

# **Ergebnisse der prospektiven multizentrischen SoLKiD-Kohortenstudie zeigen bio-psycho-soziale Ergebnisrisiken für Nierenspender 12 Monate nach der Spende**

Barbara Suwelack<sup>1</sup>, Klaus Berger<sup>2</sup>, Heiner Wolters<sup>3</sup>, Joachim W.O. Gerß<sup>4</sup>, Eike Bormann<sup>4</sup>, Viktorya Wörmann<sup>5</sup> und Markus Burgmer<sup>5</sup> im Namen der SoLKiD-Studiengruppe<sup>6</sup>

*<sup>1</sup>Medizinische Fakultät D, Transplantationsnephrologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; <sup>2</sup>Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Fakultät für Medizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; <sup>3</sup>Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; <sup>4</sup>Institut für Biostatistik und Klinische Forschung, Medizinische Fakultät, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; und <sup>5</sup>Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland*

**Es wurde davon ausgegangen, dass die Ergebnisse nach einer Nierenlebensspende mit denen der allgemeinen Bevölkerung vergleichbar sind. Jüngste Registerstudien weisen jedoch auf negative Veränderungen der Nierenfunktion, der Lebensqualität und der Fatigue hin. In der Kohortenstudie Safety of the Living Kidney Donor (SoLKiD) (Sicherheit des Lebendnierenspenders) wurden die Ergebnisse von Spendern multizentrisch und interdisziplinär analysiert, wobei methodische Probleme früherer Studien vermieden wurden. Die Daten der Spender wurden vor der Spende sowie zwei, sechs und 12 Monate nach der Spende in 20 deutschen Transplantationszentren erhoben. Die primären Parameter waren Nierenfunktion, Lebensqualität und Fatigue. Die sekundären Endpunkte waren Blutdruck, Hämoglobin, Hämoglobin A1c, Body-Mass-Index, Depressionen und Somatisierung. Die Parameter wurden mit nicht parametrischen statistischen Tests und einer gemischten Modellregression für zeitliche Veränderungen, ihre klinische Relevanz und Wechselwirkungen, die 336 Spender mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren umfasste, analysiert. Die meisten physischen Sekundärparameter, Depressionen und die Lebensqualität zeigten geringe oder keine Änderungen und erreichten wieder ihre Werte vor der Spende. Die Nierenfunktion verschlechterte sich erheblich, wobei die glomeruläre Filtrationsrate um 37 % abnahm und der Anteil der Spender mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 von 1,5 % vor der Spende auf etwa 50 % anstieg. Die Spender zeigten durchweg erhöhte Fatigue und Somatisierung. Die psychische Fatigue erhöhte sich von 10,6 % auf 28,1 %. Die Haupteinflussfaktoren für die verschlechterte Nierenfunktion und die erhöhte Fatigue waren die jeweiligen Werte vor der Spende sowie das Alter des Spenders für die Nierenfunktion und der Belastungsgrad des Probanden bei Fatigue. Unsere Studie hat also gezeigt, dass eine signifikante Anzahl von Spendern klinisch relevante Veränderungen der physischen und psychischen Gesundheit aufweist, und unterstreicht die dringende Notwendigkeit, potenzielle Spender über diese Risiken zu informieren.**

---

**Korrespondenz:** *Barbara Suwelack, Medizinische Fakultät D, Transplantationsnephrologie, Universitätsklinikum Münster, Albert Schweizer Campus 1, D-48149 Münster, Deutschland. E-Mail: Barbara.Suwelack@ukmuenster.de*

<sup>6</sup>Die Mitglieder der SoLKiD-Studiengruppe sind im Anhang aufgeführt.

**Eingegangen am 14. Februar 2021; überarbeitet am 10. November 2021; genehmigt am 3. Dezember 2021; online veröffentlicht am 23. Dezember 2021**

*Kidney International* (2022) **101**, 597-606

*Kidney International* (2022) **101**, 597-606; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.12.007>

STICHWÖRTER: Fatigue, Nierentransplantation; Lebendspender-Ergebnis; psychosoziales Ergebnis; Nierenfunktion

Copyright © 2021, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Eine Nierentransplantation ist der einzige medizinische Ansatz zur Wiederherstellung der Nierenfunktion, zur Verbesserung der Lebensqualität (QoL) und zur Verlängerung der Lebenserwartung bei Patienten, die unter Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) leiden. Aufgrund des anhaltenden Organmangels hat die Nierenlebendspende (LKD) in den letzten Jahren in den meisten Gesundheitssystemen erhebliche Bedeutung erlangt.<sup>1,2</sup> Neben den offensichtlichen Vorteilen für den Empfänger, z. B. durch eine präventive Transplantation, besteht eine große Verpflichtung zum Schutz der physischen und psychosozialen Gesundheit der Spender. Bis vor kurzem ging man davon aus, dass die langfristige Gesundheit der Spender mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar oder sogar besser als diese ist.<sup>3,4</sup> Da diese Ergebnisse zumeist auf retrospektiven, monozentrischen und monodisziplinären Daten beruhen, muss das Verfahren der aufgeklärten Zustimmung des Spenders kritisch überprüft werden. Um diese Skepsis zu unterstreichen, haben neuere retrospektive Registerstudien eine höhere Inzidenz von ESRD<sup>5,6</sup> und eine Verringerung der Lebensqualität oder erhöhte Fatigue bei Spendern festgestellt.<sup>7</sup> Darüber hinaus ist die Korrelation von physischen und psychischen Faktoren, die das Ergebnis nach einer LKD beeinflussen, spärlich und zeigt widersprüchliche Ergebnisse. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Entwicklung von Fatigue nach einer LKD unterschätzt wurde. Daher ist es sehr wichtig, das Ergebnis der Spender in einer prospektiven, multizentrischen und interdisziplinär angelegten Studie zu untersuchen. Ziel dieser Kohortenstudie ist es, klinisch relevante Veränderungen der Nierenfunktion zu erkennen. Ziel dieser Kohortenstudie ist es, klinisch relevante Veränderungen der Nierenfunktion, der Lebensqualität oder der Fatigue und der zugrundeliegenden Einflussfaktoren nach der Spende festzustellen, wenn diese Bedingungen festgestellt werden und von Dauer sind. In der SoLKiD-Studie (SoLKiD = Safety of the Living Kidney Donor; Sicherheit des Lebendnierenspenders) wurden daher die physischen und psychosozialen Ergebnisse von Lebendspendern in Abhängigkeit von ihrem Gesundheitszustand vor der Spende untersucht.

## METHODEN

SoLKiD ist eine breit angelegte prospektive, multizentrische und multidisziplinäre Kohortenstudie zum umfassenden Ergebnis bei Lebendspendern, die über einen Zeitraum von 12 Monaten in Deutschland durchgeführt wurde. Das Studienprotokoll von SoLKiD wurde ausführlich beschrieben.<sup>8</sup> Von den 38 deutschen Transplantationszentren (TCs), die Nierenlebendspenden durchführen, nahmen 20 an SoLKiD teil. Die Spender wurden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und auf freiwilliger Basis rekrutiert. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und im Einvernehmen mit den Ethikkommissionen aller TCs (Medizinische Fakultät der Universität Münster und Westfälische Ärztekammer, 2013-587-f-S) durchgeführt.

Einschlusskriterien waren geplante LKD, Alter  $\geq 18$  Jahre und Muttersprache Deutsch, Türkisch oder Russisch. Zu den Ausschlusskriterien gehörten die Verweigerung der Teilnahme, ein Spender, der nicht in Deutschland lebt, und die Unfähigkeit, eine der drei oben genannten Sprachen zu

sprechen. Die Basisrekrutierung erfolgte zwischen Januar 2014 und November 2017 mit regelmäßigen Nachuntersuchungen im ersten Jahr. Insgesamt wurden 336 Spender einbezogen, was etwa einem Drittel der in Frage kommenden Spenden in 20 deutschen TCs während der Rekrutierungszeit von 45 Monaten entspricht.

Die Spender wurden untersucht und Daten wurden vor der Spende (T0) sowie 2 (T1), 6 (T2) und 12 Monate (T3) nach der Spende bei den regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen gewonnen. Da die Antworten der Spender durch Bedenken des potenziellen Spenders, nicht für eine Spende in Frage zu kommen, beeinflusst werden könnten, wurden alle Daten nach der endgültigen Spendeentscheidung erhoben. Die Daten wurden in einem Fallberichtsformular dokumentiert und im Koordinationszentrum (Universität Münster) zentral analysiert. Dazu gehörten auch die Ergebnisse von Routinelabortests für Serumkreatinin (S-Krea), Hämoglobin, Hämoglobin A1c und Plasmaglukose. Die Nierenfunktion der Spender wurde entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten der einzelnen TCs analysiert. S-Krea und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, berechnet nach der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration gemäß den Konsensrichtlinien) wurden dokumentiert.<sup>9</sup> Der Blutdruck, der mittlere arterielle Druck (MAP), das Körpergewicht, das Gewicht, der Body-Mass-Index, blutdrucksenkende Medikamente, der Raucherstatus und der selbst wahrgenommene Gesundheitszustand wurden dokumentiert.

Alle Teilnehmer füllten Fragebögen auf Papier aus, um psychosoziale Faktoren und die Lebensqualität zu bewerten. Für die Lebensqualität wurde der 36-Punkte-Kurzfragebogen zur Gesundheit (SF-36) verwendet. Die Instrumente-Zusammenfassung und die 8 Dimensionswerte wurden nach dem deutschen Standard berechnet. Das Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) ist ein standardisiertes Selbstbeurteilungsinstrument, das die wahrgenommene Müdigkeit (Fatigue) in Umfang, Art und Intensität misst. Die 5 Dimensionen des MFI-20 - allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, geistige Fatigue, verminderte Aktivierung und verminderte Motivation - wurden getrennt ausgewertet. Der Patientengesundheitsfragebogen (PHQ) wurde entwickelt, um die Feststellung der häufigsten psychischen Erkrankungen zu erleichtern. Es wurden Schweregradbewertungen für Depressionen (PHQ-9) und Somatisierung (PHQ-15) verwendet. Psychosoziale negative Folgen für einen Spender können entweder eine Verringerung der Werte für die psychische Gesundheit im SF-36 (Verringerung der Lebensqualität), eine Zunahme des Schweregrads depressiver Symptome (PHQ-9) oder der Somatisierung (PHQ-15) oder eine Zunahme der Fatigue (MFI-20) sein. Die Spender wurden zu ihrem Stresslevel in den letzten 2 Wochen vor den Zeitpunkten T0 bis T3 unter Verwendung der Perceived Stress Scale als potenzieller Einflussfaktor auf die psychosozialen Variablen befragt. Detaillierte Informationen zu den Fragebögen, Unterdimensionen und Referenzen sind in der Zusatztable S1 enthalten.

### **Statistische Analysen**

Die primären Ergebnisparameter waren: eGFR, SF-36-Zusammenfassungsscores (Wert der körperlichen Komponente [Skala der körperlichen Komponente]) und der psychischen Komponente [Skala der psychischen Komponente] sowie Fatigue (MFI-20-Unterdimension). Die sekundären Endpunkte waren der systolische und der diastolische Blutdruck, der MAP, Hämoglobin, der Body-Mass-Index, Hämoglobin A1c, die SF-36-Werte (Werte in 8 Dimensionen), Depressionen (PHQ-9) und die Somatisierung (PHQ-15). Berechnungen der Stichprobengröße und der Trennschärfe sind in Zusätzliche Methoden S11 angegeben.

Es wurden schrittweise Analysen der Ergebnis-Variablen durchgeführt:

(i) Daten jedes Parameters wurden zu jedem Zeitpunkt angegeben. Da alle Ergebnisvariablen nicht normalverteilt waren, werden die Ergebnisse als Median und 25 % bis 75 % Perzentil dargestellt.

(ii) Unterschiede in jedem Parameter zwischen den Zeitpunkten wurden mit dem Friedman-Test ( $\chi^2$ ) getestet und mit einem Bonferroni-korrigierten  $P$ -Wert ( $P \leq 0,05/25 = 0,002$ ) auf Fehler der Art I kontrolliert. Wenn eine signifikante Veränderung festgestellt wurde, wurde die Effektgröße mit Kendalls  $W$  berechnet.

(iii) Für jeden Parameter, der Abweichungen im Zeitverlauf zeigte, wurde die Differenz zwischen T0 und T3 mit dem Wilcoxon-Test ( $Z$ ) für gepaarte Stichproben getestet und mit einem Bonferroni-korrigierten  $P$ -Wert ( $P \leq 0,05/25 = 0,002$ ) auf Fehler der Art I kontrolliert. Wenn eine Veränderung signifikant war, wurden Effektgrößen ( $r = Z/\sqrt{N}$ ) berechnet.

(iv) Für jede Variable, die im Zeitverlauf nach der Spende eine signifikante Veränderung aufwies (Analysen 2 und 3) und eine mindestens mäßige Effektgröße von  $\geq 0,30$  nach Cohen,<sup>10</sup> hatte, wurde die klinische Relevanz der Veränderungen analysiert. Um die Anzahl der LKDs zu bestimmen, die eine klinisch relevante Beeinträchtigung aufweisen, wurden variablenspezifische Cutoff-Scores verwendet. eGFR  $< 60$  bis  $45$  ml/min pro  $1,73$  m<sup>2</sup> stellt eine klinisch relevante Einschränkung der Nierenfunktion dar (chronische Nierenerkrankung [CKD] im Stadium 3a oder schlechter).<sup>9</sup> Ein PHQ-9- oder PHQ-15-Score  $\geq 10$  gilt als Grenzwert für klinisch relevante Symptome einer Depression oder Somatisierung.<sup>11</sup> Für die anderen psychosozialen Variablen, für die es keinen gültigen Grenzwert gibt, wurden Werte, die niedriger (SF-36) oder höher (MFI) als 1SD des Mittelwerts der deutschen Normalbevölkerungen waren, als klinisch relevant definiert.<sup>12,13</sup> Der McNemar-Test ( $\chi^2$ ) wurde verwendet, um die Häufigkeit der Patienten über und unter den Grenzwerten zwischen T0 und T3 zu vergleichen. Bonferroni-korrigierte  $P$ -Werte wurden verwendet ( $P \leq 0,05/18 = 0,003$ ). Effektgrößen ( $r = \sqrt{\chi^2/N}$ ) wurden berechnet, wenn eine signifikante Veränderung einer Variablen festgestellt wurde.

(v) Um die Wirkung multivariater Faktoren auf Veränderungen im Zeitverlauf nach der Spende zu bewerten, wurde für jeden der signifikanten Parameter eine multivariate lineare Mischmodellregression mit wiederholten Messungen über die Zeit, einer unstrukturierten Kovarianzmatrix für das Residuum und einem zufälligen Schnittpunkt für das Zentrum erstellt (siehe Schritt 4). Für jede Zielvariable wurden die folgenden Parameter als potenziell beeinflussend betrachtet: Zeitverlauf T1 bis T3, Alter, Geschlecht, die Interaktion zwischen Alter und Geschlecht, Bildung, TC, chirurgische Technik (offen vs. minimal offen), Body-Mass-Index, Rauchen, Hämoglobin, Hämoglobin A1c, MAP, Anzahl der Antihypertensiva, Stresslevel, Einschätzung des Gesundheitszustandes des Empfängers durch den Spender und bei den psychosozialen Variablen auch die eGFR. Die endgültigen Modelle wurden durch rückwärts gerichtete Variableneliminierung erstellt, wobei die Variablen Zeit und die Zielvariable Prädonation als feste Einflussvariablen in dem gemischten Modell beibehalten wurden.

Statistische Analysen wurden mit der SPSS -Version 25 (IBM) und der SAS-Version 9.4 (SAS-Institut) durchgeführt.

## **ERGEBNISSE**

### **Teilnehmer**

Insgesamt wurden 336 Lebendspender mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren in die Studie aufgenommen. Die Mehrheit der Teilnehmer hatte eine Berufsausbildung, war voll- oder teilzeitbeschäftigt und war weiblich (Tabelle 1).

**Tabelle 1 | Merkmale der teilnehmenden Nierenlebendspender**

Variable	Mittelwert ± SD/n	Bereich / %
Alter (Jahre) (n = 336)	52,30 ± 9,68	24-77
Männlich	51,10 ± 10,13	27-75
Weiblich	53,03 ± 9,34	24-77
Geschlecht (n = 336)		
Männlich	135	40,2
Weiblich	201	59,8
Spender-Empfänger-Beziehung (n = 318)		
Verwandt	147	46
Nicht verwandt	171	54
Spender-Empfänger-Lebenssituation (n = 330)		
Selber Haushalt	268	83,8
Separater Haushalt	52	16,2
Schulbesuchsjahre (n = 315)	11,04 ± 2,15	4-25
Schulbildung (n = 317)		
Kein Abschluss	3	0,9
Grundschule/weiterführende Schule	92	29,0
Mittelschule	119	37,5
Gymnasium	97	30,6
Sonstiges	6	1,9
Berufsausbildung (n = 307)		
Kein Abschluss	20	6,5
Fachausbildung	185	60,3
Berufliche Fortbildung	21	6,8
Hochschulabschluss	3	1,0
Fachhochschule/Universität	54	17,6
Sonstiges	24	7,8
Beschäftigungsstatus (n = 314)		
Vollzeit	166	52,9
Teilzeit (> 15 Stunden/Woche)	54	17,2
Unregelmäßig (< 15 Stunden/Woche)	12	3,8
Kein Arbeitnehmer	82	26,1

### Physische und psychosoziale Situation vor der Spende

Die MAP-Werte lagen vor der LKD im normalen Bereich. Fünfundsiebzig Prozent der Spender nahmen keine blutdrucksenkenden Medikamente ein, 16 % nahmen 2 und 3 % nahmen mehr als 2 Antihypertensiva. Die Spender hatten einen medianen Hämoglobin-A1c-Wert von 5,50 % und normale Hämoglobin- und Nierenfunktionswerte (eGFR > 90 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup>), aber bei 5 Spendern lag die eGFR vor der Spende bei < 60 ml/min (Abbildung 1).<sup>9</sup> Der Body-Mass-Index zeigte bei T0 leichtes Übergewicht an (Tabelle 2). Die Werte der körperlichen (Medianwert der körperlichen Komponente der Skala 58,26) und der psychischen (Medianwert der psychischen Komponente der Skala 55,36) Komponente des SF-36 lagen im oberen Bereich der Standardnormalbevölkerung. Der PHQ ergab keine schwerwiegenden Depressions- (PHQ-9-Wert 1,00) oder Somatisierungssymptome (PHQ-15-Wert 3,00) (Tabelle 3). Selbst in einer Situation, in der es keinen klinischen Grenzwert für Fatigue gibt, zeigte unsere Kohorte im Vergleich zur gesunden Bevölkerung keine erhöhten Fatigue-Werte vor der Spende (Abbildung 2).<sup>14-16</sup>

### Physische und psychosoziale Situation nach der Spende

Während der Nachbeobachtung zeigten die meisten physischen Variablen, mit Ausnahme der eGFR, nur geringe oder keine Veränderungen nach der LKD und erreichten wieder ihr Ausgangsniveau vor

der Spende (Tabelle 2). Die Zahl der Spender, die mit blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt wurden, stieg nicht signifikant an (25,1 %-26,3 %, T0 vs. T3).

Die Nierenfunktion nahm nach der Nephrektomie signifikant ab und blieb auch während der Nachbeobachtung reduziert (Tabelle 2). Der S-Krea-Wert stieg signifikant von einem Medianwert von 0,8 auf 1,1 mg/dl an (T3) und die eGFR verringerte sich von 96 ml/min (T0) auf 60 ml/min (T1) und blieb bei T3 verringert (Abbildung 1). Die Gesamtabnahme der eGFR betrug  $32 \pm 12$  ml/min (38 %) von T0 bis T1 und  $30 \pm 10$  ml/min (37 %) von T0 bis T3. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der eGFR gemäß der Klassifizierung Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD.<sup>9</sup> Von T1 bis T3 zeigten mehr als die Hälfte der Spender eine verminderte CKD im Stadium 3. In der gesamten Kohorte gab es keine CKD im Stadium 5.

Die Spender wiesen eine signifikante Verringerung der Werte auf der Skala der körperlichen Komponente (T1) auf, die sich auch bei der anschließenden Nachuntersuchung nicht vollständig erholten. Die Skalenwerte der mentalen Komponente waren nahezu unverändert. Bezüglich der SF-36-Dimensionswerte wurde ein Rückgang beobachtet bei der Körperfunktion, der physischen Rolle, den Schmerzen, der allgemeinen Gesundheit und der Vitalität bei T1, die sich ebenfalls nicht vollständig zurückentwickelte. Insbesondere war die Vitalität nach 12 Monaten deutlich beeinträchtigt. Bei T3 zeigten die Spender eine leichte, aber signifikante Zunahme depressiver Symptome (PHQ-9; Medianwert 1,00-2,00;  $P < 0,001$ ; Cohen's  $r = 0,26$ ), aber eine stärkere Zunahme der Somatisierung (PHQ-15; Medianwert 3,00-4,00;  $P < 0,001$ ; Cohen's  $r = 0,51$ ). Eine Zunahme der Fatigue war 8 Wochen nach der Spende feststellbar und die Fatigue blieb in 4 der 5 Bereiche des MFI auf erhöhtem Niveau (allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, psychische Fatigue und verringerte Aktivität) (Tabelle 3). Die Nierenfunktion (S-Krea und eGFR), der SF-36 für die Lebensqualität (Vitalität), der PHQ-15 und die allgemeine und psychische Fatigue zeigten signifikante Veränderungen ( $P \leq 0,002$ ; Effektgröße  $> 0,3$ ) während der 12 Monate nach der Spende und wurden für die folgenden Analysen berücksichtigt.

### **Klinische Relevanz der Veränderungen**

Die einzige Veränderung im somatischen Ergebnis war die beeinträchtigte Nierenfunktion. Wegen der Korrelation zwischen dem S-Krea und der eGFR wurde nur die eGFR analysiert. Der Anteil der Spender mit einer verringerten eGFR bei CKD im Stadium 3 erhöhte sich von 1,5 % vor der Spende auf ~ 50 %, aber keiner zeigte eine ESRD (Tabellen 4 und 5). Der Anteil der Spender mit beeinträchtigter Vitalität (Vitalitätswert  $< 42,55$ ) erhöhte sich und blieb erhöht bei T3. Der Anteil der Spender mit klinisch relevanter Somatisierung (PHQ-15-Wert  $> 10$ ) erhöhte sich von 3,8 % auf 12,9 %.

Der Anteil der Spender mit klinisch relevanter Fatigue änderte sich von 6,3 % auf 18,4 % für allgemeine Fatigue (Wert der allgemeinen Fatigue  $> 12,2$ ) und von 10,6 auf 28,1 % für psychische Fatigue (Wert der psychischen Fatigue  $> 10,9$ ). Von T0 bis T3 zeigten 36 Spender (12,7 %) keine Veränderung der psychischen Fatigue, 215 (75,9 %) eine Erhöhung der psychischen Fatigue (Mittelwert  $3,5 \pm 2,3$ ; Spannweite 0,7-12) und 32 (11,3 %) eine Verringerung der psychischen Fatigue (Mittelwert  $-2,1 \pm 2,5$ ; Spannweite -1 bis -12). Bei Spendern mit erhöhter Fatigue war der Grad der Fatigue bei T3 etwa doppelt so hoch wie bei T0 (Mittelwert  $1,8 \pm 0,5$ ; Spannweite 1,1-4,0). Von diesen körperlichen und psychosozialen Variablen mit signifikanten Veränderungen der klinischen Relevanz zeigten nur Veränderungen in der eGFR und der psychischen Fatigue moderate ( $\geq 0,30$ ) Effektgrößen (Tabelle 5). Deshalb wurden die multifaktoriellen Auswirkungen auf den Verlauf nach der Spende nur für diese beiden Variablen analysiert.

Text in Abbildung 1:  
Time points = Zeitpunkte

**Abbildung 1 | Verlauf der Nierenfunktion vor und 12 Monate nach der Nierenspende.** Die Boxplots zeigen die Entwicklung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei 336 Spendern vor der Lebendnierenspende zum Zeitpunkt vor der Spende (T0) und nach der Nephrektomie zu den Zeitpunkten 2 (T1), 6 (T2) und 12 (T3) Monate nach der Spende bei der Nachverfolgung in Bezug auf das Stadium 3 der Nierenerkrankung: Verbesserung der globalen Ergebnisse chronischer Nierenerkrankungen (KDIGO CKD). Die rote Linie steht für eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 3 mit einer eGFR < 60 ml/min.<sup>9</sup> Die eGFR-Verringerung von T0 bis T3 war statistisch signifikant (Wilcoxon-Test,  $P < 0,001$ ). \*Anteil der Spender mit eGFR < 60 ml/min bei T0 und T3. CKD-EPI, Chronische Nierenerkrankung - Epidemiologie-Zusammenarbeit.

### Faktoren, die den Gesundheitszustand nach einer LKD beeinflussen

Nach den Ergebnissen der multivariaten linearen gemischten Modellregression nahm die Nierenfunktion (nach einer Abnahme zwischen T0 und T1) von T1 bis T3 kontinuierlich zu ( $P = 0,0167$ ), wobei die eGFR bei T2 (Schätzungen 1,03 ml/min; 95% CI -0,25 bis 2,31 ml/min;  $P = 0,1138$ ) und bei T3 (Schätzungen 1,83 ml/min; 95% CI 0,57-3,08 ml/min;  $P = 0,0044$ ) höher war als bei T1. Eine höhere eGFR bei T0 ergibt eine höhere eGFR bei der Nachuntersuchung (Schätzungen 6,61 pro 10 ml/min bei T0; 95 % CI 5,74-7,48 pro 10 ml/min;  $P < 0,0001$ ). Ein höheres Alter beim Beginn der Studie führt zu einer geringeren eGFR bei der Nachuntersuchung ( $P < 0,0001$ ) mit einer Verringerung von 0,31 ml/min pro Lebensjahr (95 % CI - 0,44 bis -0,19 ml/min pro Lebensjahr). Ein höherer Hämoglobinwert vor der Nephrektomie war mit einer niedrigeren eGFR von -1,05 ml/min pro Hämoglobineinheit verbunden (95% CI -1,67 bis -0,43 ml/min pro Hämoglobineinheit;  $P = 0,0010$ ). Das Geschlecht, der Raucherstatus, der MAP-Wert oder die Anzahl der Antihypertensiva (Tabelle 6) hatten keinen Einfluss auf den Verlauf der Nierenfunktion. Der klassische Risikopatient als Nierenlebensspender ist ein Patient, der relativ alt ist und eine geringe eGFR vor der Spende aufweist (Zusatztable S2).

Gemäß den Ergebnissen der multivariaten linearen gemischten Modellregression führt eine höhere psychische Fatigue vor der Spende zu einer höheren psychischen Fatigue nach der Spende (+0,21 pro Einheit Zunahme der psychischen Fatigue im Ausgangszustand; 95 % CI 0,14-0,27 pro Einheit Zunahme der psychischen Fatigue im Ausgangszustand;  $P < 0,0001$ ). Nach der signifikanten Zunahme der psychischen Fatigue nach der Spende änderte sich die psychische Fatigue zwischen T1 und T3 nicht signifikant (Tabelle 7). Höherer Stress (Skala des wahrgenommenen Stresses) führt zu höherer psychischer Fatigue (0,16 pro Einheit Anstieg des Wertes auf der Skala des wahrgenommenen Stresses);

**Tabelle 2 | Verlauf der physischen Variablen während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit**

Variable	Medianwert (25-75 % Perzentil)				Friedman- T0 vs. T3 Test			
	T0	T1	T2	T3	P	W	P	r
Nierenfunktion								
Kreatinin (mg/dl; n = 244 <sup>a</sup> )	0,79 (0,70-0,90)	1,17 (1,00-1,32)	1,15 (1,00-1,30)	1,13 (1,00-1,29)	<0,001	<b>0,61</b>	<0,001	<b>0,68</b>
eGFR (ml/min; n = 244)	95,83 (82,62-102,26)	59,50 (51,52-69,26)	59,88 (52,64-68,29)	60,33 (53,53-69,68)	<0,001	<b>0,61</b>	<0,001	<b>0,68</b>
Hämoglobin (g/dl; n = 220)	14,00 (13,03-14,88)	13,30 (12,60-14,10)	13,60 (13,06-14,50)	13,75 (13,00-14,68)	<0,001	0,17	NS	NA
HbA1c (%; n = 118)	5,50 (5,30-5,73)	5,40 (5,20-5,70)	5,50 (5,20-5,70)	5,45 (5,30-5,70)	NS	NA	NS	NA
Blutdruck								
Systolisch (mm Hg; n = 145)	130,00 (122-140)	126 (119-135)	129 (120-138)	130 (120-138)	<0,001	0,04	NS	NA
Diastolisch (mm Hg; n = 144)	80 (75-90)	80 (75-89)	80 (75-90)	80 (75-89)	NS	NA	NS	NA
MAP (mm Hg; n = 144)	96,67 (90,67-106,67)	96,67 (90,00-103,67)	96,67 (90,83-104,00)	96,67 (91,08-104,25)	NS	NA	NS	NA
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; n = 216)	25,85 (23,74-29,01)	25,78 (23,25-28,33)	25,87 (23,67-28,49)	25,86 (23,30-28,96)	<0,001	0,03	NS	NA

---

BMI, Body Mass Index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c, Hämoglobin A1c; MAP, mittlerer arterieller Druck; NA, unzutreffend; NS, nicht signifikant ( $P > 0,002$ ); r, Effektgröße für den Wilcoxon-Test; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende; W, Effektgröße für den Friedman-Test (Kendall's W).

<sup>a</sup>Anzahl der Probanden mit vollständigen Daten von T0 bis T3.

Anmerkung: Die Effektgrößen werden in Fettdruck angegeben, wenn sie  $\geq 0,3$  sind.

**Tabelle 3 | Verlauf der psychosozialen Variablen während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit**

Variable	Medianwert (25-75 % Perzentil)				Friedman- T0 vs. T3 Test			
	T0	T1	T2	T3	P	W	P	r
<b>Lebensqualität (SF-36)</b>								
PCS (n = 256 <sup>a</sup> )	58,26 (56,22-59,81)	46,81 (39,08-53,19)	55,69 (50,73-58,67)	57,19 (52,23-59,15)	<0,001	<b>0,35</b>	<0,001	0,23
MCS (n = 256)	55,36 (51,33-58,13)	56,50 (51,23-59,56)	55,93 (50,83-58,17)	55,23 (50,08-57,65)	<0,001	0,03	NS	NA
PF (n = 257)	100,00 (95,00-100,00)	85,00 (70,00-94,22)	95,00 (85,00-100,00)	95,00 (85,00-100)	<0,001	<b>0,35</b>	<0,001	0,24
RP (n = 255)	100,00 (100,00-100,00)	50,00 (0,00-100,00)	100,00 (75,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	<0,001	<b>0,42</b>	<0,001	0,24
BP (n = 257)	100,00 (100,00-100,00)	62,00 (42,00-84,00)	100,00 (74,00-100)	100,00 (74,00-100,00)	<0,001	<b>0,31</b>	<0,001	0,23
GH (n = 259)	82,00 (72,00-92,00)	77,00 (65,00-87,00)	82,00 (67,00-92,00)	82,00 (67,00-92,00)	<0,001	0,03	0,001	0,15
VT (n = 258)	75,00 (65,00-85,00)	65,00 (50,00-80,00)	70,00 (60,00-80,00)	70,00 (60,00-80,00)	<0,001	0,12	<0,001	<b>0,32</b>
SF (n = 258)	100,00 (87,50-100,00)	100,00 (75,00-100,00)	100,00 (87,50-100,00)	100,00 (87,50-100,00)	<0,001	0,06	NS	NA
RE (n = 256)	100,00 (100,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	100,00 (100,00-100,00)	<0,001	0,03	0,002	0,14
MH (n = 258)	84,00 (76,00-90,50)	84,00 (72,00-92,00)	84,00 (76,00-92,00)	84,00 (72,00-88,00)	NS	NA	NS	NA
<b>Psychische Gesundheit</b>								
PHQ-9 (n = 256)	1,00 (0,00-3,00)	2,00 (0,00-4,00)	2,00 (0,00-4,00)	2,00 (0,00-4,00)	<0,001	0,04	<0,001	0,26
PHQ-15 (n = 254)	3,00 (1,07-5,00)	5,00 (2,11-7,50)	4,00 (2,00-6,43)	4,14 (2,00-7,00)	<0,001	0,10	<0,001	<b>0,38</b>
<b>Fatigue (MFI-20)</b>								
GenFat (n = 255)	7,00 (4,00-9,00)	9,00 (6,00-12,00)	8,00 (5,00-12,00)	8,00 (5,00-11,00)	<0,001	0,07	<0,001	<b>0,31</b>
PhysFat (n = 252)	6,00 (5,00-9,00)	9,00 (6,00-12,00)	7,00 (5,00-9,00)	7,00 (5,00-9,83)	<0,001	0,11	<0,001	0,16
MenFat (n = 245)	6,00 (4,00-8,00)	8,00 (8,00-11,00)	8,00 (8,00-11,00)	9,00 (8,00-11,00)	<0,001	<b>0,31</b>	<0,001	<b>0,51</b>
RedAct (n = 231)	6,00 (5,00-8,00)	8,00 (6,00-10,00)	7,00 (5,00-9,00)	7,00 (5,00-9,00)	<0,001	0,05	<0,001	0,17
RedMot (n = 230)	6,50 (5,00-8,00)	7,00 (5,00-9,00)	6,00 (5,00-8,00)	6,00 (5,00-8,00)	NS	NA	NS	NA

BP, körperliche Schmerzen; GenFat, allgemeine Fatigue; GH, allgemeine Gesundheit; MCS, Skala der psychischen Komponente; MenFat, psychische Fatigue; MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory; MH, psychische Gesundheit; NA, unzutreffend; NS, nicht signifikant ( $P > 0,002$ ); PCS, Skala der körperlichen Komponente; PF, körperliche Funktion; PHQ, Patientengesundheitsfragebogen; PhysFat, körperliche Fatigue; r, Effektgröße für den Wilcoxon-Test; RE, emotionale Rolle; RedAct, verringerte Aktivität; RedMot, verringerte Motivation; RP, körperliche Rolle; SF, soziale Funktion; SF-36, 36-Punkte-Kurzfragebogen zur Gesundheit; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende; VT, Vitalität; W, Effektgröße für den Friedman-Test (Kendall's W).

<sup>a</sup>Anzahl der Probanden mit vollständigen Daten von T0 bis T3.

Anmerkung: Die Effektgrößen werden in Fettdruck angegeben, wenn sie  $\geq 0,3$  sind.

95 % CI 0,14-0,19 Anstieg pro Einheit des Wertes auf der Skala für wahrgenommenen Stress;  $P < 0,0001$ ).

Der klassische Risikopatient als Lebendniere spendender ist ein Patient, der ein relativ hohes Niveau an psychischer Fatigue und Stress vor der Spende aufweist (Skala des wahrgenommenen Stresses; Zusatztable S3). Von den 257 Spendern, deren Wert der psychischen Fatigue unter dem Schwellenwert für klinische Signifikanz vor der Spende lag, zeigten 22 % eine klinisch relevante Fatigue bei T3. Von den 26 Spendern, die eine relevante Fatigue bei T0 aufwiesen, blieben 53,8 % auf einem relevanten Fatigue-Niveau bei T3 (Abbildung 3).

## ERÖRTERUNG

Ziel der mit Abstand größten prospektiven Studie zur Sicherheit der Lebendniere spende war es, zum ersten Mal die kombinierten körperlichen und psychosozialen Folgen der LKD in einem multidisziplinären Ansatz umfassend zu untersuchen. Die Ergebnisse über einen Zeitraum von 12 Monaten zeigen, dass die meisten der dokumentierten physischen und psychosozialen Faktoren in den ersten Wochen nach der Spende eine anfängliche Beeinträchtigung aufweisen, gefolgt von einer Wiedererlangung des ursprünglichen Niveaus.

Text in Abbildung 2:

Fatigue score = Fatigueswert

General fatigue (MFI-20) = Allgemeine Fatigue (MFI-20)

Mental fatigue (MFI-20) = Psychische Fatigue (MFI-20)

Time points = Zeitpunkte

**Abbildung 2 | Entwicklung des Wertes der psychischen Fatigue vor und nach der Lebendspender-Nephrektomie.**

Die Boxplots zeigen die Entwicklung der allgemeinen und psychischen Fatigue bei Spendern vor und nach der Nierenlebendspende, mit Darstellung der Mittelwerte der allgemeinen Fatigue und der psychischen Fatigue bei chronisch onkologischen oder nicht-onkologischen Patienten. Die orangefarbene gepunktete Linie stellt den Durchschnittswert der Überlebenden von Krebs dar<sup>14</sup>; die grüne Linie stellt den Mittelwert von Patienten mit chronischer, kritischer Erkrankung 3 Monate nach der Verlegung von der Intensivpflegestation<sup>15</sup>; und die rote Linie steht für den Mittelwert von Patienten in der palliativen Krebsversorgung.<sup>16</sup> MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende.

**Tabelle 4 | Verteilung der eGFR bei Spendern gemäß der Klassifikation 2012 KDIGO CKD**

CKD-Stadium (eGFR)	n <sup>a</sup> (%)			
	T0	T1	T2	T3
G1-2 (>60 ml/min)	331 (98,5)	147 (47,7)	127 (48,8)	149 (49,7)
G3a (45-59,99 ml/min)	4 (1,2)	133 (43,2)	111 (42,7)	132 (44,0)
G3b (30-44,99 ml/min)	1 (0,3)	27 (8,8)	22 (8,5)	19 (6,3)
G4 (<30,00 ml/min)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)

CKD, chronische Nierenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KDIGO, Nierenerkrankung: Verbesserung der Gesamtergebnisse; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende.

<sup>a</sup>Anzahl der Probanden mit vollständigen Daten.

Die Nierenfunktion blieb jedoch leicht beeinträchtigt. Es ist bemerkenswert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtert wurde. Die Fatigue und die Somatisierung waren erhöht, während die Depressionen unverändert blieben. Das auffälligste Ergebnis war die Verschlechterung der psychischen Fatigue, die sich nach 12 Monaten nicht auflöste und unabhängig von einer verminderten Nierenfunktion oder körperlichen Veränderungen war. Auch der Grad der Fatigue blieb meist im Bereich der Normalbevölkerung, aber bei einer signifikanten Anzahl von Probanden war die Zunahme der Fatigue klinisch relevant. Es ist zu beachten, dass einige Spender bereits bei der Aufnahme eine klinisch relevante verminderte Nierenfunktion und Anzeichen von Depressionen, Somatisierung oder Fatigue aufwiesen. Der Verlauf nach der Spende wurde vor allem durch die variablen Werte zu Beginn der Studie, das Alter des Spenders im Falle der Nierenfunktion und das Stressniveau des Probanden im Falle der Fatigue beeinflusst. Diese neuen Erkenntnisse werden je nach spezifischer Variable im Einzelnen erörtert.

### **Veränderung der Nierenfunktion nach der LKD**

Frühere Studien zu den körperlichen Folgen der LKD zeigten abweichende Ergebnisse hinsichtlich der altersabhängigen Abnahme der eGFR um 30 % innerhalb von 10 Jahren nach der Spende. Im Gegensatz dazu wurde in älteren Studien kein erhöhtes Risiko bei eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zur nicht selektierten Normalbevölkerung festgestellt.<sup>2,17-19</sup> Diese Studien basierten jedoch auf jüngeren und gesünderen Spendern. Neuere Studien<sup>20</sup> kommen zu dem Schluss, dass die GFR nach 6 Monaten und 9 Jahren Nachbeobachtungszeit um 25 bis 30 % abnimmt. Sie stellten auch einen Anstieg der eGFR von 1,5 ml/min/Jahr bei den Spendern, aber einen Rückgang von 0,4 ml/min/Jahr in einer Kontrollgruppe aus einer gesunden Normalbevölkerung fest. In Registerstudien in den Vereinigten Staaten und Norwegen wurden Spender mit einer Kohorte gesunder potenzieller Spender verglichen und höhere Raten von ESRD bei Spendern und sogar eine geringere Lebenserwartung festgestellt.<sup>5,6</sup> Diese Studien weisen jedoch aufgrund ihres methodischen Ansatzes einige Einschränkungen auf.

Eine neuere und detailliertere Analyse zeigt, dass die meist biologisch verwandten Spender mit vermutlich ähnlichen immunologischen Erkrankungen wie die Empfänger ein höheres Risiko für ESRD haben. Unter anderem sind genetische und rassische Faktoren für ein schlechteres Nierenergebnis verantwortlich.<sup>21,22</sup> Die Spender in der vorliegenden kaukasischen Studienkohorte waren größtenteils nicht mit ihren Empfängern verwandt, älter und leicht übergewichtig, was auf den Trend hinweist, zunehmend ältere Spender zu akzeptieren.<sup>23,24</sup> Wir stellten einen stärkeren Rückgang der eGFR als erwartet nach 12 Monaten fest (37 %). Eine Minderheit der TCs akzeptierte Spender mit einer eGFR < 60 ml/min (1,5 % der Fälle). Fenton et al. zeigen, dass ein signifikanter Anteil der gesunden Personen über 60 Jahre eine eGFR < 60 ml/min hat. Sie schlagen daher vor,

eine altersabhängige Schwelle für die Annahme von Spendern einzuführen.<sup>25</sup> In der vorliegenden Studie wiesen 1 Jahr nach der LKD 50 % der Spender ein anhaltendes CKD-Stadium 3 auf. Ein höheres Alter des Spenders hatte einen signifikanten Einfluss auf die Abnahme der Nierenfunktion.

**Tabelle 5 | Verteilung der Spender mit klinisch relevanten Beeinträchtigungen der körperlichen oder psychosozialen Funktion zu verschiedenen Zeitpunkten**

Variable (Cut-off-Wert)	Anzahl der Fälle/keine Fälle (%)				T0/T3	
	T0	T1	T2	T3	<i>P</i>	<i>r</i>
Nierenfunktion						
eGFR (< 60 ml/min)	5/331 (1,5)	161/147 (51,9)	133/127 (51,2)	151/149 (50,3)	<0,001	<b>0,70</b>
Lebensqualität (SF-36)						
VT (< 42,55)	9/314 (2,8)	47/270 (14,8)	32/260 (11,0)	37/258 (12,5)	<0,001	0,24
Psychische Gesundheit (PHQ)						
PHQ-15 (≥ 10)	12/307 (3,8)	43/270 (13,7)	31/261 (10,6)	38/257 (12,9)	<0,001	0,26
Fatigue (MFI-20)						
GenFat (> 12,2)	20/300 (6,3)	57/259 (17,2)	50/240 (17,2)	54/240 (18,4)	<0,001	0,28
MenFat (> 10,9)	34/286 (10,6)	95/217 (30,4)	78/207 (27,4)	81/207 (28,1)	<0,001	<b>0,34</b>

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GenFat, allgemeine Fatigue; MenFat, psychische Fatigue; MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory; PHQ, Fragebogen zur Patientengesundheit; *r*, Effektgröße für den McNemar-Test; SF-36, 36-Punkte-Kurzfragebogen zur Gesundheit; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende; VT, Vitalität.

Anmerkung: Die Effektgrößen werden in Fettdruck angegeben, wenn sie ≥ 0,3 sind.

**Tabelle 6 | Multivariate Regressionsanalyse der Nierenfunktion (eGFR)**

Variable	Schätzung (ml/min)	95 % CI (ml/min)	<i>P</i>
Schnittpunkt eGFR bei T0	30,89	13,64 bis 48,14	0,0015
+10 ml/min	6,61	5,74 bis 7,48	<0,0001
Zeitpunkt der Messung			
T1/T2/T3			0,0167
T2/T1	1,03	-0,25 bis 2,31	0,1138
T3 /T1	1,83	0,57 bis 3,08	0,0044
Alter zu Beginn der Studie			
+1 Jahr	-0,31	-0,44 bis -0,19	<0,0001
Hämoglobin zu Beginn der Studie			
+1 g/dl	-1,05	-1,67 bis -0,43	0,0010
HbA1c zu Beginn der Studie			
+1 %	-0,18	-0,42 bis 0,05	0,1235

CI, Konfidenzintervall; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c, Hämoglobin A1c; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende.

Jedoch kann ein Patient, der zum Zeitpunkt der Spende jung ist, ein höheres Lebensdauerrisiko haben als ein älterer Spender. Eine Einschränkung unserer Studie ist, dass sie sich nicht mit dem Lebenszeitrisko eines Lebendnierenspenders für ein unerwünschtes Ergebnis > 12 Monate nach der Spende befasst. Derzeit lässt sich noch nicht sagen, ob der Verlust der Nierenfunktion dauerhaft ist oder sich im Laufe der Zeit bessern wird. Darüber hinaus ist es fraglich, ob dies bei fehlender

Nierenpathologie als Risikofaktor für das Fortschreiten der CKD und ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für nachteilige Gesundheitsfolgen angesehen werden sollte.<sup>9</sup> Über den Verlauf der Nierenfunktion bei älteren gesunden Spendern wie in unserer Kohorte liegen nur wenige Daten vor. Da die Abnahmerate in der Allgemeinbevölkerung sehr unterschiedlich ist, erfordert die Charakterisierung des altersabhängigen eGFR-Verlusts eine größere Kohorte.<sup>26,27</sup>

**Tabelle 7 | Multivariate Regressionsanalyse des psychosozialen Ergebnisses (MFI-20, psychische Fatigue)**

Variable	Schätzung	95 % CI	P
Schnittpunkt Psychische Fatigue zu Beginn der Studie	7,49	5,11 bis 9,88	<0,0001
+1 Einheit	0,21	0,14 bis 0,27	<0,0001
Zeitpunkt der Messung			
T2/T1	-0,16	-0,46 bis 0,14	0,2899
T3 /T1	-0,27	-0,58 bis 0,05	0,0954
Alter zu Beginn der Studie			
+1 Jahr	0,01	-0,01 bis 0,03	0,2784
Schulbildung			
Gymnasium - Sonstiges	-1,62	-3,45 bis 0,22	0,0838
Mittelschule - Sonstiges	-1,17	-2,98 bis 0,64	0,2037
Grundschule/weiterführende Schule - Sonstiges	-1,30	-3,10 bis 0,50	0,1563
Kein Abschluss - Sonstiges	-0,56	-2,77 bis 1,65	0,6186
Dauer der Ausbildung (Schule)			
+ 1 Jahr	-0,02	-0,04 bis 0,01	0,1463
Raucher			
Nein - Ja	-0,38	-0,79 bis 0,04	0,0733
PSS-10 zu Beginn der Studie			
+1 Einheit	0,16	0,14 bis 0,19	<0,0001

CI, Konfidenzintervall; MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory; PSS-10, 10 Punkte abdeckende Skala des wahrgenommenen Stresses; T0, vor der Spende; T1, 2 Monate nach der Spende; T2, 6 Monate nach der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende.

### Erhöhte Fatigue nach LKD

Die SoLKiD-Studie zeigt eine signifikante Zunahme aller Fatigue-Dimensionen, außer der verringerten Motivation. Die Zahl der Spender, bei denen der Grad der Fatigue mehr als 1SD des Wertes der deutschen Allgemeinbevölkerung betrug, erhöhte sich bei der allgemeinen Fatigue von 6 % auf 18 % und bei der psychischen Fatigue von 11 % auf 28 %. Da es keinen Grenzwert gibt, ist die klinische Relevanz von Veränderungen auf individueller Ebene schwer zu beurteilen. Es ist problematisch, den Grad der Fatigue zu bestimmen, der eine klinisch relevante Belastung für einen Spender darstellt. Der durchschnittliche Grad der psychischen Fatigue vor der Spende war geringer als der in der deutschen Allgemeinbevölkerung.<sup>13</sup> Dies steht im Einklang mit mehreren Studien, die zeigen, dass Lebendspender in der Regel eine sehr gesunde Bevölkerungsgruppe darstellen. Zwölf Monate nach der Spende erhöhte sich der Mittelwert der psychischen Fatigue (Mittelwert 9,34) und lag im Bereich der Werte für Krebsüberlebende (Mittelwert 8,19),<sup>14</sup> Patienten nach der Entlassung aus der Intensivstation (Mittelwert 8,9),<sup>15</sup> ambulante Patienten, die auf eine Operation warten<sup>16</sup> (Mittelwert 8,7) und Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten<sup>16</sup> (Mittelwert 10,2; Abbildung 4). Diese „Kontroll“-Gruppen waren ~ 10 Jahre älter, und ein fundierter Vergleich mit den Fatigue-Werten der SoLKiD-Spender ist nicht möglich. Die Zunahme der psychischen Fatigue nach einer LKD muss als klinisch relevant bezeichnet werden. Unsere Daten zeigen, dass sich unsere sehr gesunde Spenderkohorte schon bei einer geringen Veränderung der psychischen Fatigue (3,45

Score-Punkte) in eine Gruppe chronisch kranker Patienten verwandelte, was die psychische Fatigue betrifft. Da eine relativ gesunde Spenderkohorte ausgewählt wurde, sind die berichteten Ergebnisse eher eine Unterschätzung der Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. Folglich können unsere Ergebnisse nur auf Personen mit einem ähnlichen Hintergrund wie die in unserer Studie einbezogenen Personen verallgemeinert werden.

Daten über Fatigue als Komplikation einer LKD sind kaum vorhanden. Eine retrospektive Studie ("Gießener Liste subjektiver Beschwerden") berichtet von 7 % Fatigue bis zu 226 Monate nach der Spende in einem Grad, der schlechter ist als der in der Durchschnittsbevölkerung.<sup>28</sup> Kok et al.<sup>29</sup> zeigen eine erhöhte Fatigue (MFI-20) in mehreren Bereichen, die sich innerhalb von 5 Jahren nach der Spende nicht vollständig gebessert hat.<sup>30</sup> Auch nach 10 Jahren blieben die meisten Fatigewerte hoch. Die durchschnittliche Erhöhung lag im Bereich von 0,1 (psychische Fatigue) bis 2,2 (allgemeine Fatigue), sie wurde aber als klinisch irrelevant erachtet, weil die vorgegebene MFI-Grenze von 10 Punkten nicht erreicht wurde.<sup>31</sup> Aus unserer Sicht ist diese Schlussfolgerung fragwürdig. Die maximale MFI-Skala liegt bei 16 Punkten, was zeigt, dass es fast unmöglich ist, eine klinisch relevante Veränderung zu erreichen, wenn eine Veränderung von 10 Punkten gefordert wird. Wenn zum Beispiel ein Spender einen Anstieg der psychischen Fatigue von 5 vor der Spende auf 14 erfährt, würde er ein ähnlich hohes Fatigue-Niveau aufweisen wie onkologische Patienten, die eine Strahlentherapie oder Palliativmedizin erhalten, was aber nach Ansicht der Autoren<sup>31</sup> keine klinisch relevante Veränderung darstellt. Unabhängig von dieser Kontroverse, ob eine erhöhte Fatigue klinisch relevant ist oder nicht, zeigt unsere Analyse, dass Spender mit Anzeichen von Fatigue vor einer LKD 12 Monate nach der Spende ein höheres Risiko einer erhöhten Fatigue haben. Wegen der negativen Auswirkungen der Fatigue auf die Lebensqualität der Spender sollten sich künftige Studien auf die psychophysische Ätiologie der Fatigue nach einer LKD und auf präventive Strategien konzentrieren.

Text in Abbildung 3:

Mental fatigue score = Wert der psychischen Fatigue  
Time points = Zeitpunkte

**Abbildung 3 | Verlauf der psychischen Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory [MFI-20]) von vor der Spende (T0) bis 12 Monate nach der Spende (T3) bei Spendern unter (links) und über (rechts) einem klinisch relevanten Wertenniveau zu Beginn der Studie. (a)** Das Spaghetti-Diagramm zeigt den Verlauf des MFI-20 während der Nachbeobachtung von T0 bis T3 bei Spendern, die vor der Nierenlebensspende (LKD) einen Fatigue-Score unter einem klinisch relevanten Wert aufwiesen. **(b)** Das Spaghetti-Diagramm zeigt den Verlauf des MFI-20 von T0 bis T3 für Spender, die bereits vor der LKD einen signifikant höheren Fatigue-Wert über einem klinisch relevanten Niveau aufwiesen.

## Fazit

Diese große prospektive Studie über die physischen und psychosozialen Ergebnisse von Spendern zeigt, dass die LKD zwar ein sicheres Verfahren zu sein scheint, dass aber bei einer beträchtlichen Anzahl von Spendern eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und erhöhte Fatigue auftreten. Unsere Studie unterstreicht die Notwendigkeit, künftige Spender über diese potenziellen medizinischen und psychosozialen Risiken einer LKD aufzuklären. Bemerkenswert ist, dass die Hälfte der Spender eine Nierenfunktionsstörung entwickelte, die jedoch nicht mit Veränderungen der Lebensqualität korreliert war. Derzeit ist es nicht möglich, eine Aussage darüber zu treffen, ob eine eingeschränkte Nierenfunktion die Morbidität und Mortalität von Spendern verbessern oder beeinflussen könnte. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Beurteilung älterer Spender gewidmet werden, da das Nierenergebnis hauptsächlich vom Alter des Spenders und der Ausgangs-GFR beeinflusst wird. Unsere Daten zeigen ein erhöhtes Fatigue-Risiko bei Probanden mit Anzeichen von Fatigue und Stress vor der Spende. Da nicht von vornherein bekannt ist, welcher Spender eine

relevante Fatigue erleiden wird, sollten wir uns verpflichtet fühlen, die Spender über das Risiko einer Fatigue nach der Spende zu informieren, die ihre Lebensqualität beeinflussen könnte. Wenn wir das Risiko negativer Folgen für jeden Spender charakterisieren könnten, wären wir vielleicht in der Lage, individuell zugeschnittene Risikoinformationen und Präventionsstrategien für gefährdete Spender bereitzustellen. Weitere Arbeiten zum individuellen Risiko eines negativen körperlichen und psychosozialen Gesundheitszustands bei Lebendspendern sollten im Mittelpunkt zukünftiger Studien stehen.

Text in Abbildung 4 von links nach rechts:

Grad der psychischen Fatigue (Mittelwert  $\pm$  SD)

LKD T0

Allgemeinbevölkerung

Krebsüberlebende

Nach Intensivstationbehandlung

Krankenhauspersonal

Patienten, die auf eine Operation warten

LKD T3

Patienten, die Strahlentherapie erhalten

Patienten, die Palliativpflege erhalten

**Abbildung 4 | Werte der psychischen Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory [MFI-20]) bei verschiedenen Patientenpopulationen und in der Studienkohorte Lebendspender.** Die Abbildung zeigt den Grad der psychischen Fatigue bei der Allgemeinbevölkerung,<sup>13</sup> bei Krankenhauspersonal<sup>16</sup> und bei verschiedenen Patientenpopulationen als Patienten 1 Woche nach der Entlassung aus der Intensivstation (ICU),<sup>15</sup> bei Krebsüberlebenden,<sup>14</sup> bei ambulanten Patienten, die auf eine allgemeine Operation warten, bei onkologischen Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, und bei onkologischen Patienten in der Palliativversorgung.<sup>16</sup> Lebendspender zeigten vor der Spende einen Wert für psychische Fatigue, der niedriger war als der Wert der Allgemeinbevölkerung. Aber 12 Monate nach der Spende hatten die Spender einen MFI-20-Wert, der so hoch war wie der von Patienten nach der Entlassung aus der Intensivstation oder Patienten, die auf eine Operation warten, und fast im Bereich von onkologischen Patienten lag. Diese Abbildung vermittelt einen klinischen Eindruck über die Relevanz der Zunahme der psychischen Fatigue in unserer Kohorte. Die gruppenspezifischen Werte wurden dargestellt als Mittelwert (Punkt) und 1SD, LKD, Nierenlebendspende; T0, vor der Spende; T3, 12 Monate nach der Spende.

## ANHANG

### Mitglieder der SoLKid-Studiengruppe

Dr. med. Martina Koch, Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; Dr. med. Sylvia Kröncke, Abteilung für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; Dr. med. Rolf Weimer und Dr. med. Lucy Rainer, Abteilung für Innere Medizin, Universität Gießen, Deutschland; Dr. med. Claudia Sommerer und Dr. med. Martin Zeier, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Dr. med. Klemens Budde und Dr. med. Fabian Halleck, Abteilung für Nephrologie und Medizinische Intensivbehandlung, Charité - Universität Berlin/Campus Mitte, Berlin, Deutschland; Dr. med. Katrin Ivens und Dr. med. Anita Hansen, Abteilung für Innere Medizin/Nephrologie, Universitätsklinikum Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; Dr. med. Petra Reinke, Berlin-Brandenburg Centre for Regenerative Therapies (BCRT), Charité - Universität Berlin, Berlin, Deutschland; Dr. med. Andreas Pascher, Abteilung für Chirurgie, Charité - Universität Berlin, Berlin, Deutschland und Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; Dr. med. Anja Mühlfeld und Dr. med. Jürgen Floege, Abteilung für Nephrologie und Immunologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; Dr. med. Roger Wahba, Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Krebs- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Köln, Köln,

Deutschland; Dr. med. Frank Vitinius, Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln, Universität Köln, Köln, Deutschland; Dr. med. Andreas Kribben und Dr. med. Ute Eisenberger, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; Dr. med. Christian Hugo und Dr. med. Carmen Quick, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; Dr. med. Martin Nitschke und Dr. med. Inge Derad, Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; Dr. med. Thomas Rath, Abteilung für Nephrologie und Transplantation, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern, Deutschland; Dr. med. Christian Mönch, Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern, Deutschland; Dr. med. Mario Schiffer und Dr. med. Faikah Güler, Abteilung für Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; Dr. med. Bernd Krüger und Dr. med. Roderich Bönninghoff, Abteilung für Nephrologie und Transplantation, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; Dr. med. Ingeborg Hauser und Dr. med. Steffen Platschek, Abteilung für Nephrologie/Klinik III, Goethe-Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; Dr. med. Kai Lopau, Abteilung für Nephrologie, Klinik I, Transplantationszentrum, Universitätsklinikum Würzburg, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; Dr. med. Ulrich Pein, Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland; Dr. med. Karl Weigand, Abteilung für Urologie, Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland; Dr.

med. Thorsten Feldkamp und Dr. med. Ulrich Kunzendorf, Abteilung für Nephrologie und Hypertonie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Deutschland.

## **OFFENLEGUNG**

Alle Autoren haben keine konkurrierenden Interessen angegeben.

## **DANKSAGUNGEN**

Die Autoren bedanken sich für die finanzielle Unterstützung der Studie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin, Deutschland (Förderkennzeichen: 01 GY1321).

## **AUTORENBEITRÄGE**

BS, HW, KBe und MB konzipierten die Studie zur Sicherheit von Lebendnierenspendern (SoLKiD). JWOG, EB, BS und MB führten statistische Analysen und Auswertungen durch. BS, MB und VW bildeten das Datenanalyse- und Schreibteam und erhielten Unterstützung von Klemens Budde (Mitglied der Charité Berlin, SoLKiD-Studiengruppe), MK und der SoLKiD-Studiengruppe. BS und MB waren Anwerber. MK, SK, RW, LR, CS, MZ, Klemens Budde (Mitglied der Charité Berlin, SoLKiD-Studiengruppe), FH, KI, AH, PR, AP, AM, UF und RW waren die Mitglieder der SoLKiD-Studiengruppe. Das Manuskript wurde von BS, MB und JWOG verfasst und von allen Autoren überprüft. Alle Autoren leisteten wesentliche intellektuelle Beiträge zum Manuskript und genehmigten die endgültige und überarbeitete Fassung.

## **ZUSÄTZLICHES MATERIAL**

Zusätzliche Datei (Word)

### **Zusätzliche Methoden.**

**Tabelle S1.** Detaillierte Informationen über Fragebögen und Ergebnisvariablen.

**Tabelle S2.** Beispielpatienten mit prognostizierter geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) 12 Monate nach der Spende (T3).

**Tabelle S3.** Beispielpatienten mit prognostizierten psychosozialen Ergebnissen (Multidimensional Fatigue Inventory, psychische Fatigue) 12 Monate nach der Spende (T3).

## Ergänzende Informationen S11. Berechnung von Stichprobengröße und Power. Ergänzende Literatur.

### LITERATUR

1. U.S. Department of Health & Human Services, Organ Procurement and Transplantation Network: National data. Aufgerufen am 28. Oktober 2021.  
<https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>
2. Eurotransplant International Foundation. Kidney transplants in all ET, by year, by donor type, by organ combination: 2052P\_All ET\_kidney. Aufgerufen am 14. Oktober 2021.  
[https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=transplants+%28living+donor%29&search\\_organ=&search\\_region=All+ET&search\\_period=by+year&search\\_characteristic=&search\\_text=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants+%28living+donor%29&search_organ=&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=&search_text=)
3. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009;360:459-469.
4. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, et al. Kidney donors live longer. *Transplantation.* 1997;64:976-978.
5. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014;311:579-586.
6. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86:162-167.
7. Klop KWJ, Timman R, Busschbach JJ, et al. Multivariate analysis of health-related quality of life in donors after live kidney donation. *Transplant Proc.* 2018;50:42-47.
8. Suwelack B, Wormann V, Berger K, et al. Investigation of the physical and psychosocial outcomes after living kidney donation - a multicentre cohort study (SoLKiD - Safety of Living Kidney Donors). *BMC Nephrol.* 2018;19:83.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:5-14.
10. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Lawrence Erlbaum; 1988.
11. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, et al. The Patient Health Questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32:345-359.
12. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. The German SF-36 health survey translation and psychometric testing of a generic instrument for the assessment of health-related quality of life. *Z Gesundheitswiss.* 1995;3:21-36.
13. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie.* 2003;26:140-144.
14. Kuhnt S, Ernst J, Singer S, et al. Fatigue in cancer survivors - prevalence and correlates. *Onkologie.* 2009;32:312-317.
15. Wintermann GB, Rosendahl J, Weidner K, et al. Fatigue in chronically critically ill patients following intensive care - reliability and validity of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16:37.
16. Hagelin CL, Wengstrom Y, Runesdotter S, et al. The psychometric properties of the Swedish Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 in four different populations. *Acta Oncol.* 2007;46:97-104.
17. Gossman J, Wilhelm A, Kachel HG, et al. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant centre. *Am J Transplant.* 2005;5, 2417-2244.
18. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, et al. A health policy model of CKD: 1. Model construction, assumptions, and validation of health consequences. *Am Kidney Dis.* 2010;55:452-462.
19. Poggio ED, Braun WE, Davis C. The science of stewardship: due diligence for kidney donors and kidney function in living kidney donation - evaluation, determinants, and implications for outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1677-1684.
20. Kasiske BL, Anderson-Haag TL, Duprez DA, et al. A prospective controlled study of metabolic and physiologic effects of kidney donation suggests that donors retain stable kidney function over the first nine years. *Kidney int.* 2020;98:168-175.
21. Wainright JL, Robinson AM, Wilk AR, et al. Risk of ESRD in prior living kidney donors. *Am J Transplant.* 2018;18:1129-1139.
22. Biancone L, Cozzi E, Lopez-Fraga M, et al. Long-term outcome of living kidney donation: position paper of the European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO), Council of Europe. *Transpl Int.* 2016;29:129-131.
23. Taler SJ, Messersmith EE, Leichtman AB, et al. Demographic, metabolic, and blood pressure characteristics of living kidney donors spanning five decades. *Am J Transplant.* 2013;13:390-398.
24. Young A, Storsley L, Garg AX, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *Am J Transplant.* 2008;8:1878-1890.
25. Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, et al. Glomerular filtration rate: new age- and gender-specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrol.* 2018;19:336.
26. Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med.* 2016;374:411-421.
27. Massie AB, Muzzale AD, Luo X, et al. Quantifying post-donation risk of ESRD in living kidney donors. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2749-2755.

28. Giessing M, Reuter S, Schonberger B, et al. Quality of life of living kidney donors in Germany: a survey with the Validated Short Form-36 and Giessen Subjective Complaints List-24 questionnaires. *Transplantation*. 2004;78:864-872.
29. Kok NF, Alwayn IP, Tran KT, Psychosocial and physical impairment after mini-incision open and laparoscopic donor nephrectomy: a prospective study. *Transplantation*. 2006;82:1291-1297.
30. Dols LF, Ijzermans JN, Wentink N, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing laparoscopic and mini-incision open live donor nephrectomy. *Am J Transplant*. 2010;10:2481-2487.
31. Janki S, Klop KW, Dooper IM, et al. More than a decade after live donor nephrectomy: a prospective cohort study. *Transpl Int*. 2015;28:1268-1275.