: 39,5 % 25-29,9: 39,9 % 30-42,6: 20,5 % Länge des Krankenhausaufenthaltes nach Spende: 6,7±2,2 Tage Komplikationen im ersten Jahr nach der Spende: keine: 71,3 % Grad 1/2/3: 8,9 / 19,2 / 0,5 % Klinikeinweisung im 1. Jahr nach der Spende: 2,2 % Vitalstatus des Empfängers (verstorben): 17,6 % Tod des Empfängers nach der Spende: 2,5±2,3 Jahre Tod des Empfängers vor erster Befragung des Spenders: 3,8±2,1 Jahre</p>		<p>derzeitige körperliche Gesundheit (Fatigue, Schweregrad von Schmerzen, Auftreten von Schmerzen bei täglichen Aktivitäten, allgemeine körperliche HRQoL) gemessen mit FACIT-Fatigue, BPI und PCS des SF-36, NRS</p> <p>Erfassung über computerassistierte Telefoninterviews Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre</p>	<p>höheres Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 3,07; 95 %-KI: 1,82-5,20 (p< 0,001)</p> <p>Körperliche Gesundheit: Klinisch relevante Fatigue: höheres Risiko bei Frauen: OR: 2,04; 95 %-KI: 2,16-3,33 (p=0,003) höheres Risiko bei nicht-Verwandten OR: 2,01; 95 %-KI: 1,16-3,46 (p=0,012), aber nicht bei Ehepartnern (p=0,459) oder anderen Verwandten (p=0,528) im Vergleich zu erstgradig Verwandten Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 3,83; 95 %-KI: 2,18-6,74 (p< 0,001) Klinisch relevante Schmerzen: höheres Risiko bei Frauen: OR: 1,59; 95 %-KI: 1,07-2,38 (p=0,020) Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 2,32; 95 %-KI: 1,42-3,77 (p< 0,001) Klinisch relevante Schmerzinterferenz: schlechte SF-36, PCS: höheres Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 4,31; 95 %-KI: 2,22-8,39 (p< 0,001) schlechte SF-36, PCS: höheres Risiko bei Frauen: OR: 1,82; 95 %-KI: 1,09-3,03 (p=0,024) höheres Risiko bei finanzieller Belastung: OR: 2,89; 95 %-KI: 1,52-5,48 (p= 0,001)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Posttraumatic Growth Inventory (0=low, 50=high): 25,8 ± 13,4 Better Person Scale (0=low, 10=high): 5,1±2,5 Gesundheitsbezogene Bedenken und Sorgen zur Spende: 47,8 % Offene Spender-bezogene finanzielle Belastung: 60,5 % Spendenbezogene Kosten waren eine Belastung: 15,1 %				

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our study serves to heighten awareness that, while most donors may not experience difficulties in the mental and physical health areas we examined, a subset of donors are at risk for such problems. Among these problems, anxiety and alcohol use may warrant more attention in both research and clinical surveillance efforts. Robust risk factors for our outcomes appear relatively straightforward to assess and, therefore, may be important for transplant programs to consider to identify at-risk donors. Some factors, such as predonation obesity and postdonation burdensome financial costs, are well-recognized as important (but challenging) targets for intervention in their own right. If they can be ameliorated, risk for long-term mental and physical health problems may be lessened. This remains an important issue for future research, given that our study was observational and did not establish cause-effect relationships. Nevertheless, our findings suggest that the monitoring of donor well-being beyond the first few years postdonation should include patient-reported mental and physical health outcomes, and may be most efficiently performed by targeting surveillance efforts to donors at highest risk for such difficulties."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung der Endpunkte mit großen Abstand zur Spende, explorative Untersuchung von Risikofaktoren (soziodemographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Erwartungen zur Spende, psychologische Response nach der Spende, Gesundheitsbedenken nach der Spende, sozio-ökonomische Belastung), explorative Auswahl durch das gewählte Modell, berichtet werden nur signifikante Prädiktoren, alle gegebenen Informationen beziehen sich auf erste Befragung 3-10 Jahre nach der Spende, weitere Lebensereignisse zwischen Spende und erster Befragung und Erinnerung können die erfassten Endpunkte beeinflussen (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (16,8 %) und des hohen Bildungsstandes geprüft werden.

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Ladner 2015 (A2ALL-2) (112) Spende 1998-2010 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Deskriptive Beschreibung der kurz- und langfristigen Lebensqualität nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor oder nach Spende n=374 (Response: 81,6 %) Frauen: 53,5 % Zum Zeitpunkt der Spende: Alter: 38,0±10,2 (18,2-62,7) Jahre BMI: 26,2±4,0 (16-42) Empfänger ist Biologisch Verwandter: 62,3 % Partner: 11,8 % nicht-biologisch Verwandter: 25,9 % Spender ist Raucher: 9,9 % Vorgeschichte Depression: 7,8 % Schmerzmittelgebrauch: 18,7 % Organausfall: 29,1 % Tod des Empfängers: 21,9 %	Demographische Faktoren (Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildung) Beziehung Spender – Empfänger (Biologisch Verwandter, Partner, andere Verwandte oder Nicht-Verwandte)	Gesundheitsbedingte Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) schlechte HRQoL (<0,5 SD unter dem alters- und geschlechtsspezifischen Normwert der HRQoL) Nachbeobachtungszeit bis zu 11 Jahre (2004-2013)	PCS: Höheres Risiko einer schlechten HRQoL bei Latinoamerikanern (OR: 2,5; 95 %-KI: 1,26-5,12; p=0,009) Geringeres Risiko einer schlechten HRQoL bei Höherer Bildung (≥ Bachelor) (OR: 0,53; 95 %-KI: 0,31-0,91; p=0,023) MCS: Geringeres Risiko einer schlechten HRQoL bei Höherer Bildung (≥ Bachelor) (OR: 0,56; 95 %-KI: 0,35-0,91; p=0,02) Für alle anderen untersuchten Risikofaktoren konnte kein signifikanter Einfluss auf die HQoL nachgewiesen werden.	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und aufgrund von Studienlimitationen

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, this investigation provides supportive data that HRQOL for living liver donors is generally good in the short-term and remains so in the long-term. Certain groups of donors, such as Hispanic donors, those with low educational attainment, and those whose recipients die, are at increased risk for poor perceived well-being and may benefit from additional or tailored support. This information will be valuable for counselling potential donors and for providing optimal care for those who proceed with donation."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von Endpunkten der Lebensqualität über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 11 Jahren, teilweise fehlende Angaben zur Lebensqualität vor der Spende aus ersten Jahren (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), explorative Untersuchung von Risikofaktoren (soziodemographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Erwartungen zur Spende,

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
psychologische Response nach der Spende, Gesundheitsbedenken nach der Spende, sozio-ökonomische Belastung), explorative Auswahl durch das gewählte Modell, berichtet werden nur signifikante Prädiktoren, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-biologisch verwandter Spender (25,9 %) geprüft werden; Daten der A2All-Studie zur Lebensqualität wurden für einige Patienten mehrfach ausgewertet, es wurden keine Effektschätzer berechnet.						
BDI: Beck Depression Inventory; BMI: Body-Mass-Index; BPI: Brief Pain Inventory; ES: Effektschätzer; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue subscale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PCS: Physical component score; PTCI-SF: Posttraumatic growth inventory- short form; r: Regressionskoeffizient; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; r: Regressionskoeffizient; Tx: Transplantation						

Psychosoziale Risikofaktoren

Die Evidenztabelle in Tabelle 61 beschreibt Ergebnisse zu psychosozialen Risikofaktoren von langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Leber. Dazu wurden 1 systematische Übersichtsarbeit (Duerinckx 2014), 3 prospektive Kohortenstudien auf der Basis der in den USA und Kanada durchgeführten Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Studie (A2ALL-2) (Butt 2017, Butt 2018, Dew 2018) sowie 1 weitere, in Indien durchgeführte prospektive Kohortenstudie (Chandran 2017) eingeschlossen. Dabei beziehen sich die Auswertungen der A2ALL-2 Studie von Butt 2017 und 2018 auf die Gruppe der Spender in den Jahren 2011 bis 2014, Dew 2018 auf die Spender der Jahre 2002-2009 und Ladner 2015 auf die Spender der Jahre 1998-2010, so dass Ergebnisse von Spendern zur Lebensqualität sowohl in die Veröffentlichungen von Dew 2018 als auch Ladner 2015 eingehen, während in Butt 2017 und 2018 Ergebnisse für unterschiedliche Endpunkte berichtet werden.

Alle psychosozialen Risikofaktoren für Organspender/innen wurden explorativ untersucht, d.h. es werden ausschließlich Ergebnisse für signifikante Einflussfaktoren berichtet. Diese umfassen die Entmutigung vor der Spende (Butt 2017, 2018), eine Erwartung an sinnerfülltes Leben durch die Spende (Butt 2017, 2018), Ambivalenz vor Spende (Butt 2017, 2018), motivationsbedingte Faktoren (Butt 2017, Duerinckx 2014), die Erwartung langanhaltender Gesundheitskomplikationen (Butt 2018), die mentale gesundheitsbedingte Lebensqualität (Butt 2018, Ladner 2015), eine bekannte Spendergeschichte (Butt 2017), die Wahrnehmung der Spendenerfahrung (Butt 2018, Dew 2018) und gesundheitsbezogenen Bedenken (Butt 2018 Dew 2008). In 2 Kohortenstudien (Chandran 2017, Ladner 2014) konnte kein Einfluss der gesundheitsbedingten Lebensqualität festgestellt werden, so dass diese Studien nicht in der Evidenztabelle beschrieben werden.

Die dargestellten Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Während Butt 2017 ausschließlich Ergebnisse zu psychologischen Endpunkten (positive Bewältigung traumatischer Ereignisse und Selbstwahrnehmung des Spenders) berichtet, werden in Butt 2018 Ergebnisse zur körperlichen Symptombelastung (Fatigue, Schmerzen, Symptome), zur Lebensqualität, gesundheitsbedingte Sorgen und Gefühle zur Spende zusammengefasst. Beide Studien erfassten die Risikofaktoren vor der Spende und erfassten Endpunkte über 1-2 Jahre nach der Spende. Dew 2018 beschreibt Ergebnisse zu Risikofaktoren für eine Veränderung der mentalen und körperlichen Gesundheit von Spendern nach der Spende, die Spende erfolgte 3-10 Jahre vor der ersten Befragung.

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren mit dem Level 3 bewertet. In der systematischen Übersicht werden keine Endpunkte spezifiziert, so dass die Qualität der Evidenz in keinen der vorgegebenen Endpunkt einfließt.

Tabelle 61 Evidenztable für psychosoziale Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Butt 2017 (109) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und Prädiktoren psychologischer Endpunkte nach Lebendspende der Leber	Einschluss: Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %	psychosoziale Risikofaktoren: Entmutigung Erwartung an sinnerfülltes Leben durch Spende Ambivalenz hohe Motivation bekannte Spendergeschichte vor der Spende	Psychologische Endpunkte: Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse durch den Spender (PTCI-SF: hohe Werte beschreiben positive Veränderungen nach Spende) Simmons „better person“ Skala (Selbstwahrnehmung als besserer Mensch nach Spende, hohe Werte beschreiben positive Wahrnehmung) Erhebung in computerunterstützten Telefoninterviews durch trainierte	Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse: schlechtere Bewältigung bei Entmutigung (r: -3,56; 95 %-KI: -6,68; -0,45; p= 0,03) bessere Bewältigung bei hohen Erwartungen an sinnerfülltes Leben durch Spende (r: 2,06; 95 %-KI: 1,51; 2,61; p< 0,001) Simmons „better person“ Skala: besseres Selbstbild bei hoher Ambivalenz vor der Spende (r: 0,24; 95 %-KI: 0,07; 0,40; p=0,005) hohen Erwartungen an sinnerfülltes Leben durch Spende (r: 0,27; 95 %-KI: 0,17; 0,37; p< 0,001) hoher Motivation (r: 0,61; 95 %-KI: 0,31; 0,91; p< 0,001) oder einer bekannten (erfolgten oder geplanten) Spendergeschichte (r: 0,79; 95 %-KI: 0,21; 1,37; p= 0,008)	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
				Interviewer im Monat vor und 3, 6 Monate, 1 und 2 Jahre nach der Spende		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our results highlight the need for close psychosocial monitoring for those donors whose recipients died (n=27); some of those donors experienced guilt and concerns about responsibility. Careful screening and targeted, data-driven follow-up hold promise for optimizing psychological outcomes following this procedure for potentially vulnerable donors."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung psychologischer Endpunkte, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Butt 2018 (A2ALL-2) (72) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und explorative Untersuchung von Prädiktoren körperlicher Symptome nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 %	HRQol (MCS) Gefühl ein „black sheep donor“ zu sein Erwartung an sinnerfülltes Leben durch Spende Entmutigung Ambivalenz erwartete langanhaltende Gesundheitskomplikationen vor der Spende	Körperliche Symptombelastung: Fatigue (FACIT-F) Schmerzen: Intensität und Interferenz (BPI) Symptome (möglicherweise assoziiert mit Spende, 10 vordefinierte Symptome) Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) Gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende körperliche Aktivität wie vor der Spende	Fatigue (FACIT-F Skala, Wertebereich 30,3 bei leichter - 85,5 bei schwerer Fatigue): höheres Risiko bei Gefühl ein „black sheep donor“ zu sein (r: 2,39; 95 %-KI 0,79-3,99, p=0,003) höheres Risiko bei Erwartung, dass das Leben nach der Spende lebenswerter wird (r: 0,30; 95 %-KI 0,05-0,55, p=0,02) Abdominale / Rückenschmerzen (0 bei keinen -10 bei den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen): geringeres Risiko je 10 Punkte höherem MCS-Score vor der Spende (r: -0,51; 95 %-KI -0,73, -0,28, p< 0,001) Anzahl körperlicher Symptome aufgrund der Spende (0-10): geringeres Risiko je 10 Punkte höherem MCS-Score vor der Spende (r: -0,64; 95 %-KI -0,95, -0,34, p< 0,001)	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %		körperliche Erholung Erholungszeit körperliche Belastung durch Spende	höheres Risiko bei Entmutigung zu spenden (r: 0,45; 95 %-KI 0,05-0,85, p=0,03) Anzahl gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende (Anzahl 0-4): höheres Risiko bei Ambivalenz vor Spenden (RR: 1,17; 95 %-KI 1,06-1,28; p=0,003) höheres Risiko bei erwarteten langanhaltenden Gesundheitskomplikationen durch die Spende (RR: 2,00; 95 %-KI 1,48-2,70; p< 0,001) Unfähigkeit zu körperlichen Aktivitäten wie vor der Spende: höheres Risiko bei Gefühl ein „black sheep donor“ zu sein (RR: 1,73; 95 %-KI 1,06-2,80, p=0,03) Bestehende medizinische Probleme aufgrund der Spende: höheres Risiko bei Entmutigung zur Spende (RR: 1,89; 95 %-KI 1,17-3,05, p=0,01) Spende stellt körperliche Belastung dar: höheres Risiko bei Ambivalenz zur Spende (RR: 1,23; 95 %-KI 1,05-1,45, p=0,01)	

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Although our data do provide reassurances for living donor liver transplantation (LDLT) candidates, their families, and their health care providers about postdonation fatigue, pain, and other patient-centered physical outcomes, our report also highlights the potential for targeted, longterm follow-up of donors to help optimize these outcomes. Although it may not be the case that all LLDs and their families require longterm follow-up and education, our data suggest that we can identify donors at risk for physical symptoms that may benefit from more active surveillance and intervention. Some of this targeted follow-up may be symptom specific, but there may also be promise in addressing predonation factors that may influence patients' postdonation physical symptoms. There may also be value in adapting symptom control interventions used in other populations for use among LLDs. "

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung Endpunkten zur körperlichen Symptombelastung, untersuchte Risikofaktoren müssen nicht kausal sein, Assoziationen zwischen den Risikofaktoren und nichtgemessene Risikofaktoren können Ergebnisse beeinflussen, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.						
Dew 2018 (A2ALL) (72) 2009 USA Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Prävalenz, deskriptiver Charakteristika und explorative Untersuchung von Prädiktoren der langfristig bestehenden mental und körperlichen Gesundheit nach Lebenspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender 3-10 Jahre nach Spende der Leber, ≥ 18 Jahre, englischsprachig Response: 66 %, mit besserer Nachbeobachtung bei höherer Bildung (vollständige Nachbeobachtung bei 82 % n=517 Alter zur Spende: 19- 61 Jahre mit Gleichverteilung über 10- Jahresdekaden Zeit nach Spende: 5,8±1,9 (3-10) Jahre Frauen: 53,2 % Verheiratet / Lebensgemeinschaft: 70,5 % Beziehung zum Organempfänger, Spender ist: Elternteil: 3,7 % Erwachsenes Kind: 31,3 % Geschwister: 23,4 % Ehepartner: 7,7 %	Wahrnehmung der Spender- erfahrung durch den Spender (Post- Traumatic Growth Inventory, Better Person Scale) gesundheits- bezogene Bedenken zur Spende	derzeitige mentale Gesundheit und MSC des SF-36 (psychiatrische Störungen einschließlich Major Depression, nicht- panische Angststörungen, Schwere depressiver Symptome und allgemeine mentale HRQoL) gemessen mit PRIME-MD-PHQ derzeitige körperliche Gesundheit (Fatigue, Schweregrad von Schmerzen, Auftreten von Schmerzen bei täglichen	<u>Mentale Gesundheit:</u> <u>schwerwiegende Depression oder Angststörungen:</u> höheres Risiko bei gesundheitsbedingten Bedenken zur Spende: OR: 2,58; 95 %-KI: 1,31-5,08 (p=0,006) Alkoholmissbrauch: geringeres Risiko bei hohem post-traumatic Growth-Inventory Score: OR: 0,89; 95 %-KI: 0,80-0,98 (p=0,021) Höherer Schweregrad der Depression: höheres Risiko bei gesundheitsbedingten Bedenken zur Spende: OR: 3,77; 95 %-KI: 2,52-5,65 (p< 0,001) <u>Körperliche Gesundheit:</u> Klinisch relevante Fatigue: geringeres Risiko bei hohem post-traumatic Growth-Inventory Score: OR: 0,90; 95 %-KI: 0,82-0,97 (p=0,010) höheres Risiko bei gesundheitsbedingten Bedenken zur Spende: OR: 5,21; 95 %-KI: 3,10-8,77 (p< 0,001) Klinisch relevante Schmerzinterferenz: schlechte SF-36, PCS:	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktore n und aufgrund von Studien- limitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>anderer biologischer Verwandter: 6,2 % Kein biologischer Verwandter: 10,8 % kein Verwandter: 16,8 % BMI: 17,9-24,9: 39,5 % 25-29,9: 39,9 % 30-42,6: 20,5 % Länge des Krankenhausaufenthaltes nach Spende: 6,7±2,2 Tage Komplikationen im ersten Jahr nach der Spende: keine: 71,3 % Grad 1/2/3: 8,9 / 19,2 / 0,5 % Klinikeinweisung im 1. Jahr nach der Spende: 2,2 % Vitalstatus des Empfängers (verstorben): 17,6 % Tod des Empfängers nach der Spende: 2,5±2,3 Jahre Tod des Empfängers vor erster Befragung des Spenders: 3,8±2,1 Jahre Posttraumatic Growth Inventory (0=low, 50=high): 25,8 ± 13,4</p>		<p>Aktivitäten, allgemeine körperliche HRQoL gemessen mit FACIT-Fatigue, BPI und PCS des SF-36, NRS</p> <p>Erfassung über computerassistierte Telefoninterviews Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre</p>	<p>höheres Risiko bei höherem Better-Person-Skalen OR: 1,13; 95 %-KI: 1,01-1,27 (p= 0,034) höheres Risiko bei gesundheitsbedingten Bedenken zur Spende: OR: 3,58; 95 %-KI: 1,79-7,13 (p< 0,001) schlechte SF-36, PCS: höheres Risiko bei gesundheitsbedingten Bedenken zur Spende: OR: 3,42; 95 %-KI: 1,99-5,88 (p< 0,001)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Better Person Scale (0=low, 10=high): 5,1±2,5 Gesundheitsbezogene Bedenken und Sorgen zur Spende: 47,8 % Offene Spender-bezogene finanzielle Belastung: 60,5 % Spendenbezogene Kosten waren eine Belastung: 15,1 %				

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our study serves to heighten awareness that, while most donors may not experience difficulties in the mental and physical health areas we examined, a subset of donors are at risk for such problems. Among these problems, anxiety and alcohol use may warrant more attention in both research and clinical surveillance efforts. Robust risk factors for our outcomes appear relatively straightforward to assess and, therefore, may be important for transplant programs to consider to identify at-risk donors. Some factors, such as predonation obesity and postdonation burdensome financial costs, are well-recognized as important (but challenging) targets for intervention in their own right. If they can be ameliorated, risk for long-term mental and physical health problems may be lessened. This remains an important issue for future research, given that our study was observational and did not establish cause-effect relationships. Nevertheless, our findings suggest that the monitoring of donor well-being beyond the first few years postdonation should include patient-reported mental and physical health outcomes, and may be most efficiently performed by targeting surveillance efforts to donors at highest risk for such difficulties."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung der Endpunkte mit großen Abstand zur Spende, explorative Untersuchung von Risikofaktoren (soziodemographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Erwartungen zur Spende, psychologische Response nach der Spende, Gesundheitsbedenken nach der Spende, sozio-ökonomische Belastung), explorative Auswahl durch das gewählte Modell, berichtet werden nur signifikante Prädiktoren, alle gegebenen Informationen beziehen sich auf erste Befragung 3-10 Jahre nach der Spende, weitere Lebensereignisse zwischen Spende und erster Befragung und Erinnerung können die erfassten Endpunkte beeinflussen (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (16,8 %) und des hohen Bildungsstandes geprüft werden.

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Duerinckx 2014 (114) Suche bis Juni 2011	Systematische Übersicht Untersuchung publizierter Leitlinien, Konsensusstatements (aus neuen oder laufenden Studien oder Experten-konsens) und Beschreibung von Protokollen oder Programmen	<u>Einschluss:</u> publizierte Leitlinien, Konsensusstatements (aus neuen oder laufenden Studien oder Experten-konsens) und Beschreibungen von Protokollen oder Programmen mit Beschreibungen zur psychosozialen Evaluation vor der Lebendspende von Niere oder Leber, Sprache: Englisch, Französisch, Deutsch oder Holländisch N=34 Veröffentlichungen: 7 Leitlinien, 6 Konsensusstatements, 21 Protokolle N=17 zu Lebendspende der Niere, N=8 der Leber, N=4 zu beiden Entitäten, N=5 ohne Organspezifizierung	insgesamt wurden 197 verschiedene psychosoziale Risikofaktoren untersucht, es fehlt eine Taxonomie zum Begriff psychosoziale Evaluation, daher hohe Heterogenität in der Terminologie und Detailliertheit der Beschreibung, zu meisten Faktoren fehlt Evidenzgrundlage	nicht festgelegt	Beschreibung von Kontraindikationen (N=18): nur 3 Studien unterschieden zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen, eine Evidenzbasierung wird in 1 Studie beschrieben, am häufigsten werden folgende beschrieben: motivations-bedingte Faktoren (Druck oder Zwang zur Spende, bestehende oder Vorgeschichte psychiatrischer Störungen, Ambivalenz, unrealistische Erwartungen) Kontraindikationen können sich in der Gruppe der nichtverwandten Spender von anderen Spendern unterscheiden und zwischen initialem Screening und der detaillierten Evaluation Risikofaktoren müssen nicht zum Ausschluss der Spender führen, sondern können dazu dienen, Personen mit zusätzlichem Unterstützungsbedarf oder Bedarf an therapeutische Interventionen zur Optimierung der Endpunkte zu identifizieren. Weitere berichtete Ergebnisse zur Durchführung der psychosozialen Evaluation entsprechen nicht der Fragestellung.	2 Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und Inkonsistenz
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Guidelines and consensus statements were inconsistent and lacked concreteness for both their content and process, possibly explaining the observed variability in center-specific evaluation protocols and programs. Overall, recommended screening criteria are not						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>evidence-based and an operational definition of the concept “psychosocial” is missing, causing heterogeneity in terminology. Variation also exists on methods used to psychosocially evaluate potential donors. The scientific basis of predonation psychosocial evaluation needs to be strengthened. There is a need for high-quality prospective psychosocial outcome studies in living donors, a uniform terminology to label psychosocial screening criteria, and validated instruments to identify risk factors.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Es werden Ergebnisse zu Kontraindikationen ohne Beschreibung der Ergebnisse in Hinsicht auf spezifizierte Endpunkte im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit moderater Qualität berichtet. Es wurden Leitlinien (ohne Aussagen zur Evidenzbasierung, neue Ergebnisse aus aktuellen und laufenden Forschungsprojekten oder Expertenkonsens und Protokolle / Programme ausgewertet, welche heterogene Risikofaktoren mit unterschiedlicher Terminologie und Detailliertheit berichten. Es erfolgt eine Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen da die Ergebnisse nicht evidenzbasiert sind und keine Endpunkte und Effektschätzer genannt werden. Zusätzlich erfolgt eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz aufgrund der beschriebenen Heterogenität.</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory; BMI: Body-Mass-Index; BPI: Brief Pain Inventory; ES: Effektschätzer; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue subscale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PCS: Physical component score; PTCI-SF: Posttraumatic growth inventory- short form; r: Regressionskoeffizient; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; r: Regressionskoeffizient; Tx: Transplantation</p>						

Somatische Risikofaktoren

Die Evidenztabelle in Tabelle 62 beschreibt Ergebnisse zu somatischen Risikofaktoren von langfristigen psychosozialen Konsequenzen einer Lebendspende der Leber. Dazu wurden 3 prospektive Kohortenstudien auf der Basis der in den USA und Kanada durchgeführten Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Studie (A2ALL-2) (Butt 2018, Dew 2018, Ladner 2015) sowie 1 weitere, in Indien durchgeführte prospektive Kohortenstudie (Chandran 2017) eingeschlossen. Dabei bezieht sich die Auswertung der A2ALL-2 Studie von Butt 2018 auf die Gruppe der Spender in den Jahren 2011 bis 2014, Dew 2018 auf die Spender der Jahre 2002-2009 und Ladner 2015 auf die Spender der Jahre 1998-2010, so dass Ergebnisse von Spendern zur Lebensqualität sowohl in die Veröffentlichungen von Dew 2018 als auch Ladner 2015 eingehen.

Alle somatischen Risikofaktoren für Organspender/innen wurden explorativ untersucht, d.h. es werden ausschließlich Ergebnisse für signifikante Einflussfaktoren berichtet. Diese umfassen den BMI (Butt 2018, Chandran 2017, Dew 2018, Ladner 2015), die körperliche Komponente der gesundheitsbedingten Lebensqualität (PCS) (Butt 2018), Komorbiditäten (Chandran 2017), Leberversagen (Chandran 2017), Bluthochdruck (Ladner 2015), Schmerzmitteleinnahme (Ladner 2015) und Rauchen (Ladner 2015).

Die dargestellten Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. In Butt 2018 werden Ergebnisse zur körperlichen Symptombelastung (Fatigue, Schmerzen, Symptome), zur Lebensqualität, gesundheitsbedingte Sorgen und Gefühle zur Spende berichtet, die Risikofaktoren wurden vor der Spende und die Endpunkte über 1-2 Jahre nach der Spende erfasst. Dew 2018 beschreibt Ergebnisse zu Risikofaktoren für eine Veränderung der mentalen und körperlichen Gesundheit von Spendern nach der Spende, die Spende erfolgte 3-10 Jahre vor der ersten Befragung.

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren mit dem Level 3 bewertet.

Tabelle 62: Evidenztafel für somatische Risikofaktoren für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Butt 2018 (A2ALL-2) (72) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und explorative Untersuchung von Prädiktoren körperlicher Symptome nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 % Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %	BMI HRQol (PCS)	Körperliche Symptombelastung: Fatigue (FACIT-F) Schmerzen: Intensität und Interferenz (BPI) Symptome (möglicherweise assoziiert mit Spende, 10 vordefinierte Symptome) Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) Gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende körperliche Aktivität wie vor der Spende körperliche Erholung Erholungszeit körperliche Belastung durch Spende	Fatigue (FACIT-F Skala, Wertebereich 30,3 bei leichter - 85,5 bei schwerer Fatigue): Kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren Abdominale / Rückenschmerzen (0 bei keinen -10 bei den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen): geringeres Risiko je 10 Punkte höherem PCS-Score vor der Spende (r: -0,56; 95 %-KI -0,98, -0,148, p= 0,009) Anzahl körperlicher Symptome aufgrund der Spende (0-10): geringeres Risiko je 10 Punkte höherem PCS-Score vor der Spende (r: -1,01; 95 %-KI -1,56, -0,45, p< 0,001) Anzahl gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende (Anzahl 0-4): Kein Einfluss der hier untersuchten somatischen Risikofaktoren Unfähigkeit zu körperlichen Aktivitäten wie vor der Spende: höheres Risiko bei Übergewicht im Vergleich zu Normalgewicht zum Zeitpunkt der Spende (RR: 1,82; 95 %-KI 1,12-2,98, p=0,017) Deutlich langsamere Erholung als erwartet:	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
				negative Gefühle hinsichtlich der Spende	Kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren Bestehende medizinische Probleme aufgrund der Spende: Kein Einfluss der untersuchten Risikofaktoren Spende stellt körperliche Belastung dar Spende stellt körperliche Belastung dar: höheres Risiko bei erwarteten langanhaltenden Gesundheitskomplikationen durch die Spende (RR: 2,03; 95 %-KI 1,268-3,25; p= 0,004)	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Although our data do provide reassurances for living donor liver transplantation (LDLT) candidates, their families, and their health care providers about postdonation fatigue, pain, and other patient-centered physical outcomes, our report also highlights the potential for targeted, longterm follow-up of donors to help optimize these outcomes. Although it may not be the case that all LLDs and their families require longterm follow-up and education, our data suggest that we can identify donors at risk for physical symptoms that may benefit from more active surveillance and intervention. Some of this targeted follow-up may be symptom specific, but there may also be promise in addressing predonation factors that may influence patients' postdonation physical symptoms. There may also be value in adapting symptom control interventions used in other populations for use among LLDs. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung Endpunkten zur körperlichen Symptombelastung, untersuchte Risikofaktoren müssen nicht kausal sein, Assoziationen zwischen den Risikofaktoren und nichtgemessene Risikofaktoren können Ergebnisse beeinflussen, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Chandran 2017 (116) 2011-2014 Indien	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Lebensqualität und prädiktiver Faktoren bei	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber n=200 (Response: 94,8 %) Frauen: 70,6 % Alter: 38,5±9,2 Jahre Spender für Kinder: 15 % Spender waren Eltern /Ehepartner: 98,5 %	BMI (Adipositas bei BMI> 30) Komorbiditäten	HRQoL: MCS, PCS gemessen mit SF-36 (0-100 %, höhere Werte beschreiben bessere QoL, in Allgemeinbevölkerung: 50±19)	Körperliche Lebensqualität (PCS) (n=200): PCS=48,76±9,53, Werte < 50 traten bei 46 % der Spender auf bessere Werte bei geringerem BMI (p=0,026): BMI 18,5-23 (n=61): 51,3±6,7 BMI 23,5-27,5 (n=94): 48,1±10,4 BMI > 27,5 (n=45): 46,6±10,3	3- Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	nach Lebendspende der Leber	Übergewicht (BMI > 23): 47 % Adipositas (BMI > 27,5): 22 %		Wiederholungs- bereitschaft Erhebung in direkten Interviews 1 Jahr nach Spende	Mentale Lebensqualität (MCS) (n=200): PCS=53,37±6,11, Werte < 50 traten bei 16,5 % der Spender auf <u>Kein Einfluss von BMI (p=0,382)</u> Wiederholungsbereitschaft (n=200): 99 % der Spender würden in einer ähnlichen Situation die Spende wiederholen.	aufgrund von Studien- limitationen
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Recipient death, donation in emergency setting, age above 50, higher BMI, and prolonged hospital stay are factors that lead to impaired HRQOL following live liver donation. Despite this, 99% donors did not repent the decision to donate."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive explorative Kohortenstudie, Lebensqualität wird einmal erfasst, Auswertung erfolgt ohne Adjustierung (daher Abwertung wegen Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund der Durchführung in Indien geprüft werden.</p>						
Dew 2018 (A2ALL) (72) 2009 USA Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Prävalenz, deskriptiver Charakteristika und explorative Untersuchung von Prädiktoren der langfristig bestehenden mental und körperlichen Gesundheit nach	<u>Einschluss:</u> Lebendspender 3-10 Jahre nach Spende der Leber, ≥ 18 Jahre, englischsprachig Response: 66 %, mit besserer Nachbeobachtung bei höherer Bildung (vollständige Nachbeobachtung bei 82 % n=517 Alter zur Spende: 19- 61 Jahre mit Gleichverteilung über 10- Jahresdekaden Zeit nach Spende: 5,8±1,9 (3-10) Jahre Frauen: 53,2 %	BMI	derzeitige mentale Gesundheit und MSC des SF-36 (psychiatrische Störungen einschließlich Major Depression, nicht- panische Angststörungen, Schwere depressiver Symptome und allgemeine mentale HRQoL) gemessen mit PRIME-MD-PHQ	<u>Mentale Gesundheit:</u> schwerwiegende Depression oder Angststörungen: Kein Einfluss der untersuchten somatischen Risikofaktoren. Alkoholmissbrauch: Kein Einfluss somatischer Risikofaktoren Schweregrad der Depression: höheres Risiko bei Adipositas: OR: 2,19; 95 %-KI: 1,35-3,56 (p=0,002), aber nicht bei Übergewicht (p=0,546) <u>Körperliche Gesundheit:</u> Klinisch relevante Fatigue: höheres Risiko bei Adipositas: OR: 2,53; 95 %-KI: 1,40-4,57 (p=0,002), aber nicht bei Übergewicht (p=0,240) Klinisch relevante Schmerzen:	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktore n und aufgrund von Studien- limitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Lebendspende der Leber	<p>Verheiratet / Lebensgemeinschaft: 70,5 % Beziehung zum Organempfänger, Spender ist: Elternteil: 3,7 % Erwachsenen Kind: 31,3 % Geschwister: 23,4 % Ehepartner: 7,7 % anderer biologischer Verwandter: 6,2 % Kein biologischer Verwandter: 10,8 % kein Verwandter: 16,8 % BMI: 17,9-24,9: 39,5 % 25-29,9: 39,9 % 30-42,6: 20,5 % Länge des Krankenhausaufenthaltes nach Spende: 6,7±2,2 Tage Komplikationen im ersten Jahr nach der Spende: keine: 71,3 % Grad 1/2/3: 8,9 / 19,2 / 0,5 % Klinikeinweisung im 1. Jahr nach der Spende: 2,2 % Vitalstatus des Empfängers (verstorben): 17,6 %</p>		<p>derzeitige körperliche Gesundheit (Fatigue, Schweregrad von Schmerzen, Auftreten von Schmerzen bei täglichen Aktivitäten, allgemeine körperliche HRQoL) gemessen mit FACIT-Fatigue, BPI und PCS des SF-36, NRS</p> <p>Erfassung über computerassistierte Telefoninterviews Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre</p>	<p>höheres Risiko bei gesundheitsbedingten Bedenken zur Spende: OR: 2,60; 95 %-KI: 1,74-3,89 (p< 0,001) Klinisch relevante Schmerzinterferenz: höheres Risiko bei Adipositas: OR: 2,32; 95 %-KI: 1,10-4,89 (p=0,027), aber nicht bei Übergewicht (p=0,966) schlechte SF-36, PCS: höheres Risiko bei Adipositas: OR: 2,34; 95 %-KI: 1,28-4,27 (p=0,006), aber nicht bei Übergewicht (p=0,556)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Tod des Empfängers nach der Spende: 2,5±2,3 Jahre</p> <p>Tod des Empfängers vor erster Befragung des Spenders: 3,8±2,1 Jahre</p> <p>Posttraumatic Growth Inventory (0=low, 50=high): 25,8 ± 13,4</p> <p>Better Person Scale (0=low, 10=high): 5,1±2,5</p> <p>Gesundheitsbezogene Bedenken und Sorgen zur Spende: 47,8 %</p> <p>Offene Spender-bezogene finanzielle Belastung: 60,5 %</p> <p>Spendenbezogene Kosten waren eine Belastung: 15,1 %</p>				

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our study serves to heighten awareness that, while most donors may not experience difficulties in the mental and physical health areas we examined, a subset of donors are at risk for such problems. Among these problems, anxiety and alcohol use may warrant more attention in both research and clinical surveillance efforts. Robust risk factors for our outcomes appear relatively straightforward to assess and, therefore, may be important for transplant programs to consider to identify at-risk donors. Some factors, such as predonation obesity and postdonation burdensome financial costs, are well-recognized as important (but challenging) targets for intervention in their own right. If they can be ameliorated, risk for long-term mental and physical health problems may be lessened. This remains an important issue for future research, given that our study was observational and did not establish cause-effect relationships. Nevertheless, our findings suggest that the monitoring of donor well-being beyond the first few years postdonation should include patient-reported mental and physical health outcomes, and may be most efficiently performed by targeting surveillance efforts to donors at highest risk for such difficulties."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung der Endpunkte mit großen Abstand zur Spende, explorative Untersuchung von Risikofaktoren (soziodemographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Erwartungen zur Spende,

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
psychologische Response nach der Spende, Gesundheitsbedenken nach der Spende, sozio-ökonomische Belastung), explorative Auswahl durch das gewählte Modell, berichtet werden nur signifikante Prädiktoren, alle gegebenen Informationen beziehen sich auf erste Befragung 3-10 Jahre nach der Spende, weitere Lebensereignisse zwischen Spende und erster Befragung und Erinnerung können die erfassten Endpunkte beeinflussen (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (16,8 %) und des hohen Bildungsstandes geprüft werden.						
Ladner 2015 (A2ALL-2) (112) Spende 1998-2010 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Deskriptive Beschreibung der kurz- und langfristigen Lebensqualität nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor oder nach Spende n=374 (Response: 81,6 %) Frauen: 53,5 % Zum Zeitpunkt der Spende: Alter: 38,0±10,2 (18,2-62,7) Jahre BMI: 26,2±4,0 (16-42) Empfänger ist Biologisch Verwandter: 62,3 % Partner: 11,8 % nicht-biologisch Verwandter: 25,9 % Spender ist Raucher: 9,9 % Vorgeschichte Depression: 7,8 % Schmerzmittelgebrauch: 18,7 % Organausfall: 29,1 % Tod des Empfängers: 21,9 %	somatische Risikofaktoren (BMI, Bluthochdruck, Schmerzmittel-einnahme, Rauchen)	Gesundheitsbedingt eLebensqualität (SF-36, PCS und MCS) schlechte HRQoL (<0,5 SD unter dem alters- und geschlechtsspezifischem Normwert der HRQoL) Nachbeobachtungszeit bis zu 11 Jahre (2004-2013)	Für somatische Risikofaktoren konnte kein signifikanter Einfluss auf die HRQoL nachgewiesen werden.	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und aufgrund von Studienlimitationen
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, this investigation provides supportive data that HRQOL for living liver donors is generally good in the short-term and remains so in the long-term. Certain groups of donors, such as Hispanic donors, those with low educational attainment, and those whose						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>recipients die, are at increased risk for poor perceived well-being and may benefit from additional or tailored support. This information will be valuable for counselling potential donors and for providing optimal care for those who proceed with donation.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von Endpunkten der Lebensqualität über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 11 Jahren, teilweise fehlende Angaben zur Lebensqualität vor der Spende aus ersten Jahren (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), explorative Untersuchung von Risikofaktoren (soziodemographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Erwartungen zur Spende, psychologische Response nach der Spende, Gesundheitsbedenken nach der Spende, sozio-ökonomische Belastung), explorative Auswahl durch das gewählte Modell, berichtet werden nur signifikante Prädiktoren, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-biologisch verwandter Spender (25,9 %) geprüft werden; Daten der A2All-Studie zur Lebensqualität wurden für einige Patienten mehrfach ausgewertet, es wurden keine Effektschätzer berechnet</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory; BMI: Body-Mass-Index; BPI: Brief Pain Inventory; ES: Effektschätzer; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue subscale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre’s Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PCS: Physical component score; PTCI-SF: Posttraumatic growth inventory- short form; r: Regressionskoeffizient; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; r: Regressionskoeffizient; Tx: Transplantation</p>						

Versorgungstechnische Risikofaktoren / Komplikationen

Die Evidenztafel in Tabelle 63 beschreibt Ergebnisse zu versorgungstechnischen Risikofaktoren und Komplikationen beim Spender oder Empfänger und deren langfristige psychosoziale Konsequenzen nach einer Lebendspende der Leber. Dazu wurden 3 prospektive Kohortenstudien auf der Basis der in den USA und Kanada durchgeführten Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Studie (A2ALL-2) (Butt 2017, Butt 2018, Ladner 2015) sowie 1 weitere, in Indien durchgeführte, prospektive Kohortenstudie (Chandran 2017) eingeschlossen. Dabei beziehen sich die Auswertungen der A2ALL-2 Studie von Butt 2017 und 2018 auf die Gruppe der Spender in den Jahren 2011 bis 2014 und Ladner 2015 auf die Spender der Jahre 1998-2010, so dass keine Ergebnisse von Spendern in mehrere Publikationen eingehen.

Alle Risikofaktoren für Organspender/innen wurden explorativ untersucht, d.h. es werden ausschließlich Ergebnisse für signifikante Einflussfaktoren berichtet. Als versorgungstechnischen Risikofaktoren wurden die Durchführung der Operation (Chandran 2017) und die Indikation zur Lebertransplantation (Butt 2017) untersucht. Dazu kommen Komplikationen des Spenders, welche über die Dauer des Klinikaufenthaltes nach der Spende (Butt 2017, 2018, Chandran 2017), postoperative Komplikationen (Butt 2017, 2018, Chandran 2017, Ladner 2015), einen ITS-Aufenthalt (Chandran 2017) umfassen und das Wissen um Tod des Empfängers (Butt 2017, 2018, Chandran 2017, Ladner 2015).

Die Arbeiten unterscheiden sich hinsichtlich der berichteten Endpunkte. Während Butt 2017 ausschließlich Ergebnisse zu psychologischen Endpunkten (positive Bewältigung traumatischer Ereignisse und Selbstwahrnehmung des Spenders) berichtet, werden in Butt 2018 Ergebnisse zur körperlichen Symptombelastung (Fatigue, Schmerzen, Symptome), zur Lebensqualität, gesundheitsbedingte Sorgen und Gefühle zur Spende zusammengefasst. Beide Studien erfassten die Risikofaktoren vor der Spende und erfassten Endpunkte über 1-2 Jahre nach der Spende. Eine weitere monozentrische Studie (Chandran 2017) erfasste die Risikofaktoren vor der Spende und die Veränderung der Lebensqualität des Spenders im 1. Jahr nach der Spende sowie deren Wiederholungsbereitschaft für eine Lebendspende. Ladner 2015 beschreibt Risikofaktoren für die gesundheitsbedingte Lebensqualität von der Spende bis zu 11 Jahre nach der Spende.

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der explorativen Untersuchung aller Risikofaktoren mit dem Level 3 bewertet.

Tabelle 63 Evidenztabelle für versorgungstechnische Risikofaktoren / Komplikationen für eine langfristige Veränderung von psychosozialen Endpunkten nach Lebendspende der Leber (Schlüsselfrage 6)

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Butt 2017 (109) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und Prädiktoren psychologischer Endpunkte nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 % Vitalstatus des Empfängers Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 %	versorgungstechnische Risikofaktoren (Dauer des Klinikaufenthaltes nach der Spende, postoperative Komplikationen des Spenders) Wissen um Tod des Empfängers Indikation zur Lebertransplantation	Psychologische Endpunkte: Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse (PTCI-SF: hohe Werte beschreiben positive Veränderungen nach Spende) Simmons „better person“ Skala (Selbstwahrnehmung als besserer Mensch nach Spende, hohe Werte beschreiben positive Wahrnehmung) Erhebung in computerunterstützten Telefoninterviews durch trainierte	Positive Bewältigung traumatischer Ereignisse: Indikation des Empfängers für eine Leber-Tx zeigte nur für die Diagnose einer kryptogenen Zirrhose einen Zusammenhang: Spender wiesen um 7,5 Punkte höhere positive Bewältigungsscores auf als im Vergleich zu anderen Indikationen (95 %-KI: 0,67-14,4) Zustand bei bekanntem Tod des Empfängers (n=27): erhöhtes Risiko keiner weiteren Spendenbereitschaft (RR: 8,0; 95 %-KI: 2,9-22,3; p=0,047) 9 (33 %) hatten zu mindestens einem Zeitpunkt Schuldgefühle 6 (22 %) fühlten sich niemals verantwortlich	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %		Interviewer im Monat vor und 3, 6 Monate, 1 und 2 Jahre nach der Spende		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Our results highlight the need for close psychosocial monitoring for those donors whose recipients died (n=27); some of those donors experienced guilt and concerns about responsibility. Careful screening and targeted, data-driven follow-up hold promise for optimizing psychological outcomes following this procedure for potentially vulnerable donors."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung psychologischer Endpunkte, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Butt 2018 (A2ALL-2) (72) 02/2011 - 01/2014 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung von zeitlichen Trends und explorative Untersuchung von Prädiktoren körperlicher Symptome nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor Spende n=271 (Response: 91,2 %) Frauen: 57,2 % Alter: 36,8±10,5 Jahre Verheiratet / Lebenspartnerschaft: 63,1 % Empfänger ist Erstgradig Verwandter: 53,1 % Partner: 6,3 % andere Verwandte: 19,2 % keine Verwandtschaft: 21,4 % Krankenhausaufenthalt: 5,5±2,0 (1-14) Tage	versorgung- technische Risikofaktoren (Dauer des Klinikaufenthalt es nach der Spende, erneuter Klinikaufenthalt nach Spende, postoperative Komplikationen des Spenders) Wissen um Tod des Empfängers	Körperliche Symptombelastun g: Fatigue (FACIT-F) Schmerzen: Intensität und Interferenz (BPI) Symptome (möglicherweise assoziiert mit Spende, 10 vordefinierte Symptome) Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) Gesundheitsbedin gte Sorgen nach der Spende	Fatigue (FACIT-F Skala, Wertebereich 30,3 bei leichter - 85,5 bei schwerer Fatigue): höheres Risiko bei Tod des Empfängers (r: 3,62; 95 %-KI 1,23-6,01, p=0,003) höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (r: 0,49; 95 %-KI 0,12-0,86, p=0,009) Abdominale / Rückenschmerzen (0 bei keinen - 10 bei den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen): höheres Risiko bei Tod des Empfängers (r: 0,68; 95 %-KI 0,18-1,19, p=0,008) höheres Risiko bei postoperativen Komplikationen (r: 0,73; 95 %-KI 0,36-1,11, p<0,001) höheres Risiko bei postoperativen Schmerzen (r: 0,329; 95 %-KI 0,20-0,44, p<0,001) Anzahl körperlicher Symptome aufgrund der Spende (0-10):	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktore n

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
		<p>Postoperative Komplikationen (0/≥ 1): 80,4 / 19,2 %</p> <p>Vitalstatus des Empfängers</p> <p>Empfänger wusste vom Versterben des Empfängers: 10,3 %</p> <p>Spender wurde ermutigt / entmutigt zu spenden: 13,4 / 46,6 %</p>		<p>körperliche Aktivität wie vor der Spende</p> <p>körperliche Erholung</p> <p>Erholungszeit</p> <p>körperliche Belastung durch Spende</p> <p>negative Gefühle hinsichtlich der Spende</p>	<p>höheres Risiko bei Tod des Empfängers (r: 1,04; 95 %-KI 0,42-1,66, p=0,001)</p> <p>höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (r: 0,22; 95 %-KI 0,12-0,32, p<0,001)</p> <p>Anzahl gesundheitsbedingte Sorgen nach der Spende (Anzahl 0-4):</p> <p>höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (RR: 1,13; 95 %-KI 1,07-1,20, p=0,002)</p> <p>Unfähigkeit zu körperlichen Aktivitäten wie vor der Spende:</p> <p>höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (RR: 1,32; 95 %-KI 1,15-1,52, p<0,001)</p> <p>Keine vollständige körperliche Erholung:</p> <p>höheres Risiko bei Tod des Empfängers (HR: 3,55; 95 %-KI 1,88-6,68, p=0,01)</p> <p>höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (RR: 1,63; 95 %-KI 1,39-1,92, p<0,001)</p> <p>Deutlich langsamere Erholung als erwartet:</p> <p>höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (RR: 1,31; 95 %-KI 1,10-1,55, p=0,005)</p> <p>Bestehende medizinische Probleme aufgrund der Spende:</p> <p>höheres Risiko bei postoperativen Komplikationen (RR: 2,33; 95 %-KI 1,32-4,14, p=0,01)</p>	

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
					<p>Spende stellt körperliche Belastung dar</p> <p>Spende stellt körperliche Belastung dar: höheres Risiko bei Tod des Empfängers (HR: 2,15; 95 %-KI 1,05-4,40, p=0,04) höheres Risiko je zusätzlichem Kliniktag nach der Spende (RR: 1,16; 95 %-KI 1,01-1,32, p=0,02) höheres Risiko bei erneutem Klinikaufenthalt nach der Spende (RR: 3,25; 95 %-KI 1,34-7,90, p=0,01)</p>	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Although our data do provide reassurances for living donor liver transplantation (LDLT) candidates, their families, and their health care providers about postdonation fatigue, pain, and other patient-centered physical outcomes, our report also highlights the potential for targeted, longterm follow-up of donors to help optimize these outcomes. Although it may not be the case that all LLDs and their families require longterm follow-up and education, our data suggest that we can identify donors at risk for physical symptoms that may benefit from more active surveillance and intervention. Some of this targeted follow-up may be symptom specific, but there may also be promise in addressing predonation factors that may influence patients' postdonation physical symptoms. There may also be value in adapting symptom control interventions used in other populations for use among LLDs. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Qualitativ gute, aber explorative prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung Endpunkten zur körperlichen Symptombelastung, untersuchte Risikofaktoren müssen nicht kausal sein, Assoziationen zwischen den Risikofaktoren und nichtgemessene Risikofaktoren können Ergebnisse beeinflussen, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-verwandter Spender (21,4 %) geprüft werden.</p>						
Chandran 2017 (116) 2011-2014 Indien	Prospektive Kohortenstudie Untersuchung der Lebensqualität und prädiktiver Faktoren bei nach	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber n=200 (Response: 94,8 %) Frauen: 70,6 % Alter: 38,5±9,2 Jahre Spender für Kinder: 15 % Spender waren Eltern /Ehepartner: 98,5 % Übergewicht (BMI> 23): 47 %	Operation (geplant vs. Notfall) Intra-abdominal collection ITS-Aufenthalt Dauer des Krankenhausaufenthaltes	HRQoL: MCS, PCS gemessen mit SF-36 (0-100 %, höhere Werte beschreiben bessere QoL, in Allgemeinbevölkerung: 50±19) Wiederholungsbereitschaft	Körperliche Lebensqualität (PCS) (n=200): bessere Werte bei kürzerem Krankenhausaufenthalt (p=0,042): Dauer ≤ 13 Tage (n=172): 49,5±9,0 Dauer ≥ 14 Tage (n=28): 44,5±11,8 schlechtere Werte bei Tod des Empfängers (p< 0,001): Empfänger lebt (n=128): 50,5±8,6 Empfänger verstorben (n=72): 45,7±10,4	3- Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und aufgrund von

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Lebendspende der Leber	Adipositas (BMI> 27,5): 22 %	nach der Spende Wissen um Tod des Empfängers postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo und Auftreten) postoperatives Leberversagen beim Spender (50-50 Kriterium) Organtyp (extended right lobe vs. modified right lobe vs. andere) *daher nicht extrahiert	Erhebung in direkten Interviews 1 Jahr nach Spende	Kein Einfluss von Operationsart (p=0,527), Intra-abdominal collection (p=0,879), ITS-Aufenthalt (p=0,283), Komplikationen (p=0,194, p=0,094, Leberversagen (p=0,507) und Organtyp (p=0,985) Mentale Lebensqualität (MCS) (n=200): bessere Werte bei geplanter Operation (p< 0,001): geplante OP (n=170): 54,5±4,6 Notfall-OP (n=30): 47,3±9,6 schlechtere Werte bei Tod des Empfängers (p=0,05): Empfänger lebt (n=128): 54,0±5,5 Empfänger verstorben (n=72): 52,2±7,0 Kein Einfluss Intra-abdominal collection (p=0,578), ITS-Aufenthalt (p=0,471), Krankenhausaufenthalt (p=0,119), Komplikationen (p=0,537, p=0,355), Leberversagen (p=0,508) und Organtyp (p=0,703) Wiederholungsbereitschaft (n=200): 99 % der Spender würden in einer ähnlichen Situation die Spende wiederholen.	Studien-limitationen
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Recipient death, donation in emergency setting, age above 50, higher BMI, and prolonged hospital stay are factors that lead to impaired HRQOL following live liver donation. Despite this, 99% donors did not repent the decision to donate."</p>						

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive explorative Kohortenstudie, Lebensqualität wird einmal erfasst, Auswertung erfolgt ohne Adjustierung (daher Abwertung wegen Studienlimitationen), Übertragbarkeit sollte aufgrund der Durchführung in Indien geprüft werden.						
Ladner 2015 (A2ALL-2) (112) Spende 1998-2010 USA / Kanada	Prospektive Kohortenstudie Deskriptive Beschreibung der kurz- und langfristigen Lebensqualität nach Lebendspende der Leber	<u>Einschluss:</u> Lebendspender der Leber vor oder nach Spende n=374 (Response: 81,6 %) Frauen: 53,5 % Zum Zeitpunkt der Spende: Alter: 38,0±10,2 (18,2-62,7) Jahre BMI: 26,2±4,0 (16-42) Empfänger ist Biologisch Verwandter: 62,3 % Partner: 11,8 % nicht-biologisch Verwandter: 25,9 % Spender ist Raucher: 9,9 % Vorgeschichte Depression: 7,8 % Schmerzmittelgebrauch: 18,7 % Organausfall: 29,1 % Tod des Empfängers: 21,9 %	Wissen um Tod des Empfängers postoperative Komplikationen	Gesundheitsbedingte Lebensqualität (SF-36, PCS und MCS) schlechte HRQoL (<0,5 SD unter dem alters- und geschlechtsspezifischem Normwert der HRQoL) Nachbeobachtungszeit bis zu 11 Jahre (2004-2013)	PCS: Höheres Risiko einer schlechten HRQoL bei Tod des Empfängers (OR: 2,13; 95 %-KI: 1,01-4,47; p=0,046) MCS: Höheres Risiko einer schlechten HRQoL bei Tod des Empfängers (OR: 2,88; 95 %-KI: 1,39-5,96; p=0,004) Für Komplikationen bei der Transplantation konnten kein signifikanter Einfluss auf die HQoL nachgewiesen werden.	3 Abwertung aufgrund der explorativen Untersuchung der Risikofaktoren und aufgrund von Studienlimitationen

Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Untersuchte Risikofaktoren	Zielgröße(n)	Hauptergebnis (mit vs. ohne Risikofaktor)	Evidenzgrad (OCEBM)
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, this investigation provides supportive data that HRQOL for living liver donors is generally good in the short-term and remains so in the long-term. Certain groups of donors, such as Hispanic donors, those with low educational attainment, and those whose recipients die, are at increased risk for poor perceived well-being and may benefit from additional or tailored support. This information will be valuable for counselling potential donors and for providing optimal care for those who proceed with donation."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Prospektive Kohortenstudie mit standardisierter mehrfacher Erfassung von Endpunkten der Lebensqualität über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 11 Jahren, teilweise fehlende Angaben zur Lebensqualität vor der Spende aus ersten Jahren (deshalb Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), explorative Untersuchung von Risikofaktoren (soziodemographische Charakteristika, klinische Charakteristika, Erwartungen zur Spende, psychologische Response nach der Spende, Gesundheitsbedenken nach der Spende, sozio-ökonomische Belastung), explorative Auswahl durch das gewählte Modell, berichtet werden nur signifikante Prädiktoren, Übertragbarkeit sollte aufgrund des hohen Anteils nicht-biologisch verwandter Spender (25,9 %) geprüft werden; Daten der A2All-Studie zur Lebensqualität wurden für einige Patienten mehrfach ausgewertet, es wurden keine Effektschätzer berechnet</p>						
<p>BDI: Beck Depression Inventory; BMI: Body-Mass-Index; BPI: Brief Pain Inventory; ES: Effektschätzer; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue subscale; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; n:Anzahl der Studienteilnehmer; MCS: Mental component score; OCEBM: Oxford Centre for Evidence Based Centre's Levels of Evidence; OR: Odds Ratio; PCS: Physical component score; PTCI-SF: Posttraumatic growth inventory- short form; r: Regressionskoeffizient; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF 36 / 20 / 12: Kurzform des 36 / 20 / 12 health survey; r: Regressionskoeffizient; Tx: Transplantation</p>						

4.6. Recherchestrategien

4.6.1. Suchstrategien in Medline (Ovid)

Tabelle 64: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 1 im Themenbereich Adhärenz

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
Patienten	
1 exp kidney transplantation/	89 491
2 ((renal or kidney) adj1 transplant\$).ab,ti.	71 024
3 exp liver transplantation/	51 861
4 ((liver or hepatic) adj1 transplant\$).ab,ti.	53 680
5 exp heart transplantation/	33 425
6 ((heart or cardiac) adj1 transplant\$).ab,ti.	27 901
7 exp lung transplantation/	14 667
8 ((lung or pulmonary) adj1 transplant\$).ab,ti.	15 257
9 exp pancreas transplantation/	7 201
10 (pancreas adj1 transplant\$).ab,ti.	3 901
11 ((Intestine or intestinal or small bowel) adj1 transplantat\$).ab,ti	2 769
12 (Multi adj1 (organ transplant\$)).ab,ti	70
13 exp organ transplantation	194 697
14 organ transplantation.ti,ab	14 099
15 OR/ 1-14 (Studien, welche Kriterien für Patienten entsprechen)	238 004
Outcome: Adhärenz	
Adhärenz zu Immunsuppressiva:	
16 exp medication adherence/	15 066
17 (adherence or nonadherence).ab,ti or non-adherence.ab,ti	97 770
18 compliance.ab,ti	101 095
19 treatment refusal.ab,ti.	274
20 concordance\$.ab,ti	55 755
21 OR/16-20	251 752
22 exp immunosuppression/	56 499
23 immunosuppress\$.ab,ti. or medical regim\$.ab,ti	1914
24 22 or 23	58 326
25 (21 AND 24) or 16	15984
Wahrgenommene Termine:	
26 ((follow-up) adj1 (visit\$ or appoint\$)).ti,ab.	17 000
27 (appointment adj1 keep\$).ti,ab.	213
28 26 OR 27	17 195
Lebensstilmodifikationen	
29 (physical adj1 activ\$).ti,ab.	90 112
30 (sun adj3 protect\$).ti,ab	2 948
31 (diet adj3 recommend\$).ti,ab	1 413
32 ((restrict\$ or limit\$) adj3 (alcohol\$)). ti,ab	1 697
33 (smok\$ adj1 (abstinence or cessation or reduct\$)).ti,ab	22 067
34 (weight adj1 control\$).ti,ab	6 872
35 (home adj1 (monitor\$ or spiometr\$)).ti,ab	1 694
36 OR/29-35	124 410

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
37 25 OR 28 OR 36 (Studien, welche Kriterien für Outcome Adhärenz entsprechen)	156 686
Outcome: Prognose	
38 exp treatment outcome	883 764
39 (impact or consequence\$ or outcome\$).ti,ab	2 312 096
40 (complication or rehospitalisation or rehospitalization or mortality or death\$ or survival or rejection or quality of life).ti,ab	2 224 932
41 (graft adj1 (failure or survival)).ti,ab	25 856
42 (nonadherence or adherence or non-adherence).ti,ab.	97 770
43 OR/39-42 (Studien, welche Kriterien für Outcome Prognose entsprechen)	3 990 526
44 37 or 43 (Studien, welche Kriterien für Outcome entsprechen)	4 081 141
Interventionen	
45 adherence adj5 (strateg\$ or intervention\$).ti,ab	6 596
Studiendesign	
46. randomized controlled trial.pt.	466 293
47. controlled clinical trial.pt.	92 559
48. randomized.ab.	408 812
49. randomly.ab.	289 490
50. trial.ab.	425 839
51. groups.ab.	1 785 170
52 OR/ 46-51	2 552 924
53 15 AND 44 AND 45 AND 52 (Studien, welche Kriterien für Patienten, Outcome, Interventionen und Studiendesign entsprechen)	38
54 53 not (exp animals/ not humans/) (<i>keine Tierstudien</i>)	38
55 54 not (comment or editorial).pt. (<i>keine Comments oder Editorials</i>)	38

Tabelle 65: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 2 im Themenbereich Adhärenz

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
Patienten	
1 exp kidney transplantation/	89 304
2 ((renal or kidney) adj1 transplant\$).ab,ti.	70 809
3 exp liver transplantation/	51 735
4 ((liver or hepatic) adj1 transplant\$).ab,ti.	53 544
5 exp heart transplantation/	33 349
6 ((heart or cardiac) adj1 transplant\$).ab,ti.	27 828
7 exp lung transplantation/	14 622
8 ((lung or pulmonary) adj1 transplant\$).ab,ti.	15 199
9 exp pancreas transplantation/	7 191
10 (pancreas adj1 transplant\$).ab,ti.	3 892
11 ((Intestine or intestinal or small bowel) adj1 transplantat\$).ab,ti	2 769
12 (Multi adj1 (organ transplant\$)).ab,ti	70
13 exp organ transplantation	194 233
14 organ transplantation.ti,ab	14 047
15 OR/ 1-14 (Studien, welche Kriterien für Patienten entsprechen)	237 383

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
Exposition (geringe vs. fehlende Adhärenz)	
Adhärenz zu Immunsuppressiva:	
16 exp medication adherence/	15 066
17 (adherence or nonadherence).ab,ti or non-adherence.ab,ti	97 770
18 compliance.ab,ti	101 095
19 treatment refusal.ab,ti.	274
20 concordan\$.ab,ti	55 755
21 OR/16-20	251 752
22 exp immunosuppression/	56 499
23 immunosuppress\$.ab,ti. or medical regim\$.ab,ti	1914
24 22 or 23	58 326
25 (21 AND 24) or 16	15984
Wahrgenommene Termine	
26 ((follow-up) adj1 (visit\$ or appoint\$)).ti,ab.	17 000
27 (appointment adj1 keep\$).ti,ab.	213
28 26 OR 27	17 195
Lebensstilmodifikationen	
29 (physical adj1 activ\$).ti,ab.	90 112
30 (sun adj3 protect\$).ti,ab	2 948
31 (diet adj3 recommend\$).ti,ab	1 413
32 ((restrict\$ or limit\$) adj3 (alcohol\$)). ti,ab	1 697
33 (smok\$ adj1 (abstinence or cessation or reduct\$)).ti,ab	22 067
34 (weight adj1 control\$).ti,ab	6 872
35 (home adj1 (monitor\$ or spirometr\$)).ti,ab	1 694
36 OR/29-35	124 410
37 25 OR 28 OR 36 (Studien, welche Kriterien für Exposition entsprechen)	156 686
Outcome: Prognose	
38 exp treatment outcome	879 683
39 (impact or consequence\$ or outcome\$).ti,ab	2 299 509
40 (((complication or rehospitalisation or rehospitalization or mortality or survival or rejection or quality of life or graft) adj1 (failure or survival)) or (nonadherence or adherence or non-adherence)).ti,ab.	900 682
41 38 OR 39 OR 40 (Studien, welche Kriterien für Outcome entsprechen)	3 450 035
42 15 AND 37 AND 41 (Studien, welche Kriterien für Patienten, Exposition und Outcome entsprechen)	831
Studiendesign	
43 42 not (exp animals/ not humans/) (keine Tierstudien)	807
44 43 not (comment or editorial).pt. (keine Comments oder Editorials)	795

Tabelle 66: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 3 im Themenbereich Adhärenz

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
Patienten	
1 exp kidney transplantation/	89 491
2 ((renal or kidney) adj1 transplant\$).ab,ti.	71 024
3 exp liver transplantation/	51 861
4 ((liver or hepatic) adj1 transplant\$).ab,ti.	53 680
5 exp heart transplantation/	33 425
6 ((heart or cardiac) adj1 transplant\$).ab,ti.	27 901
7 exp lung transplantation/	14 667
8 ((lung or pulmonary) adj1 transplant\$).ab,ti.	15 257
9 exp pancreas transplantation/	7 201
10 (pancreas adj1 transplant\$).ab,ti.	3 901
11 ((Intestine or intestinal or small bowel) adj1 transplantat\$).ab,ti	2 769
12 (Multi adj1 (organ transplant\$)).ab,ti	70
13 exp organ transplantation	194 697
14 organ transplantation.ti,ab	14 099
15 OR/ 1-14 (Studien, welche Kriterien für Patienten entsprechen)	238 004
Exposition (Risikofaktoren)	
16 (nonadherence or (level of adherence) adj3 transplantation).ti,ab	20
17 clinical follow-up.ti,ab	14 734
18 (mental adj3 (health history)).ti,ab	140
19 (depression or anxiety or distress or personal adj1 disorder\$).ti,ab	27 868
20 *DEPRESSION	62 118
21 cognitive adj1 (impairment or status).ti,ab	47 304
22 ((poor or maladaptive) adj1 coping adj1 (pattern\$ or strateg\$)).ti,ab	286
23 (social adj1 support).ti,ab	30 086
24 famil\$ mental health history.ti,ab.	5
25 (smoking or (tobacco adj1 abuse)).ti,ab	193 440
26 (alcohol adj1 abuse).ti,ab	13 981
27 (drug adj1 abuse).ti,ab	15 465
28 ((level adj1 knowledge) or health literacy).ab,ti.	6 804
29 ((positive or negative) adj1 expectation\$).ti,ab	740
30 optimism.ti,ab	7247
31 self-efficacy.ti,ab	20 988
32 sense of control.ti,ab	1325
33 educational adj1 level.ti,ab	14 273
34 (SES or social economic status).ti,ab	12 565
35 (type of donation or ((living or post mortal) adj1 donation)).ti,ab	716
35 obesity.ti,kf	90 058
37 age.ti,kf	190 659
38 OR/16-37 (Studien, welche Kriterien für Risikofaktoren entsprechen)	712 445
Outcome	
39 exp medication adherence/	15 066
40 (adherence or non-adherence or non-adherence).ab,ti.	97 770
41 compliance.ab,ti	101 095
42 treatment refusal.ab,ti.	274
43 concordan\$.ab,ti	55 755

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
44 OR/39-43	251 752
45 exp immunosuppression/	56 499
46 (immunosuppress\$ or medical regim\$).ab,ti.	1914
47 ((follow-up) adj1 (visit\$ or appoint\$)).ti,ab.	16 937
48 (appointment adj1 keep\$).ti,ab.	213
49 (physical adj1 activity).ti,ab.	86 071
50 (sun adj1 protect\$).ti,ab	2 730
51 (diet adj1 recommendation\$).ti,ab	203
52 ((restrict\$ or limit\$) adj3 (alcohol\$)). ti,ab	1 685
53 (smok\$ adj1 (abstinence or cessation or reduct\$)).ti,ab	21 953
54 (weight adj1 control).ti,ab	5 712
55 (home adj1 (monitor\$ or spiometr\$)).ti,ab	1 693
56 OR/45-56	123 609
57 44 AND 56 (Studien, die Adhärenz zu Empfehlungen berichten)	7 451
58 (outcome or survival or mortality).ti,kf	399 522
59 (complication or rehospitalisation or rehospitalization or rejection or quality of life or graft adj1 (failure or survival)).ti,ab	26 592
60 57 OR 59	422 048
61 57 OR 60 (Studien, welche Kriterien für Outcome entsprechen)	429 731
62 15 AND 38 AND 61 (Studien, welche Kriterien für Patienten, Exposition und Outcome entsprechen)	1079
Studiendesign	
63 62 not (exp animals/ not humans/) (keine Tierstudien)	1074
64 63 not (comment or editorial).pt. (keine Comments oder Editorials)	1062

Tabelle 67: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 4 im Themenbereich Adhärenz

Suchbegriffe	Treffer (18.11.2019)
Patienten	
1 * kidney transplantation/	
2 ((renal or kidney) adj1 transplant\$).ab,ti.	
3 *liver transplantation/	
4 ((liver or hepatic) adj1 transplant\$).ab,ti.	
5 *heart transplantation/	
6 ((heart or cardiac) adj1 transplant\$).ab,ti.	
7 *lung transplantation/	
8 ((lung or pulmonary) adj1 transplant\$).ab,ti.	
9 *pancreas transplantation/	
10 (pancreas adj1 transplant\$).ab,ti.	
11 ((Intestine or intestinal or small bowel) adj1 transplantat\$).ab,ti	
12 (Multi adj1 (organ transplant\$)).ab,ti	
13 *organ transplantation	
14 organ transplantation.ti,ab	
15 OR/ 1-14 (Studien, welche Kriterien für Patienten entsprechen)	223 183
Exposition (Risikofaktoren)	
16 *Body Mass Index/	

17 *Obesity/	
18 *Overweight/	
19 *Weight Gain/	
20 *Body Weight Changes/	
21 *Body Weight/	
22 ((body adj1 mass adj1 index) or BMI).ti,ab.	
23 ((obesity or overweight).ti,ab.	
24 ((weight gain) or (body weight change) or (body weight) or (body size)).ti,ab.	
25 OR/16-24 (Studien, welche Kriterien für Risikofaktoren entsprechen)	595 715
26 15 and 25	5859
Outcome	
Studiendesign	
27 26 not (exp animals/ not humans/) (keine Tierstudien)	
28 27 not (comment or editorial).pt. (keine Comments oder Editorials)	5189
29 Limit 28 to „review articles“	577
30 (systematic review).ti	
31 ((meta-analy*) or metaanaly*).ti	
32 26 and 31	34
33 153 or 156	595

Tabelle 68: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 5 im Themenbereich Lebendspende

Suchbegriffe	Treffer (04.02.2019)
Patienten	
1 exp kidney transplantation/	90 852
2 ((renal or kidney) adj1 transplant\$).ab,ti.	68 015
3 exp liver transplantation/	53 043
4 ((liver or hepatic) adj1 transplant\$).ab,ti.	50 727
5 exp organ transplantation	198 097
6 organ transplantation.ti,ab	13 393
7 OR/ 1-6 (Studien, welche Kriterien für Patienten entsprechen)	220 400
Lebendspender	
8 Exp living donors/	14 097
9 ((liver or kidney) and (Liv\$ adj3 donor\$)).ab,ti.	14 981
10 ((Kidney donation) or (liver donation)).ab,ti	1629
11 OR/ 8-10 (Studien, welche Kriterien für Exposition entsprechen)	21 367
Outcome:	
12 (psychosocial\$ or psycho-social).ab,ti	77 966
13 (psychologic\$ or psychiatric\$ or (mental adj1 health) or emotional or wellbeing or well-being or (subjective adj1 complaint\$)).ab,ti.	529 182
14 (fatigue or depression or anxiety or distress or nervousness).ab,ti	135 493
15 (social function\$ or self-concept or body-image).ab,ti	23 329
16 (quality of life).ab, ti	852 712
17 (physical adj1 (function\$ or limitat\$)).ab,ti	21 577
18 (social relational function\$).ab,ti	3
19 OR/12-18	852 712

20 7 AND 11 AND 19 (Studien, welche Kriterien für Patienten, Exposition und Outcome entsprechen)	1043
--	------

Tabelle 69: Suchstrategie in Medline (Ovid) zu Schlüsselfrage 6 im Themenbereich Lebendspende

Suchbegriffe	Treffer (04.02.2019)
Patienten	
1 exp kidney transplantation/	90 852
2 ((renal or kidney) adj1 transplant\$).ab,ti.	68 015
3 exp liver transplantation/	53 043
4 ((liver or hepatic) adj1 transplant\$).ab,ti.	50 727
5 exp organ transplantation/	198 097
6 organ transplantation.ti,ab	13 393
7 OR/ 1-6 (Studien, welche Kriterien für Patienten entsprechen)	220 400
Lebendspender	
8 Exp living donors/	14 097
9 ((liver or kidney) and (Liv\$ adj3 donor\$)).ab,ti.	14 981
10 ((Kidney donation) or (liver donation)).ab,ti	1629
11 OR/8-10 (Studien, welche Kriterien für Exposition entsprechen)	21 367
Risikofaktoren:	
12 ((risk adj1 factor\$) or predict\$ or correlat\$).ti.	498 240
13 ((donation or donor) adj1 (characteristic\$ or criteria)).ab,ti	1321
14 ((donation or donor) adj1 (age or sex or marital or emotionally related)).ab,ti.	4223
15 ((donation or donor) adj1 (nonwhite or ethnic\$)).ab,ti	35
16 ((donation or donor\$) adj1 (BMI or body weight)).ab,ti	125
17 ((nephrectomy or donation) adj1 side).ab,ti.	45
18 (hand adj1 assist\$ adj1 port).ab,ti.	14
19 (surg\$ adj1 (technique or duration)).ab,ti.	31 351
20 (length of hospital stay).ab,ti	16 751
21 ((serum creatinine after donation) or (24 adj1 creatinine clearance)).ab,ti	74
22 ((predonation or donor) adj3 (creatinine level or blood pressure or renal clearance or cardiovascular or psychological complaint\$)).ab,ti.	112
23 ((predonation or donor) adj3 (psychiatric or (mental health))).ab,ti	16
24 ((predonation or donor) adj3 (alexithym\$ or smok\$ or (phobic anxie\$) or depression or hostility or (TERS score))).ab,ti	67
25 ((predonation or donor) adj3 ((SF adj1 36) or (quality of life))).ti,ab	66
26 ((predonation or donor) adj3 health).ti,ab	303
27 (donor or recipient or relative) adj1 (relative or relat\$ or relationship).ti,ab	213
28 recipient adj1 (graft failure or complicat\$ or hospital stay).ab,ti	70
29 OR/12-28	54 041
Outcome:	
30 (psychosocial\$ or psycho-social).ab,ti	77 966
31 (psychologic\$ or psychiatric\$ or (mental adj1 health) or emotional or wellbeing or well-being or (subjective adj1 complaint\$)).ab,ti.	529 182
32 (fatigue or depression or anxiety or distress or nervousness).ab,ti	425 390

33 (social function\$ or self-concept or body-image).ab,ti	23 329
34 (quality of life).ab,ti	221 398
35 (physical adj1 (function\$ or limitat\$)).ab,ti	20 219
36 (social relational function\$).ab,ti	3
37 (death\$ or mortality or outcome).ti	330 703
38 OR/30-37	1 345 022
39 7 AND 11 AND 29 AND 38 (<i>Studien, welche Kriterien für Patienten, Exposition und Outcome entsprechen</i>)	357

4.6.2. Suchstrategien in der Cochrane Library

Tabelle 70: Suchstrategie in der Cochrane Library zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfragen 1-3)

Suchbegriffe	Treffer (14.8.2018)
#1 exp organ Transplantation	217
#2 organ NEXT transplantation	1068
#3 exp kidney Transplantation	193
#4 renal or kidney) NEXT transplantation	7007
#5 exp liver transplantation	281
#6 (liver or hepatic) NEXT transplantation	3245
#7 exp heart Transplantation	220
#8 exp heart-lung transplantation	26
#9 (heart or cardiac) NEXT transplantation	1228
#10 exp lung transplantation	144
#11 lung or pulmonary) NEXT transplantation.	991
#12 exp pancreas transplantation	48
#13 pancreas NEXT transplantation	264
#14 exp vascularized composite	2
#15 (Intestine or intestinal or small bowel) NEXT transplantation	23
#16 Multi NEXT (organ transplantation)	388
#17 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	13111
#18 exp Treatment Adherence and Compliance	556
#19 adherence or non*adherence	22101
#20 compliance	36391
#21 treatment refusal	1335
#22 Concordance.ab,ti	2624
#23 (follow*up) NEXT (visit* or appointment)	6294
#24 appointment NEXT keeping	64
#25 physical NEXT activity	20181
#26 sun NEXT protection	327
#27 diet NEXT recommendation	12
#28 (restrict* or limit*) NEXT alcohol	50
# smoking NEXT (abstinence or cessation or reduction)	8274
#30 weight NEXT control	1342
#31 home NEXT (monitor* or spiometr*)	550

#32 #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	84693
#24 #17 AND #32	716

Tabelle 71: Suchstrategie in der Cochrane Library zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 4)

Suchbegriffe	Treffer (18.11.2019)
#1 exp organ Transplantation	247
#2 organ NEXT transplantation	1357
#3 exp kidney Transplantation	216
#4 (renal or kidney) NEXT transplantation	7514
#5 exp liver transplantation	315
#6 (liver or hepatic) NEXT transplantation	4086
#7 exp heart Transplantation	245
#8 exp heart-lung transplantation	28
#9 (heart or cardiac) NEXT transplantation	1450
#10 exp lung transplantation	156
#11 (lung or pulmonary) NEXT transplantation	1193
#12 exp pancreas transplantation	53
#13 pancreas NEXT transplantation	274
#15 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	14689
#16 body NEXT mass NEXT index	35 284
#17 obesity OR overweight	40 278
#18 body NEXT (weight or size)	44 640
#19 weight NEXT change	3289
#20 #15 or #16 or #17 or #18	93 325
#21 #14 and #19	724
Exportiert: 132 Cochrane Reviews (keine Originalstudien)	

Tabelle 72: Suchstrategie in der Cochrane Library zum Themenbereich Lebendspende (Schlüsselfrage 5)

<p>Suche am 18.2.2019, Ergebnis: 35 Referenzen (title:((title:(((liver OR kidney) AND (donation OR donor))) OR abstract:(((liver OR kidney) AND (donation OR donor)))) AND (title:(psychosocial OR psychological OR psychosocial OR psychosomatic OR (quality of life) OR depression OR anxiety OR fatigue OR depression OR anxiety OR distress OR nervousness) OR abstract:(psychosocial OR psychological OR psychosocial OR psychosomatic OR (quality of life) OR depression OR anxiety OR fatigue OR depression OR anxiety OR distress OR nervousness))) OR abstract:((title:(((liver OR kidney) AND (donation OR donor))) OR abstract:(((liver OR kidney) AND (donation OR donor)))) AND (title:(psychosocial OR psychological OR psychosocial OR psychosomatic OR (quality of life) OR depression OR anxiety OR fatigue OR depression OR anxiety OR distress OR nervousness) OR abstract:(psychosocial OR psychological OR psychosocial OR psychosomatic OR (quality of life) OR depression OR anxiety OR fatigue OR depression OR anxiety OR distress OR nervousness))))</p>

4.6.3. Suchstrategien in CINAHL

Tabelle 73: Suchstrategie in CINAHL zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 4)

Suchdatum: 18.11.2019

(kidney or renal or liver or hepatic or heart or cardiac or lung or pulmonary or pancreas or organ)
transplantation in Abstract

AND

body mass index or bmi or obesity or overweight or weight gain or body weight or body size in
Abstract

AND

systematic review or meta-analysis

13 Referenzen

Tabelle 74: Suchstrategie in CINAHL zum Themenbereich Adhärenz (Schlüsselfrage 5-6)

Suche am 04.02.2019, Ergebnis: 127 Referenzen

AB (((liver or kidney) and (donation or donor))) AND AB (psychosocial factors or psychological or
psychosocial or qol or depression or anxiety or fatigue or depression or anxiety or distress or
nervousness)

5. Literatur

1. Higgins JPT, Green Se. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011 [Available from: www.handbook.cochrane.org].
2. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines; 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406.
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG SUCHT), Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) MFM, Universität Heidelberg, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie UTU. S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung. AWMF Registernummer 076-006. Stand: 1.1.2021. Accessed Jan 04, 2022.
5. Bandelow B, Aden I, Alpers GW et al. Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2, AWMF Registernummer 051-028. Stand: 6.4.2021. Accessed Jan 04, 2022.
6. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression (nvl-005) – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015, Accessed: Jan 04, 2022. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
7. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. AWMF Registernummer 050-001. Stand: April 2014. Accessed Jan 03, 2022.
8. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020). AWMF Registernummer 001-012. Stand: 31.3.2021. Accessed Jan 04, 2022.
9. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Demenzen. AWMF Registernummer 038-013. Stand: Januar 2016. Accessed Feb 21, 2022.
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-SUCHT). Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. AWMF Registernummer 076-001. Stand: 1.1.2021. Accessed Jan 04, 2022.

11. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht). S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen – 1. Auflage Version 01. AWMF Registernummer 038-025. Stand 1.8.2020. Accessed Jan 06, 2022.
12. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. AWMF Registernummer: 038-023. Stand 13.4.2019. Accessed Jan 04, 2022.
13. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie Zwangsstörungen. AWMF Registernummer 038-017. Stand: 30.6.2022. Accessed Aug 21, 2022.
14. Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen (DGBS), Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. AWMF Registernummer 038-019). Stand: Mai 2020, Accessed Feb 21, 2022.
15. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie Schizophrenie. AWMF Registernummer 038-009, Version 1. Stand: 15.3.2019. Accessed Feb 21, 2022.
16. Gesellschaft für Transitionsmedizin. S3-Leitlinie Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. Version 1.1. AWMF Registernummer 186-001. Stand: 22.04.2021. Accessed Mar 06, 2022.
17. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Lebertransplantation. AWMF Registernummer 021-029. Angemeldetes Leitlinienvorhaben: 2021. Accessed 03.01.2022.
18. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306.
19. BC Transplant. Clinical Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation 2019 [Available from: <http://www.transplant.bc.ca/Documents/Clinical%20Guidelines%20for%20Living%20Donor%20Kidney%20Transplantation%202019.pdf>].
20. British Transplantation Society (BTS), The Renal Association (RA). Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Forth Edition 2018 [Available from: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf].
21. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-485.
22. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
23. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJ, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain,

- agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873.
24. Dew MA, DiMartini AF, Dobbels F, Grady KL, Jowsey-Gregoire SG, Kaan A, et al. The 2018 ISHLT/APM/AST/ICCAC/STSW recommendations for the psychosocial evaluation of adult cardiothoracic transplant candidates and candidates for long-term mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(7):803-823.
 25. Dew MA, Jacobs CL, Jowsey SG, Hanto R, Miller C, Delmonico FL. Guidelines for the psychosocial evaluation of living unrelated kidney donors in the United States. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1047-1054.
 26. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.
 27. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation.* 2001;71(9):1189-204.
 28. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Richtlinien zur Nierentransplantation [Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvNierenTx20210316.pdf].
 29. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Richtlinien zur Lungentransplantation 2017 [Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLungeTx-ab20171107.pdf].
 30. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Richtlinien zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation 2020 [Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvHerzTx20210907.pdf].
 31. Bundesärztekammer (BÄK). Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Richtlinien zur Lebertransplantation 2021 [Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Bekanntgabe_RiliOrgaWIOvLeberTx20211102.pdf].
 32. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) 2021 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/BJNR263100997.html>].
 33. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2009;22(8):780-797.

34. Breu-Dejean N, Driot D, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M, Rostaing L. Efficacy of Psychoeducational Intervention on Allograft Function in Kidney Transplant Patients: 10-Year Results of a Prospective Randomized Study. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(1):38-44.
35. Foster BJ, Pai ALH, Zelikovsky N, Amaral S, Bell L, Dharnidharka VR, et al. A Randomized Trial of a Multicomponent Intervention to Promote Medication Adherence: The Teen Adherence in Kidney Transplant Effectiveness of Intervention Trial (TAKE-IT). *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):30-41.
36. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):752-761.
37. Wu SZ, Jiang P, DeCaro JE, Bordeaux JS. A qualitative systematic review of the efficacy of sun protection education in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1238-44.e5.
38. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. 2017;65(7):1049-1056.
39. Dobbels F, De Bleser L, Berben L, Kristanto P, Dupont L, Nevens F, et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(5):499-508.
40. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 2009;87(6):839-847.
41. DeVito Dabbs A, Dew MA, Myers B, Begey A, Hawkins R, Ren D, et al. Evaluation of a hand-held, computer-based intervention to promote early self-care behaviors after lung transplant. *Clin Transplant*. 2009;23(4):537-545.
42. DeVito Dabbs A, Song MK, Myers BA, Li R, Hawkins RP, Pilewski JM, et al. A Randomized Controlled Trial of a Mobile Health Intervention to Promote Self-Management After Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2172-2180.
43. Conway A, Schadewaldt V, Clark R, Ski C, Thompson DR, Kynoch K, et al. The effectiveness of non-pharmacological interventions in improving psychological outcomes for heart transplant recipients: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2014;13(2):108-115.
44. Marcelino CA, Diaz LJ, da Cruz DM. The effectiveness of interventions in managing treatment adherence in adult heart transplant patients: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(9):279-308.
45. Chang S, Jiang J. Association of Body Mass Index and the Risk of New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: A Meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(5):1316-1325.
46. Patzer RE, Serper M, Reese PP, Przytula K, Koval R, Ladner DP, et al. Medication understanding, non-adherence, and clinical outcomes among adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2016;30(10):1294-1305.

47. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs*. 2014;70(12):2871-2883.
48. Vlaminck H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004;4(9):1509-1513.
49. Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: A systematic review. *Liver Transplant*. 2017;23(3):361-374.
50. Hu L, DeVito Dabbs A, Dew MA, Sereika SM, Lingler JH. Patterns and correlates of adherence to self-monitoring in lung transplant recipients during the first 12 months after discharge from transplant. *Clin Transplant*. 2017;31(8):10.1111/ctr.13014.
51. Kugler C, Fuehner T, Dierich M, DeWall C, Haverich A, Simon A, et al. Effect of adherence to home spirometry on bronchiolitis obliterans and graft survival after lung transplantation. *Transplantation*. 2009;88(1):129-134.
52. Yoon HJ, Guo H, Hertz M, Finkelstein S. Adherence to home-monitoring and its impact on survival in post-lung transplantation patients. *AMIA Annu Symp Proc*. 2008:835-8.
53. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Begue D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2010;81(2):148-154.
54. Agarwal PK, Hellemons ME, Zelle DM, van Ree RM, van den Born J, van der Heide JJ, et al. Smoking is a risk factor for graft failure and mortality after renal transplantation. *Am J Nephrol*. 2011;34(1):26-31.
55. Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, Einollahi B. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(3):141-148.
56. Opelz G, Dohler B. Influence of Current and Previous Smoking on Cancer and Mortality After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(1):227-232.
57. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J, Finn PV, Weir MR, Weiner DE, et al. Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:155-164.
58. Aleksandrova K, Mozaffarian D, Pischon T. Addressing the Perfect Storm: Biomarkers in Obesity and Pathophysiology of Cardiometabolic Risk. *Clin Chem*. 2018;64(1):142-153.
59. Bonser RS, Taylor R, Collett D, Thomas HL, Dark JH, Neuberger J, et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet*. 2012;380(9843):747-755.
60. DiMartini AF, Dew MA, Butt Z, Simpson MA, Ladner DP, Smith AR, et al. Patterns and predictors of sexual function after liver donation: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transplant*. 2015;21(5):670-82.

61. Tremblay S, Kaiser TE, Alloway RR, Woodle ES, Diwan TS. Absence of the Effect of Pretransplant Body Mass Index on Post Kidney Transplant Outcomes. *Prog Transplant*. 2016;26(2):183-190.
62. Baumann J, Tapp B, Bachem R, Koellner V. Psychological Burden on Transplant Patients' Relatives – a Survey Among Organ Transplant Patients and their Relatives. *Transpl Int*. 2018;31(5):43.
63. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016;29(3):285-296.
64. Foroutan F, Doumouras BS, Ross H, Alba AC. Impact of pretransplant recipient body mass index on post heart transplant mortality: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2018;32(8):e13348.
65. Ryan TD, Zafar F, Siegel RM, Villa CR, Bryant R, 3rd, Chin C. Obesity class does not further stratify outcome in overweight and obese pediatric patients after heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018;22(2).
66. Belaiche S, Decaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(3):582-93.
67. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, DiMartini AF, DeVito Dabbs AJ, Posluszny DM, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Morbidity and Mortality After Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2015;100(5):988-1003.
68. Fineberg SK, West A, Na PJ, Oldham M, Schilsky M, Hawkins KA, et al. Utility of pretransplant psychological measures to predict posttransplant outcomes in liver transplant patients: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;40:4-11.
69. Meller W, Welle N, Sutley K, Thurber S. Depression and liver transplant survival. *Psychosomatics*. 2017;58(1):64-68.
70. Courtwright AM, Salomon S, Lehmann LS, Wolfe DJ, Goldberg HJ. The Effect of Pretransplant Depression and Anxiety on Survival Following Lung Transplant: A Meta-analysis. *Psychosomatics*. 2016;57(3):238-45.
71. Smith P, Blumenthal J, Trulock E, Freedland K, Carney R, Davis R, et al. Psychosocial predictors of mortality following lung transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(1):271-277.
72. Butt Z, DiMartini AF, Liu Q, Simpson MA, Smith AR, Zee J, et al. Fatigue, Pain, and Other Physical Symptoms of Living Liver Donors in the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Liver Transplant*. 2018;24(9):1221-1232.
73. Spaderna H, Zittermann A, Reichenspurner H, Ziegler C, Smits J, Weidner G. Role of Depression and Social Isolation at Time of Waitlisting for Survival 8 Years After Heart Transplantation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):29.
74. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858-873.

75. Ladin K, Daniels A, Osani M, Bannuru RR. Is social support associated with post-transplant medication adherence and outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(1):16-28.
76. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Unruh M, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transplant*. 2008;14(2):159-172.
77. Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, Halter J, Boehler A, Muellhaupt B, et al. Psychosocial vulnerability predicts psychosocial outcome after an organ transplant: results of a prospective study with lung, liver, and bone-marrow patients. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):93-100.
78. Dew MA, DiMartini AF, Ladner DP, Simpson MA, Pomfret EA, Gillespie BW, et al. Psychosocial outcomes 3 to 10 years after donation in the adult to adult living donor liver transplantation cohort study (A2ALL). *Transplantation*. 2016;100(6):1257.
79. Smith PJ, Snyder LD, Palmer SM, Hoffman BM, Stonerock GL, Ingle KK, et al. Depression, social support, and clinical outcomes following lung transplantation: a single-center cohort study. *Transpl Int*. 2018;31(5):495-502.
80. Russell CL, Ashbaugh C, Peace L, Cetingok M, Hamburger KQ, Owens S, et al. Time-in-a-bottle (TIAB): a longitudinal, correlational study of patterns, potential predictors, and outcomes of immunosuppressive medication adherence in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2013;27(5):E580-E590.
81. Schaeffner ES, Mehta J, Winkelmayr WC. Educational level as a determinant of access to and outcomes after kidney transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):811-8.
82. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation*. 2009;87(10):1497-1504.
83. Serper M, Patzer RE, Reese PP, Przytula K, Koval R, Ladner DP, et al. Medication misuse, nonadherence, and clinical outcomes among liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2015;21(1):222-8.
84. Bosma OH, Vermeulen KM, Verschuuren EA, Erasmus ME, van der Bij W. Adherence to immunosuppression in adult lung transplant recipients: prevalence and risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(11):1275-1280.
85. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation*. 2009;88(5):736-746.
86. Massey EK, Tielen M, Laging M, Beck DK, Khemai R, van Gelder T, et al. The role of goal cognitions, illness perceptions and treatment beliefs in self-reported adherence after kidney transplantation: a cohort study. *J Psychosom Res*. 2013;75(3):229-234.
87. Massey EK, Tielen M, Laging M, Timman R, Beck DK, Khemai R, et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99(2):375-380.

88. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;40(4):315-324.
89. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(11):1642-1650.
90. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dial Transplant*. 2015;30(8):1403-1411.
91. Lafranca JA, JN IJ, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:111.
92. Li C, Jin H, Xiao L, Li Z, Cai M, Shi B. Association Between Overweight and Renal Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Experimental Clin Transplant*. 2017;15(5):527-531.
93. Nicoletto BB, Fonseca NK, Manfro RC, Goncalves LF, Leitao CB, Souza GC. Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2014;98(2):167-176.
94. Sood A, Hakim DN, Hakim NS. Consequences of Recipient Obesity on Postoperative Outcomes in a Renal Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(2):121-128.
95. Barone M, Viggiani MT, Losurdo G, Principi M, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: post-operative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):236-245.
96. Beckmann S, Drent G, Ruppert T, Nikolic N, De Geest S. Pre- and post-transplant factors associated with body weight parameters after liver transplantation - A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019;33(1):39-47.
97. Beckmann S, Drent G, Ruppert T, Nikolic N, De Geest S. Body Weight Parameters are Related to Morbidity and Mortality After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2019;103(11):2287-303.
98. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):164-170.
99. Shi Y, Huang B, Deng R, Ma Y. The Association of obesity with vascular complications after liver transplantation. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):39.
100. Anastacio LR, Pereira MC, Vilela EG, Lima AS, Correia MI. Overweight in liver transplant recipients. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(6):502-507.
101. Clemens K, Thiessen-Philbrook H, Parikh C, Yang R, Karley M, Boudville N, et al. Psychosocial health of living kidney donors: a systematic review. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2965-2977.
102. O'Keefe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, Willeit P, Paige E, Trotter P, et al. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(4):276-284.

103. Janki S, Klop KW, Dooper IM, Weimar W, Ijzermans JN, Kok NF. More than a decade after live donor nephrectomy: a prospective cohort study. *Transpl Int.* 2015;28(11):1268-1275.
104. Maple H, Chilcot J, Weinman J, Mamode N. Psychosocial wellbeing after living kidney donation - a longitudinal, prospective study. *Transpl Int.* 2017;30(10):987-1001.
105. Slinin Y, Brasure M, Eidman K, Bydash J, Maripuri S, Carlyle M, et al. Long-Term Outcomes of Living Kidney Donation. *Transplantation.* 2016;100(6):1371-1386.
106. Thys K, Schwering KL, Siebelink M, Dobbels F, Borry P, Schotsmans P, et al. Psychosocial impact of pediatric living-donor kidney and liver transplantation on recipients, donors, and the family: a systematic review. *Transpl Int* 2015;28(3):270-280.
107. Wirken L, van Middendorp H, Hooghof CW, Rovers MM, Hoitsma AJ, Hilbrands LB, et al. The Course and Predictors of Health-Related Quality of Life in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2015;15(12):3041-3054.
108. Wirken L, van Middendorp H, Hooghof CW, Sanders J-SF, Dam RE, van der Pant KA, et al. Psychosocial consequences of living kidney donation: a prospective multicentre study on health-related quality of life, donor–recipient relationships and regret. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(6):1045-1055.
109. Butt Z, Dew MA, Liu Q, Simpson MA, Smith AR, Zee J, et al. Psychological Outcomes of Living Liver Donors From a Multicenter Prospective Study: Results From the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study2 (A2ALL-2). *Am J Transplant.* 2017;17(5):1267-1277.
110. Dew MA, Butt Z, Liu Q, Simpson MA, Zee J, Ladner DP, et al. Prevalence and Predictors of Patient-Reported Long-term Mental and Physical Health After Donation in the Adult-to-Adult Living-Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Transplantation.* 2018;102(1):105-118.
111. Hesimov I, Kirimker E, Duman B, Keskin O, Cetinkaya O, Hayme S, et al. Health-related Quality of Life of Liver Donors: A Prospective Longitudinal Study. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3076-3081.
112. Ladner DP, Dew MA, Forney S, Gillespie BW, Brown RS, Jr., Merion RM, et al. Long-term quality of life after liver donation in the adult to adult living donor liver transplantation cohort study (A2ALL). *J Hepatol.* 2015;62(2):346-353.
113. Timmerman L, Timman R, Laging M, Zuidema WC, Beck DK, Ijzermans JNM, et al. Predicting mental health after living kidney donation: The importance of psychological factors. *Br J Health Psychol.* 2016;21(3):533-554.
114. Duerinckx N, Timmerman L, Van Gogh J, Van Busschbach J, Ismail SY, Massey EK, et al. Predonation psychosocial evaluation of living kidney and liver donor candidates: a systematic literature review. *Transpl Int.* 2014;27(1):2-18.
115. Timmerman L, Laging M, Timman R, Zuidema WC, Beck DK, JN IJ, et al. The impact of the donors' and recipients' medical complications on living kidney donors' mental health. *Transpl Int.* 2016;29(5):589-602.

116. Chandran B, Bharathan VK, Shaji Mathew J, Amma B, Gopalakrishnan U, Balakrishnan D, et al. Quality of life of liver donors following donor hepatectomy. Indian J Gastroenterol. 2017;36(2):92-98.

Versionsnummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 08/2022

Nächste Überprüfung geplant: 06/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online