

ÜBERSETZUNG DES ORIGINALARTIKELS

AJT

Muster und Prädiktoren von Fatigue nach Nierenlebendspende: Erkenntnisse aus der KDOC-Studie

James R. Rodrigue^{1,2}  Aaron Fleishman¹ | Jesse D. Schold³  Paul Morrissey⁴ | James Whiting⁵ | John Vella⁵ | Liise K. Kayler^{6,7} | Daniel A. Katz⁸ | Jody Jones⁸ | Bruce Kaplan^{9,10} | Martha Pavlakis^{1,2} | Didier A. Mandelbrot¹¹ | the KDOC Study Group

¹The Transplant Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

²Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

³Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

⁴Transplant Center, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

⁵Maine Transplant Center, Maine Medical Center, Portland, Maine

⁶Montefiore Einstein Center for Transplantation, Bronx, New York

⁷Regional Center of Excellence for Transplantation & Kidney Care, Erie County Medical Center, University of Buffalo, Buffalo, New York

⁸Organ Transplantation Program, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

⁹Department of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona

¹⁰School for the Science of Health Care Delivery, Arizona State University, Phoenix, Arizona

¹¹Department of Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Korrespondenz

James R. Rodrigue

E-Mail: jrrodrig@bidmc.harvard.edu

Informationen zur Finanzierung

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Grant-/Award-Nummer: R01DK085185

In dieser Studie wurden die Prävalenz, das Muster und die Prädiktoren der klinischen Fatigue bei 193 Lebendnierenspendern und 20 gesunden Kontrollpersonen ermittelt, die vor der Spende und 1 Monat, 6, 12 und 24 Monate nach der Spende befragt wurden. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen hatten Lebendspender 1 Monat nach der Spende eine signifikant höhere Schwere ($P = 0,01$), Interferenz ($P = 0,03$), Häufigkeit ($P = 0,002$) und Intensität ($P = 0,01$) der Fatigue und eine geringere Vitalität ($P < 0,001$). Unter Verwendung der veröffentlichten Kriterien wiesen signifikant mehr Lebendspender im Vergleich zu Kontrollpersonen einen Monat nach der Spende klinische Fatigue auf, und zwar sowohl beim Fatigue Symptom Inventory (60 % vs. 37 %, $P < 0,001$) als auch auf der SF-36-Vitalitätsskala (67 % vs. 16 %, $P < 0,001$). Zu anderen Zeitpunkten wurden keine Unterschiede bei den Fatigue-Werten oder der klinischen Prävalenz festgestellt. Fast die Hälfte (47 %) berichtete über anhaltende klinische Fatigue in den ersten 1 bis 6 Monaten nach der Spende. Multivariable Analysen zeigten, dass Lebendspender, die mit einer Vorgeschichte von affektiven Störungen und geringer Vitalität zur Untersuchung vorstellig wurden, diejenigen mit klinischer Stimmungsstörung und Angst vor zukünftigem Nierenversagen nach der Spende sowie diejenigen, die sich weniger körperlich betätigten, das höchste Risiko für anhaltende klinische Fatigue sechs Monate nach der Spende hatten. Die Ergebnisse bestätigen die Aufnahme des Risikos für Fatigue in die bestehenden OPTN-Anforderungen zur Einverständniserklärung, haben wichtige klinische Auswirkungen auf die Versorgung von Lebendspendern und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen in dieser Bevölkerungsgruppe.

SCHLÜSSELWÖRTER

gemeinsame Gesundheitsversorgung/Pflege, klinische Forschung/Praxis, Spendernephrektomie, Spender und Spende, Spender und Spende: Spendernachsorge, Spender und Spende: Lebend, Gesundheitsdienste und Ergebnisforschung, Sozialwissenschaften

Abkürzungen: CDC, Centers for Disease Control; ERAS, Enhanced Recovery After Surgery; FSI, Fatigue Symptom Inventory; KDOC, Kidney Donor Outcomes Cohort; LKD, Living Kidney Donor; NIDDK, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; VT, Vitalität.

1 | EINFÜHRUNG

Fatigue ist ein häufiges Symptom nach einer Operation. Ihre Intensität und Dauer kann die Genesung verlängern, die Lebensqualität beeinträchtigen und die Rückkehr zum Ausgangszustand verzögern. Es ist bekannt, dass gesunde Erwachsene, die sich einer laparoskopischen Spendernephrektomie unterziehen, nach der Spende unter Fatigue leiden, obwohl sich die meisten Spender innerhalb weniger Monate erholen¹⁻⁴. Bei einigen hält die Fatigue jedoch über Monate an, obwohl nicht bekannt ist, ob sich der Grad der Fatigue wesentlich von dem der Nicht-Spender unterscheidet⁵⁻¹⁰.

Bei den Studien, die die Fatigue nach einer Spendernierenentfernung untersuchten, handelte es sich zumeist um Querschnittsstudien an einem einzigen Zentrum, wobei keine davon in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde¹⁻¹². In einer prospektiven Studie an 105 Lebendnieren Spendern (LKD) in den Niederlanden stellten Minnee et al.⁴ fest, dass sich die durchschnittlichen Fatigue-Werte von vor der Spende bis zum ersten Monat nach der Spende signifikant verschlechterten, aber drei, sechs und zwölf Monate nach der Spende auf das Niveau vor der Spende zurückkehrten. In einer multizentrischen Studie mit 230 niederländischen Lebendspendern stellten Wirken et al.¹⁰ 6 und 12 Monate nach der Spende eine höhere Fatigue fest als vor der Spende. Eine höhere Müdigkeit vor der Spende, eine geringere körperliche Lebensqualität, ein jüngeres Alter und ein längerer Krankenhausaufenthalt sagten eine höhere Fatigue 6 Monate nach der Spende voraus. In beiden Studien wurden Längsschnittveränderungen bei der Ermüdung von Lebendspendern nicht gleichzeitig mit Nicht-Spendern verglichen, und es wurde nicht zwischen normaler und klinischer Fatigue unterschieden.

Eine weitere prospektive Charakterisierung der Fatigue könnte den Klinikern helfen, potenzielle Lebendspender besser über die kurz- und möglicherweise auch längerfristige Natur der Fatigue nach der Spende zu informieren. Die Identifizierung von Erwachsenen, die ein höheres Risiko für anhaltende klinische Fatigue haben, kann die Durchführung von Präventivmaßnahmen zur Abschwächung dieser nachteiligen Folgen unterstützen. In dieser Studie haben wir versucht die Prävalenz, das Muster und die Prädiktoren der klinischen Fatigue in einer prospektiven, multizentrischen Lebendspender-Kohorte in den Vereinigten Staaten zu ermitteln. Auf der Grundlage früherer Studien mit Lebendspendern^{4,6,10-12} und Nicht-Spendern¹³ stellten wir die Hypothese auf, dass (A) die klinische Fatigue einen Monat nach der Spende ihren Höhepunkt erreicht und sich bei der Mehrheit der Spender bis zum sechsten Monat nach der Spende auf das Ausgangsniveau der Fatigue zurückentwickelt und dass (B), weibliches Geschlecht, jüngeres Alter, ein höheres Maß an Stimmungsschwankungen und eine geringere körperliche Aktivität mit einer anhaltenden klinischen Fatigue nach der Spende verbunden sind.

2 | METHODEN

2.1 | Nierenspenderkohorte (KDOC)

Die vom National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) finanzierte Studie umfasste eine prospektive Beobachtungskohorte von Lebendspendern in sechs Zentren in vier Regionen des Organ Procurement and Transplant Network (OPTN): Massachusetts, Maine und Rhode Island (Region 1); Arizona (Region 5); Iowa (Region 8); und New York (Region 9). Lebendspender und ihre Transplantatempfänger wurden von September 2011 bis November 2013 aufgenommen. Darüber hinaus wurden gesunde Kontrollpersonen aufgenommen, wenn sie die Spendeevaluation abgeschlossen, aber nicht gespendet hatten, weil (A) anatomische Probleme bei der Bildgebung vorlagen, (B) der Patient eine Niere von

einem anderen Spender erhalten hatte oder (C) der Patient aus anderen Gründen als einer Transplantation von der Liste gestrichen worden war.

Jedes Zentrum wählte bei der Auswahl der Spenderkandidaten seine eigenen Bewertungsverfahren und Zulassungskriterien an. Lebendspender und Kontrollpersonen wurden über die Studie informiert, nachdem das Evaluierungsteam die Spenden bewertet und genehmigt hatte. Nach schriftlicher Einwilligung füllten Lebendspender und Kontrollpersonen Fragebögen aus, die sie vor der Spende sowie 1, 6, 12 und 24 Monate nach der Spende (bzw. bei Kontrollpersonen nach der Aufnahme in die Studie) ausfüllten. Die medizinischen Daten wurden vom Forschungspersonal vor Ort erfasst und elektronisch an die koordinierende Stelle übermittelt. Die Teilnehmer erhielten 20 Dollar für die Teilnahme an jeder Bewertung. Die institutionellen Prüfungsausschüsse aller Zentren genehmigten die Studie, die auf ClinicalTrials.gov (NCT01427452) registriert wurde.

2.2 | Bewertung der Fatigue

2.2.1 | Fatigue Symptom Inventory

Das 14 Items umfassende Fatigue Symptom Inventory (FSI) misst den Schweregrad der Müdigkeit (vier Items: 1 = überhaupt nicht müde bis 10 = so müde, wie ich nur sein konnte), die Häufigkeit (Anzahl der Tage in der vergangenen Woche, an denen ich mich müde fühlte, 0 bis 7), die Intensität (Umfang jedes Tages, an dem ich mich müde fühlte, 1 = keinen Tag bis 10 = den ganzen Tag) und die wahrgenommene Beeinträchtigung des allgemeinen Aktivitätsniveaus, der Konzentration, der Beziehungen, der Lebensfreude und der Stimmung (7 Items: 1 = keine Beeinträchtigung bis 10 = extreme Beeinträchtigung).¹⁴ Ein zusätzliches Item bewertet das tägliche Müdigkeitsmuster (überhaupt nicht müde, morgens schlimmer, nachmittags schlimmer, abends schlimmer, kein einheitliches Tagesmuster). Ein zusammengesetzter Ermüdungsschweregrad wird berechnet, indem die vier Schweregrade gemittelt werden, wobei ein höherer Wert eine größere Ermüdung anzeigt. Der Gesamtwert für die Ermüdungsstörung ergibt sich aus der Summe der sieben Beeinträchtigungs-Items, wobei ein höherer Wert eine stärkere Ermüdungsstörung anzeigt. Der FSI wurde bei medizinischen Patienten eingesetzt, wobei die konvergente und divergente Validität sowie die Konstruktvalidität gut belegt sind.¹⁵ Die internen Konsistenzen der Schweregrad- und Beeinträchtigungs-Items waren über alle Bewertungspunkte hinweg akzeptabel (Cronbachs Alpha: 0,84 bis 0,90 für den Schweregrad, 0,90 bis 0,95 für den Grad der Beeinträchtigung). Ein klinischer Cut-off-Score wurde für Lebendspender nicht ermittelt; Goedendorp et al.¹⁶ fanden jedoch heraus, dass ein aus zwei Elementen zusammengesetzter Index als Screening-Instrument für klinische Fatigue bei Frauen mit Brustkrebs am robustesten war. Anhand ihrer Kriterien wurden die Bewertungen für die beiden folgenden Items addiert: "Bewerten Sie Ihren Müdigkeitsgrad an dem Tag, an dem Sie sich in der vergangenen Woche am müdesten gefühlt haben" und "Bewerten Sie, wie sehr die Müdigkeit in der vergangenen Woche Ihre normale Arbeitstätigkeit beeinträchtigt hat (einschließlich außerhäuslicher Arbeit und Hausarbeit)" (Bereich 0-20), wobei ein Wert ≥ 8 als klinisch signifikant gilt.

2.2.2 | SF-36 Gesundheitsfragebogen

Der SF-36-Gesundheitsfragebogen¹⁷ ist ein weit verbreitetes und validiertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die vier Items umfassende Skala der Vitalität (VT) erfasst Energie und Müdigkeit und fragt die Befragten, wie oft sie sich in den letzten vier Wochen schwungvoll, energiegeladen, erschöpft oder müde gefühlt haben (5-Punkte-Skala von "immer" bis "nie").

Die standardisierten Skalenwerte reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Müdigkeit anzeigen. Die internen Konsistenzen aller Lebendspender-Bewertungen waren akzeptabel (Cronbachs Alpha: 0,87 bis 0,91). Die Vitalitäts-Scores < 50 und ≤ 45 wurden beide verwendet, um klinisch bedeutsame Müdigkeit zu identifizieren^{5,16,18}. Der strengere Vitalitäts-Score (≤ 45) wurde in dieser Studie verwendet, um klinische Fatigue darzustellen, da er von de Groot et al.⁵ in ihrer Studie über Lebendspender verwendet wurde und wahrscheinlich die Belastbarkeit unserer Ergebnisse erhöht.

2.3 | Mögliche Prädiktoren vor der Spende für anhaltende klinische Fatigue

Anhaltende klinische Fatigue wurde operationalisiert als klinische Fatigue bei mindestens einem Müdigkeitswert (FSI, SF-36 VT) sowohl bei der 1- als auch bei der 6-Monats-Bewertung.

2.3.1 | Soziodemografische Merkmale

Untersucht wurden Alter, Geschlecht, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Bildung, Familienstand, Erwerbstätigkeit, Krankenversicherung, Haushaltseinkommen und die Beziehung zwischen Spender und Empfänger.

2.3.2 | Klinische Merkmale vor der Spende

Zu den klinischen Variablen vor der Spende gehörten: Body-Mass-Index (BMI), systolischer und diastolischer Blutdruck, Rauchen, Drogenmissbrauch, Stimmungsschwankungen, Angst vor Nierenversagen, Schweregrad der Fatigue (FSI), Vitalität (SF-36) und körperliche Aktivität. Rauchen wurde von den Probanden als jegliches Zigarettenrauchen im letzten Jahr (ja/nein) angegeben. Die Stimmungsstörung wurde anhand der Summe von 10 Angst-, Depressions- und Wutadjektiven aus dem Profil der Stimmungszustände¹⁹ (POMS; Cronbachs $\alpha = 0,83$) bewertet, wobei eine höhere Punktzahl eine stärkere Stimmungsstörung anzeigt. Ein Gesamtwert von > 10 deutet auf eine mögliche Stimmungsstörung hin^{19,20}. Die Angst vor Nierenversagen wurde mit dem Fragebogen zur Angst vor Nierenversagen²¹ (FKF; Cronbachs $\alpha = 0,91$) erfasst, wobei höhere Werte auf mehr Angst und Sorge vor einer Nierenverletzung/einem Nierenversagen nach der Spende hinweisen. Ein Wert von > 10 deutet auf eine klinisch bedeutsame Angst vor der zukünftigen nierenbezogenen Gesundheit hin²¹. Die körperliche Aktivität wurde von den Probanden als Zeit, die in einer typischen Woche mit mäßiger und intensiver körperlicher Aktivität verbracht wurde, sowie als Anzahl der Tage in einer typischen Woche mit muskelstärkender Aktivität angegeben. Die Teilnehmer wurden so eingestuft, dass sie die nationalen und internationalen Empfehlungen^{22,23} erfüllten oder nicht erfüllten, wonach Erwachsene wöchentlich mindestens 150 Minuten mäßiger Bewegung, 75 Minuten intensive Bewegung oder eine gleichwertige Kombination aus mäßiger und intensiver Bewegung sowie an mindestens zwei Tagen pro Woche muskelstärkende Aktivitäten durchführen sollten.

2.3.3 | Chirurgische und postoperative Erholungsvariablen

Untersucht wurden die Operationszeit (Minuten), die entnommene Niere (rechts/links), die chirurgischen Komplikationen (ja/nein), eine erneute Operation (ja/nein), die Dauer des Krankenhausaufenthalts (Stunden), eine erneute Krankenhauseinweisung (ja/nein), der systolische und diastolische Blutdruck, die Nierenfunktion nach 1 und 6 Monaten, jegliche klinische Stimmungsstörung oder Angst vor Nierenversagen innerhalb von 6 Monaten nach der Spende, die

Gesamtanzahl der Minuten körperlicher Aktivität pro Woche nach 1 und 6 Monaten nach der Spende sowie die Zeit (Tage) zwischen der Spende und der Rückkehr an den Arbeitsplatz. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde das Serumkreatinin zur Berechnung der renalen Clearance mit der Cockcroft-Gault-Gleichung²⁴ bei Studienbeginn sowie 1 und 6 Monate nach der Spende herangezogen. Es wurden nur die Serumkreatininwerte verwendet, die ± 30 Tage nach den Fatigue-Bewertungen nach der Spende ermittelt wurden. Wir haben die prozentuale Veränderung der Nieren-Clearance vom Ausgangswert bis zur 6-Monats-Bewertung herangezogen, um die Beziehung zur anhaltenden klinischen Fatigue zu untersuchen.

2.4 | Statistische Auswertung

Kohortencharakteristika, Fatigue-Ergebnisse und Prädiktorvariablen wurden anhand deskriptiver Statistiken zusammengefasst (Häufigkeitszahlen mit Prozentsätzen für kategoriale Variablen, Mittelwerte mit Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen). Die Lebendspender-Merkmale wurden mit den 12.799 Erwachsenen aus den USA verglichen, die während der Aufnahme in die Studie eine Niere gespendet hatten, wobei exakte Tests nach Fisher und Chi-Quadrat-Tests verwendet wurden.²⁵ Die t-Tests für kontinuierliche Variablen und die exakten Tests nach Fisher oder Chi-Quadrat für kategoriale Variablen wurden berechnet, um die Unterschiede zwischen Lebendspender und Kontrollperson in Bezug auf soziodemografische Merkmale und Müdigkeitsmessungen zu allen Zeitpunkten zu untersuchen. Die t-Tests wurden berechnet, um die Unterschiede zwischen Lebendspendern und Kontrollpersonen in Bezug auf Schweregrad, Grad der Beeinträchtigung, Häufigkeit und Intensität gemäß FSI sowie auf den Vitalitätswert gemäß SF-36 zu untersuchen. Der Prozentsatz der Lebendspender und Kontrollpersonen, die zu jedem Zeitpunkt die Kriterien für klinische Fatigue auf der FSI- und SF36-VT-Skala erfüllten, wurde berechnet und mit dem exakten Test von Fisher verglichen.

Als Nächstes untersuchten wir anhand von unbereinigten logistischen Regressionsmodellen den Zusammenhang zwischen soziodemografischen, klinischen und chirurgischen Merkmalen von Lebendspendern und anhaltender klinischer Fatigue. Nur Lebendspender, die die Beurteilung vor der Spende sowie die 1- und 6-Monats-Bewertungen abgeschlossen hatten, wurden in das Modell aufgenommen. Zur Beurteilung der Multikollinearität untersuchten wir den Varianzinflationsfaktor (> 5 , was auf Multikollinearität hinweist) und die Korrelationskoeffizienten zwischen den Prädiktorvariablen ($r > 0,80$, was auf Multikollinearität hinweist). Variablen mit $P < 0,10$ im univariaten Screening wurden in das multivariable Regressionsmodell aufgenommen. Schließlich untersuchten wir die Prävalenz von Lebendspendern mit anhaltender klinischer Fatigue während der 12- und 24-monatigen Bewertungen, d. h. klinische Fatigue, wie oben definiert, zu allen Zeitpunkten nach der Spende. Für alle Analysen wird ein P-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Alle Daten wurden in REDCap verwaltet und statistische Analysen wurden mit SPSS (Chicago, IL) durchgeführt.

3 | ERGEBNISSE

3.1 | KDOC-Merkmale

Die 193 Lebendspender, die die Spende abgeschlossen hatten, und 20 Kontrollpersonen, die in KDOC aufgenommen waren, standen im Mittelpunkt der Analyse. Die Teilnahmequoten für Lebendspender und Kontrollpersonen lagen bei 84 % bzw. 83 %. Tabelle 1 fasst die soziodemografischen, klinischen und chirurgischen Merkmale vor der Spende zusammen. Bei den Ausgangsmerkmalen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Lebendspendern und Kontrollpersonen.

TABELLE 1 Soziodemografische, klinische und chirurgische Merkmale vor der Spende der KDOC-Lebendnierenspender und der gesunden Kontrollpersonen

Merkmal	Spender (n = 193)	Kontrollpersonen (n = 20)	P-Wert
Soziodemografische Daten			
Alter, y, Mittelwert (SD)	42,6 (11,8)	41,1 (15,0)	0,60
Geschlecht, weiblich, n (%)	122 (63)	12 (60)	0,78
Rasse, weiß, nicht-hispanisch, n (%)	147 (76)	14 (70)	0,54
Ausbildung, Hochschul- oder Berufsabschluss, n (%)	98 (51)	10 (50)	0,95
Familienstand, verheiratet/in Partnerschaft, n (%)	99 (51)	11 (55)	0,75
Arbeitsstatus, beschäftigt, n (%)	152 (79)	15 (75)	0,70
Krankenversicherung, ja, n (%)	172 (89)	18 (90)	0,90
Haushaltseinkommen, $\geq$ 50.000 \$, n (%)	123 (64)	10 (50)	0,23
Beziehung zum Empfänger/Spender, n (%)			0,07
Biologisch	111 (58)	7 (35)	
Ehepartner	32 (17)	3 (15)	
Nicht verwandt	50 (26)	10 (50)	
Klinische Merkmale vor der Spende			
Body-Mass-Index, Mittelwert (SD)	27,1 (3,8)	27,1 (3,2)	1,00
Systolischer Blutdruck, Mittelwert (SD)	123,6 (12,6)	119,5 (11,0)	0,16
Diastolischer Blutdruck, Mittelwert (SD)	77,5 (8,9)	73,6 (8,7)	0,06
Nieren-Clearance ^a , Mittelwert (SD)	118,5 (30,2)	—	—
Rauchen im letzten Jahr, ja, n (%)	30 (16)	4 (20)	0,60
Stimmungsstörung in der Vergangenheit, ja, n (%)	46 (24)	1 (5)	0,05
Drogenmissbrauch in der Vergangenheit (Remission), ja, n (%)	11 (6)	3 (15)	0,11
SF-36-Komponente körperliche Gesundheit, Mittelwert (SD)	57,2 (4,9)	56,2 (4,6)	0,38
SF-36 Komponente psychische Gesundheit, Mittelwert (SD)	54,3 (6,5)	53,2 (10,7)	0,47
Körperliche Aktivität in einer typischen Woche			
Mäßige Intensität, ja, n (%)	156 (81)	14 (70)	0,15
Mäßige Intensität, min, Mittelwert (SD)	222,1 (214,9)	281,1 (358,9)	0,28
Starke Intensität, ja, n (%)	99 (51)	11 (55)	0,75
Starke Intensität, min, Mittelwert (SD)	88,5 (128,6)	146,8 (180,2)	0,07
Muskelkräftigung, Tage, Mittelwert (SD)	2,0 (1,9)	2,4 (1,9)	0,37
Erfüllt nationale und internationale Richtlinien für körperliche Aktivität, ja, n (%)	84 (44)	8 (40)	0,76
Chirurgische Merkmale			
Operationszeit, min, Mittelwert (SD)	182,7 (59,0)	—	
Niere entfernt, links, n (%)	175 (91)	—	
Chirurgische Komplikation, ja, n (%)	50 (26)	—	
Wiederholungsoperation, ja, n (%)	4 (2)	—	
Krankenhausaufenthalt, h, Mittelwert (SD)	73,6 (23,4)	—	
Erneute Einweisung ins Krankenhaus, ja, n (%)	8 (4)	—	

Abkürzungen: KDOC, Kidney Donor Outcomes Cohort; SD, Standardabweichung.

^aBerechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung.

Die soziodemografischen Merkmale der Spender waren mit denen der US-amerikanischen Lebendspender-Population vergleichbar, obwohl die KDOC-Stichprobe mehr Spender mit Hochschulbildung enthielt (51 % gegenüber 41 %, $P = 0,01$).²⁵

Die meisten Spender beendeten die Fatigue-Tests vor der Spende ($n = 189$, 98 %) und 1 ($n = 177$, 92 %), 6 ($n = 161$, 83 %), 12 ($n = 156$, 81 %) und 24 ($n = 163$, 85 %) Monate nach der Spende. Die Tests wurden im Durchschnitt 6,3 Tage vor der

Operation abgeschlossen. Die meisten ($n = 182$, 94 %) nahmen an den Tests vor der Spende und mindestens einem Test nach der Spende teil, und 138 (72 %) nahmen an allen Fatigue-Tests nach der Spende teil. Bei älteren Spendern war die Wahrscheinlichkeit höher als bei jüngeren, dass sie an einem oder mehr Tests nach der Spende teilgenommen hatten (43,0 Jahre vs. 31,6 Jahre), $P = 0,01$.

3.2 | Fatigue-Outcomes: Spender vs. Kontrollpersonen

Mit Ausnahme der Bewertung einen Monat nach der Spende, unterschieden sich Lebendspender und Kontrollpersonen hinsichtlich der Ermüdungsergebnisse nicht signifikant voneinander ($P > 0,05$) (Tabelle 2). Einen Monat nach der Spende berichteten die Lebendspender über eine signifikant stärkere Müdigkeit ($P = 0,01$), Beeinträchtigungen ($P = 0,03$), Häufigkeit ($P = 0,002$) und Intensität ($P = 0,01$) gemäß FSI und signifikant weniger Vitalität (d. h. mehr Fatigue) auf der SF-36 VT-Skala ($P < 0,001$) als die Kontrollpersonen. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen wurde ein höherer Anteil der Lebendspender einen Monat nach der Spende sowohl gemäß FSI (37 % vs. 60 %), $P = 0,04$ als auch gemäß der SF-36 VT-Skala (16 % vs. 67 %, $P < 0,001$) als klinisch müde eingestuft (Abbildung 1 bzw. 2).

3.3 | Anhaltende klinische Fatigue

Von den 155 Spendern, die an den Bewertungen 1 und 6 Monate nach der Spende teilnahmen, wiesen 50 (32 %) eine anhaltende klinische Fatigue auf, d. h. eine klinische Fatigue zu beiden Zeitpunkten nach dem Eingriff. Das Tagesmuster der klinischen Fatigue dieser Lebendspender wurde als morgens schlimmer ($n = 7$, 14 %), nachmittags ($n = 12$, 24 %), abends ($n = 15$, 30 %) oder als uneinheitliches Tagesmuster ($n = 16$, 32 %) beschrieben. In der multivariablen Analyse waren Stimmungsstörungen in der Vorgeschichte, ein niedrigerer SF-36 VT-Score vor der Nierenspende, klinische Stimmungsstörungen und klinische Angst vor Nierenversagen nach der Spende sowie weniger Minuten pro Woche (im Durchschnitt) an körperlicher Gesamtaktivität (mäßig + intensive Aktivität) sechs Monate nach der Spende signifikant mit anhaltender klinischer Fatigue nach der Spende verbunden (Tabelle 3).

Von den 50 Lebendspendern mit anhaltender klinischer Fatigue 6 Monate nach der Spende berichteten 19 (38 %), dass die Müdigkeit bis zur 12-Monats-Bewertung verschwunden war, 26 (52 %) berichteten über anhaltende klinische Müdigkeit nach 12 Monaten, und 5 (10 %) nahmen an den Bewertungen nicht teil. Im Vergleich zu denjenigen, bei denen sich die klinische Fatigue auflöste, berichteten Lebendspender mit anhaltender klinischer Fatigue 12 Monate nach der Spende häufiger über klinische Stimmungsstörungen (37 % vs. 88 %, $P = 0,001$) und gingen bei der 12-monatigen Bewertung seltener einer intensiven körperlichen Aktivität nach (73 % vs. 43 %, $P = 0,04$). Es gab keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit anhaltender klinischer Fatigue und solchen, bei denen die klinische Fatigue ein Jahr nach der Spende verschwunden war. Von den 26 Lebendspendern, die 1, 6 und 12 Monate nach der Spende über anhaltende klinische Fatigue berichteten, berichteten 24 (92 %) auch noch 24 Monate nach der Spende über klinische Müdigkeit. Betrachtet man die gesamte KDOC-Stichprobe ($n = 193$), so berichteten 26 (13 %) und 24 (12 %) Lebendspender über anhaltende klinische Fatigue bei der Bewertung 12 bzw. 24 Monate nach der Spende.

4 | DISKUSSION

Fatigue nach chirurgischen Eingriffen, einschließlich der Spendernephrektomie, ist häufig und klinisch zu erwarten¹⁻⁴. Mögliche Ursachen für Fatigue sind zahlreiche prä-, peri- und postoperative Faktoren, darunter der Ernährungszustand, die körperliche Leistungsfähigkeit, die Anästhesieexposition und -dauer, die Anämie infolge des Blutverlusts, die Ernährungserholung, die Flüssigkeitszufuhr, Schlafstörungen und Medikamente. Es ist daher nicht überraschend, dass die Prävalenz der klinischen Fatigue einen Monat nach der Spende bei Lebendspendern viel höher war als bei Nicht-Spendern.

TABELLE 2 Fatigue-Outcomes für Lebendspender und Kontrollperson zu jedem Bewertungszeitpunkt

Psychosoziales Outcome	Vor der Spende LKD (n = 189) Fatigue Symptom Inventory (FSI) ^b Schweregrad, Mittelwert (SD)	1 Monat nach der Spende LKD (n = 177)	HC (n = 19)	6 Monate nach der Spende LKD (n = 161)	HC (n = 18)	12 Monate nach der Spende LKD (n = 156)	HC (n = 17)	24 Monate nach der Spende LKD (n = 163)	HC (n = 15)
Beeinträchtigung, Mittelwert (SD)	11,1 (6,4)	20,2 ^a (12,0)	13,4 ^a (11,6)	13,7 (10,9)	13,5 (10,5)	13,0 (10,1)	13,6 (11,0)	13,3 (9,5)	14,3 (12,5)
Häufigkeit, Tage, Mittelwert (SD)	1,8 (1,8)	4,1 ^a (2,5)	2,2 ^a (2,1)	2,4 (2,1)	2,3 (1,9)	2,2 (2,1)	2,4 (1,8)	2,3 (2,1)	2,3 (2,5)
Intensität, Mittelwert (SD)	2,4 (1,4)	3,8 ^a (2,1)	2,5 ^a (1,6)	2,9 (2,1)	2,3 (1,0)	2,9 (2,0)	2,9 (2,1)	2,7 (1,8)	2,5 (1,7)
SF-36 Vitalität ^c	57,8 (7,8)	43,9 ^a (10,5)	55,5 ^a (9,2)	54,7 (9,6)	57,6 (8,2)	55,6 (9,6)	56,3 (7,8)	55,6 (9,4)	55,7 (8,7)

Abkürzungen: HC, gesunde Kontrollpersonen; LKD, Lebendnierenspender.

^aDer Unterschied zwischen Lebendspender und Kontrollperson ist statistisch signifikant ($P < 0,05$).

^bFatigue Symptom Inventory (FSI): Schweregrad (Durchschnitt von 4 Items, 1 = überhaupt nicht müde bis 10 = so müde wie möglich, Bereich 1 bis 10), Beeinträchtigung (Summe von 7 Items, 1 = keine Beeinträchtigung bis 10 = extreme Beeinträchtigung, Gesamtspanne 7 bis 70), Häufigkeit (Anzahl der Tage in der vergangenen Woche, an denen Sie sich müde fühlten, Bereich 0 bis 7), Intensität (täglicher Zeitraum in dem Sie sich im Durchschnitt müde fühlten, 1 = überhaupt nicht bis 10 = den ganzen Tag, Bereich 1 bis 10).

^cSF-36 Vitalitätskala: 4 Items, standardisierte Punktzahl zwischen 0 und 100, niedrigere Punktzahl = mehr Müdigkeit.

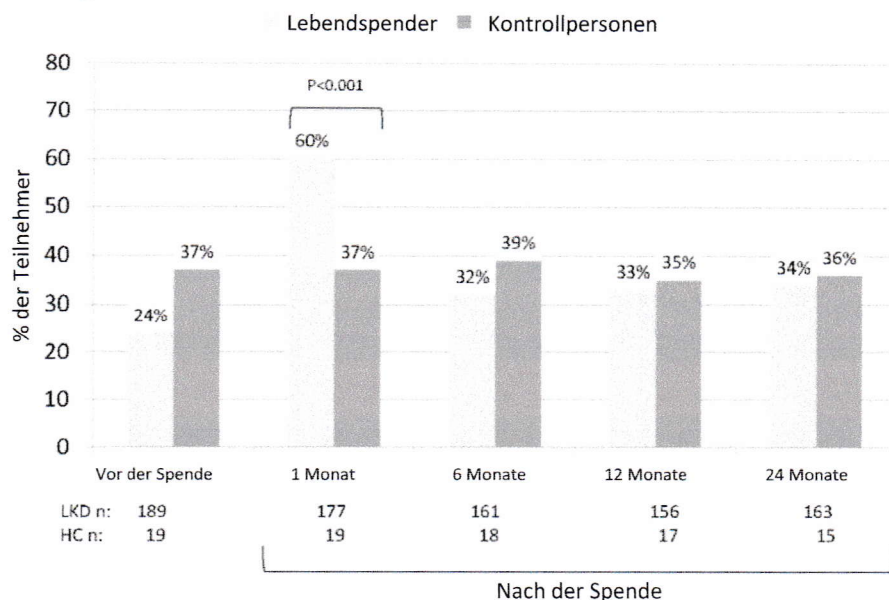


ABBILDUNG 1 Prozentsatz der Lebendspender und Kontrollpersonen, die zu jedem Bewertungszeitpunkt die FSI-Kriterien für klinische Fatigue erfüllen

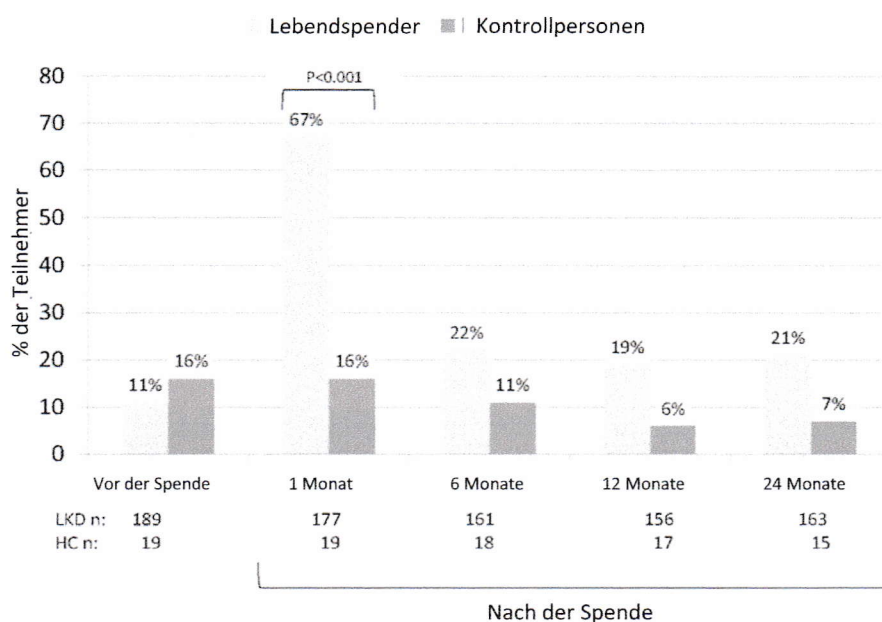


ABBILDUNG 2 Prozentsatz der Lebendspender und Kontrollpersonen, die zu jedem Bewertungszeitpunkt die Kriterien der SF-36-Vitalitätsskala für klinische Fatigue erfüllen

Klinische Fatigue bei Lebendspendern zeigte sich durch einen höheren Schweregrad der Müdigkeit, mehr Tage und mehr Zeit, an denen man sich müde fühlte, und durch die Beeinträchtigung anderer Aspekte des täglichen Lebens durch die Müdigkeit. Dieses Ergebnis stimmt mit unserer klinischen Erfahrung und früheren Untersuchungen überein^{2-4,8} und bestätigt die OPTN-Anforderung, dass potenzielle Lebendspender über das Risiko einer klinischen Fatigue informiert werden müssen. Wichtig ist, dass die meisten Lebendspender berichteten, dass die klinische Fatigue nach der 6-monatigen Bewertung verschwunden war. Leider war es aufgrund des Zeitpunkts der Bewertungen nicht möglich, genau zu bestimmen, wie lange die klinische Fatigue bis zu ihrem Verschwinden anhielt, obwohl sich die Prävalenz der klinischen Müdigkeit bei Lebendspendern nach der 1-monatigen Bewertung nicht signifikant von Nicht-Spendern unterschied. Es sind Studien erforderlich, um den natürlichen Verlauf der klinischen Fatigue nach der Spende zu bewerten, was potenziellen Lebendspendern und Klinikern genauere Informationen über die Dauer der Fatigue liefern würde.

Bei Lebendspendern, deren frühe postoperative klinische Fatigue mindestens sechs Monate lang anhielt, war die Müdigkeit schwerwiegender und beeinträchtigender als die so genannte "normale" Müdigkeit bei Nicht-Spendern oder anderen Lebendspendern. Ihre allgemeine Aktivität, die Arbeit innerhalb und außerhalb des Hauses, die Konzentrationsfähigkeit, die Beziehungen, die Stimmung und die allgemeine Lebensfreude wurden von der Fatigue stärker beeinträchtigt. Bemerkenswert ist, dass die meisten dieser Lebendspender vor der Spende keine klinische Fatigue aufwiesen. Während ein Drittel der Lebendspender mit klinischer Fatigue nach 6 Monaten über eine vollständige Auflösung bis zur Bewertung nach einem Jahr berichteten, waren wir überrascht, eine kleine Lebendspender-Kohorte ($n = 24, 12\%$) mit anhaltender klinischer Fatigue 24 Monate nach der Spende zu finden. Andere haben festgestellt, dass bei ehemaligen Lebendspendern mehrere Jahre nach der Spende Fatigue vorhanden ist^{5-7,9,27}, jedoch ist dies die erste Studie, die über die Prävalenz von anhaltender klinischen Fatigue bis zu 2 Jahre nach der Spende berichtet.

TABELLE 3 Multivariable Prädiktoren für anhaltende klinische Müdigkeit 6 Monate nach der Spende

Variablen	Unbereinigt OR (95 % CI)	P-Wert	Bereinigtes OR (95% CI)	P-Wert
Variablen vor der Spende				
Affektive Störung in der Vergangenheit, ja	2,96 (1,38, 6,36)	0,005	2,36 (1,05, 5,34)	0,04
Angst vor Nierenversagen, ja	4,19 (1,65, 10,42)	0,002	2,22 (0,74, 6,64)	0,15
FSI	1,62 (1,26, 2,08)	< 0,001	1,14 (0,83, 1,56)	0,43
Vitalität (SF-36)	0,90 (0,85, 0,95)	< 0,001	0,93 (0,87, 0,99)	0,03
Variablen nach der Spende				
Stimmungsstörung	4,33 (1,95, 9,62)	< 0,001	2,65 (1,04, 6,73)	0,04
Angst vor Nierenversagen	3,34 (1,59, 7,01)	0,001	2,20 (1,03, 5,22)	0,04
Gesamtminuten körperlicher Aktivität pro Woche, im Durchschnitt, 6 Monate	0,80 (0,73, 0,85)	< 0,001	0,93 (0,82, 0,98)	0,02

Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; FSI, Fatigue Severity Index; OR, Odds Ratio Verhältnisziffer.

Wir können zwar nicht sagen, dass die Spende eine langfristige klinische Fatigue verursacht hat, jedoch handelt es sich um ein klinisches Ergebnis, das es rechtfertigt, in die laufenden Überwachungsmaßnahmen für Lebendspender einbezogen zu werden²⁶.

Wir fanden heraus, dass Lebendspender mit affektiven Störungen in der Vergangenheit und solche mit erhöhtem Leidensdruck nach der Spende ein Risiko für anhaltende klinische Fatigue nach der Spende haben, ein Ergebnis, das mit früheren Studien über Lebendspender und andere Patientengruppen übereinstimmt^{5,27-29}. Es ist wichtig, den wechselseitigen Charakter dieser Beziehung zu betonen, insbesondere nach der Spende. Die Angst vor künftigem Nierenversagen kann zum Beispiel dazu beitragen, dass manche Lebendspender selbst bei geringfügigen Schwankungen der Energie oder Müdigkeit übervorsichtig sind. Erhöhte Angst kann auch zur Vermeidung von körperlicher Aktivität, Schlafstörungen und emotionaler Erschöpfung führen, die zusammen die Fatigue-Symptome verschlimmern können. Außerdem war bei Lebendspendern, die sich weniger körperlich betätigten, die Wahrscheinlichkeit größer, dass sie unter anhaltender klinischer Fatigue litten. Minimale körperliche Aktivität und sitzende Tätigkeiten wirken sich auf den Ermüdungsgrad anderer chirurgischer Patienten aus²⁹⁻³¹. Eine Operation mit anschließender körperlicher Inaktivität kann zu einer körperlichen Dekonditionierung führen, die alltägliche Aktivitäten erschwert und die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden klinischen Fatigue erhöht.

Interessanterweise waren die von uns untersuchten soziodemografischen, chirurgischen und medizinischen Variablen keine signifikanten Prädiktoren für eine anhaltende klinische Fatigue. Wir stellten die Hypothese auf, dass Frauen nach der Spende über mehr Müdigkeit berichten würden als Männer, was sich jedoch nicht bestätigte^{6,11,12}. Es ist wahrscheinlich, dass andere Faktoren als das biologische Geschlecht für die Entwicklung der klinischen Fatigue ausschlaggebend sind, einschließlich derer, die wir nicht untersucht haben (z. B. die Anforderungen an die Pflege). Schachtner und Reinke³² haben gezeigt, dass Fatigue bei Personen, die sich einer linksseitigen Nephrektomie unterziehen, stärker ausgeprägt sein kann, möglicherweise als Folge der Durchtrennung der Nebennierengefäße, die zu einer latenten Nebenniereninsuffizienz führt. Wie Burn et al.³³ jedoch feststellten, scheint die adrenokortikale Reaktionsfähigkeit bei linksseitiger Spendernephrektomie zwar vorübergehend reduziert zu sein, die Funktion kehrt jedoch nach 28 Tagen zum Ausgangswert zurück. In unserer Studie variierte die Fatigue nicht signifikant, je nachdem, welche Niere entfernt wurde. Auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Anzahl der Komplikationen und die Nieren-Clearance waren nicht

mit Fatigue assoziiert. De Groot et al.⁵ stellten ebenfalls fest, dass die Nieren-Clearance nicht mit der Lebensqualität oder der Fatigue nach der Spende in Zusammenhang steht. Es ist möglich, dass eine dramatischere Abnahme der Nierenfunktion notwendig ist, um die Fatigue zu beeinflussen, zumal sich die Veränderung der Nieren-Clearance aufgrund einer Operation wahrscheinlich qualitativ von einer progressiven Abnahme unterscheidet und immer noch eine ausreichende Funktion für ein gesundes Leben bietet.

Auf der Grundlage unserer Ergebnisse sollten potenzielle Lebendspender über die hohe Wahrscheinlichkeit einer klinischen Fatigue einen Monat nach der Operation informiert werden und darüber, dass diese Müdigkeit wahrscheinlich viele tägliche Aktivitäten während der Erholungsphase beeinträchtigen wird. Sie sollten jedoch auch wissen, dass die klinische Fatigue in der Regel zwischen 1 und 6 Monaten nach der Spende verschwindet und dass sie sich langfristig nicht von der Prävalenz bei Nichtspendern unterscheidet. Lebendspender mit bekannten Stimmungsschwankungen oder Ängsten bezüglich der zukünftigen Nierengesundheit sollten darüber informiert werden, dass sie ein höheres Risiko für eine länger anhaltende klinische Fatigue haben, die sechs Monate oder länger anhält, ebenso wie diejenigen, die sich nur wenig oder gar nicht körperlich betätigen. Bei den Nachsorgeuntersuchungen nach der Spende sollten die Lebendspender auf Fatigue untersucht werden, um etwaige negative Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten festzustellen. Sowohl das FSI-Zweierkomposit, das wir zur Identifizierung klinischer Fatigue verwendet haben, als auch die SF-36 VT-Skala sind kurze, validierte Messwerte, die anscheinend sensitiv auf Veränderungen im Laufe der Zeit reagieren³⁴. Wenn bei einer der beiden Maßnahmen klinische Fatigue auftritt, sollten Lebendspender über eine weitere Untersuchung und mögliche Behandlung beraten werden. Körperliche Aktivität, psychosoziale, geistig-körperliche und pharmakologische Behandlungen können wirksam sein, um die klinische Fatigue abzuschwächen^{35,36}. Auch ERAS-Maßnahmen (Enhanced Recovery After Surgery) haben das Potenzial, Schmerzen und Fatigue nach der Operation zu verringern und chirurgischen Patienten eine schnellere Rückkehr zu Aktivitäten zu ermöglichen^{37,38}. ERAS-Protokolle sind sehr unterschiedlich, aber im Allgemeinen handelt es sich um einen multidisziplinären und patientenzentrierten Ansatz, der darauf abzielt, die Stressreaktion des Patienten auf die Operation zu reduzieren, seine physiologischen Funktionen zu maximieren und eine schnellere Genesung und Rückkehr zu normalen Aktivitäten zu ermöglichen.

Dieser Ansatz umfasst die Aufklärung der Patienten vor der Operation, die Verringerung des Risikoverhaltens (z. B. Raucherentwöhnung) und kohlenhydratreiche Getränke, ein zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement, den begrenzten Einsatz von Drainagen, eine multidisziplinäre, opioidsparende Schmerzbehandlung sowie eine frühe orale Ernährung und Mobilisierung nach der Operation. Erste Studien über ERAS im Zusammenhang mit Lebendspenden sind vielversprechend, obwohl Fatigue noch nicht in die Ergebnissbewertung einbezogen wurde und das Follow-Up nur von kurzer Dauer war^{3,39-41}.

Die Studie weist einige bemerkenswerte Einschränkungen auf. Die KDOC-Studie wurde so konzipiert, dass sie mehrere von den Patienten angegebene Ergebnisse bewertet, was uns dazu veranlasst hat, bei der Datenerfassung einige Kompromisse einzugehen. So gibt es beispielsweise andere Messinstrumente für Fatigue (z. B. Multidimensional Fatigue Inventory; Checklist Individual Strength), die wir nicht verwendet haben, so dass wir unsere Ergebnisse nicht direkt mit denen anderer vergleichen können^{4,5,10}. Außerdem ergaben der FSI und der SF-36 VT zwei unterschiedliche Schätzungen der Prävalenz für klinische Fatigue, was möglicherweise auf die unterschiedlichen Zeitparameter zurückzuführen ist, die die Patienten bei der Beantwortung der Fragen berücksichtigen sollten (1 Woche beim FSI vs. 4 Wochen beim SF-36-Fragebogen). Auch der klinische FSI-Cut-off-Score, der bei Krebspatienten (hauptsächlich Frauen) validiert wurde, könnte für Lebendspender zu niedrig sein, was im Vergleich zur SF-36 VT-Skala zu einem höheren Anteil von Lebendspendern im klinischen Bereich führt. Es können keine Rückschlüsse darauf gezogen werden, dass eine Nephrektomie eine anhaltende klinische Fatigue verursacht, da möglicherweise andere Faktoren (z. B. genetische, biologische, ernährungsbedingte oder psychosoziale) zu ihrem Auftreten und ihrer Dauer beitragen. Außerdem ist nicht bekannt, ob die Fatigue nach einer Spendernephrektomie schlimmer ist (Prävalenz, Schweregrad, Dauer) als die Fatigue nach anderen abdominalen Eingriffen. Wie wir bereits an anderer Stelle angemerkt haben²⁰, müssen Vergleiche zwischen Lebendspendern und gesunden Nicht-Spendern unter Berücksichtigung der sehr kleinen Stichprobengröße der Kontrollpersonen in unserer Studie betrachtet werden. Ungeachtet dieser Einschränkungen bestätigen die Ergebnisse die Aufnahme des Fatigue-Risikos in die OPTN-Einwilligungsanforderungen. Sie haben wichtige klinische Auswirkungen auf die Versorgung von Lebendspendern und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen in dieser Bevölkerungsgruppe.

DANKSAGUNGEN

Diese Studie wurde durch den Preis Nr. R01DK085185 des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases unterstützt. Der Inhalt liegt in der alleinigen Verantwortung der Autoren und gibt nicht unbedingt die offiziellen Ansichten des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases oder der National Institutes of Health wieder. Die Autoren danken den Studienkoordinatoren und anderen Mitarbeitern der sechs KDOC-Transplantationszentren, die an der Durchführung dieses Projekts mitgewirkt haben, für ihre harte Arbeit und ihr Engagement: Aws Aljanabi, Jonathan Berkman, Tracy Brann, Rochelle Byrne, Lauren Finnigan, Krista Garrison, Ariel Hodara, Tun Jie, Scott Johnson, Nicole McGlynn, Maeve Moore, Matthew Paek, Henry Simpson, Carol Stuehm, Denny Tsai und Carol Weintraub.

OFFENLEGUNG

Die Autoren dieses Manuskripts haben keine Interessenkonflikte wie im *American Journal of Transplantation* beschrieben offen zu legen.

ERKLÄRUNG ZUR DATENVERFÜGBARKEIT

Die Daten, auf denen Ergebnisse dieser Studie basieren, sind auf Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich. Die Daten sind aus Gründen des Datenschutzes oder aus ethischen Gründen nicht öffentlich zugänglich.

ORCID

James R. Rodrigue  <https://orcid.org/0000-0001-5589-4919>

Jesse D. Schold  <https://orcid.org/0000-0002-5341-7286>

LITERATUR

1. Kok NF, Alwayn IP, Tran KT, Hop WC, Weimar W, Ijzermans JN. Psychosocial and physical impairment after mini-incision open and laparoscopic donor nephrectomy: a prospective study. *Transplantation*. 2006;82:1291-1297.
2. Bergman S, Feldman LS, Mayo NE, et al. Measuring surgical recovery: the study of laparoscopic live donor nephrectomy. *Am J Transplant*. 2005;5:2489-2495.
3. Mansour AM, El-Nahas AR, Ali-El-Dein B, et al. Enhanced recovery open vs laparoscopic left donor nephrectomy: a randomized controlled trial. *Urology*. 2017;110:98-103.
4. Minnee RC, Bemelman WA, Polle SW, et al. Older living kidney donors: surgical outcome and quality of life. *Transplantation*. 2008;86:251-256.
5. de Groot IB, Stiggelbout AM, van der Boog PJ, Baranski AG, Marangvan de Mheen PJ; PARTNER-Study Group. Reduced quality of life in living kidney donors: association with fatigue, societal participation and pre-donation variables. *Transpl Int*. 2012;25:967-975.
6. Meyer K, Wahl AK, Björk IT, Wisloff T, Hartmann A, Andersen MH. Long-term, self-reported health outcomes in kidney donors. *BMC Nephrol*. 2016;17:8.
7. Gross CR, Messersmith EE, Hong BA, et al.; RELIVE Study Group. Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. *Am J Transplant*. 2013;13:2924-2934.
8. 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.
9. 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;28:1268-1275.
10. Wirken L, van Middendorp H, Hooghof CW, 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;34:1045-1055.
11. Sommerer C, Estelmann S, Metzendorf NG, Leuschner M, Zeier M. Gender disparity in health-related quality of life and fatigue after living renal donation. *BMC Nephrol*. 2018;27(19):377.
12. Meyer KB, Hartmann A, MjØen G, Andersen MH. Relationships between clinical, self-reported, and donation specific outcomes: a prospective follow-up study 10 years after kidney donation. *Am Transplant*. 2017;22:148-155.
13. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17:654.
14. Hann D, Jacobsen P, Martin S, et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res*. 1998;7:301-310.

15. Donovan KA, Jacobsen PB. The Fatigue Symptom Inventory: a systematic review of its psychometric properties. *Support Care Cancer*. 2010;19:169-185.
16. Goedendorp MM, Jacobsen PB, Andrykowski MA. Fatigue screening in breast cancer patients: identifying likely cases of cancer-related fatigue. *Psychooncology*. 2016;25:275-281.
17. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. *How to score version 2 of the SF-36® health survey (standard & acute forms)*. Lincoln, RI: QualityMetric; 2000.
18. Donovan KA, Jacobsen PB. Identifying clinically meaningful fatigue with the fatigue symptom inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36:480-487.
19. McNair D, Lorr M, Droppelman L. *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service; 1981.
20. Rodrigue JR, Schold JD, Morrissey P, et al.; KDOC Study Group. Mood, body image, fear of kidney failure, life satisfaction, and decisional stability following living kidney donation: findings from the KDOC study. *Am J Transplant*. 2018;18:1397-1407.
21. Rodrigue JR, Fleishman A, Vishnevsky T, et al. Development and validation of a questionnaire to assess fear of kidney failure following living donation. *Transpl Int*. 2014;27:570-575.
22. U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*, 2. Aufl. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
23. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health; 2011. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-18-64years.pdf?ua=1>. Abgerufen am 8. Oktober 2018.
24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
25. Rodrigue JR, Schold JD, Morrissey P, et al. Direct and indirect costs following living kidney donation: findings from the KDOC study. *Am J Transplant*. 2016;16:869-876.
26. Kasiske BL, Asrani SK, Dew MA, et al. The Living Donor Collective: a scientific registry for living donors. *Am J Transplant*. 2017;17:3040-3048.
27. Sommerer C, Feuerstein D, Dikow R, et al. Psychosocial and physical outcome following kidney donation-a retrospective analysis. *Transpl Int*. 2015;28:416-428.
28. Pollmann I, Gueler F, Mikuteit M, et al. Adaptive personality traits and psychosocial correlates among living kidney donors. *Front Psychiatry*. 2017;8:210.
29. Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597-609.
30. Brandenburg D, Korsten JHWM, Berger MY, Berendsen AJ. The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2018;26:393-403.
31. Ellingson LD, Kuffel AE, Vack NJ, Cook DB. Active and sedentary behaviors influence feelings of energy and fatigue in women. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:192-200.
32. Schachtner T, Reinke P. Left-Sided Donor Nephrectomy Predisposes Living Kidney Donors to Latent Adrenal Insufficiency with Symptoms of Fatigue and Inferior Quality of Life. Chicago, IL: ATC; 2017. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/left-sided-donor-nephrectomy-predisposes-living-kidney-donors-to-latent-adrenal-insufficiency-with-symptoms-of-fatigue-and-inferior-quality-of-life/>. Abgerufen am 5. November 2018.
33. Burn F, Schirpenbach C, Bidlingmaier M, et al. Left-sided living kidney donation leads to transiently reduced adrenocortical responsiveness. *Am J Transplant*. 2017;17:1879-1884.
34. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, Wu J. Comparison of SF-36 vitality scale and Fatigue Symptom Inventory in assessing cancer-related fatigue. *Support Care Cancer*. 2011;19:1255-1259.
35. Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi GV. Cancer-related fatigue treatment: an overview. *J Cancer Res Ther*. 2017;13:916-929.
36. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:961-968.
37. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg*. 2017;152:292-298.
38. Li D, Jensen CC. Patient satisfaction and quality of life with enhanced recovery protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32:138-144.
39. Campsen J, Call T, Allen CM, et al. Prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing an ERAS pathway with ketorolac and pregabalin versus standard of care plus placebo during live donor nephrectomy for kidney transplant. *Am J Transplant*. 2018;19:1777-1781.
40. Rege A, Leraas H, Vikraman D, et al. Could the use of an enhanced recovery protocol in laparoscopic donor nephrectomy be an incentive for live kidney donation? *Cureus*. 2016;8:e889.
41. Waits SA, Hilliard P, Sheetz KH, Sung RS, Englesbe MJ. Building the case for enhanced recovery protocols in living kidney donors. *Transplantation*. 2015;99:405-408.

Zitieren dieses Artikels: Rodrigue JR, Fleishman A, Schold JD, et al.; the KDOC Study Group. Patterns and predictors of fatigue following living donor nephrectomy: Findings from the KDOC Study. *Am J Transplant*. 2019;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.15519>

In my capacity as a translator for the English and German languages, duly commissioned and sworn by the courts in Bavaria, I certify that the foregoing is a correct and complete translation of the document, an electronic copy of which has been submitted to me (copy attached).

Erlangen, this 27th day of November 2023



Als in Bayern öffentlich bestellte und allgemein beeidigte Übersetzerin und Dolmetscherin für die englische Sprache bestätige ich: Vorstehende Übersetzung des mir als elektronische Kopie vorgelegten Dokuments ist richtig und vollständig (Kopie angeheftet).

Erlangen, am heutigen 27. November 2023

ORIGINAL ARTICLE

Patterns and predictors of fatigue following living donor nephrectomy: Findings from the KDOC Study

James R. Rodrigue^{1,2}  | Aaron Fleishman¹ | Jesse D. Schold³  | Paul Morrissey⁴ | James Whiting⁵ | John Vella⁵ | Liise K. Kayler^{6,7} | Daniel A. Katz⁸ | Jody Jones⁸ | Bruce Kaplan^{9,10} | Martha Pavlakis^{1,2} | Didier A. Mandelbrot¹¹ | the KDOC Study Group

¹The Transplant Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

²Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

³Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

⁴Transplant Center, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

⁵Maine Transplant Center, Maine Medical Center, Portland, Maine

⁶Montefiore Einstein Center for Transplantation, Bronx, New York

⁷Regional Center of Excellence for Transplantation & Kidney Care, Erie County Medical Center, University of Buffalo, Buffalo, New York

⁸Organ Transplantation Program, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

⁹Department of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona

¹⁰School for the Science of Health Care Delivery, Arizona State University, Phoenix, Arizona

¹¹Department of Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Correspondence

James R. Rodrigue
Email: jrrodrig@bidmc.harvard.edu

Funding information

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Grant/Award Number: R01DK085185

This study sought to identify the prevalence, pattern, and predictors of clinical fatigue in 193 living kidney donors (LKD) and 20 healthy controls (HCs) assessed at predonation and 1, 6, 12, and 24 months postdonation. Relative to HCs, LKDs had significantly higher fatigue severity ($P = .01$), interference ($P = .03$), frequency ($P = .002$), and intensity ($P = .01$), and lower vitality ($P < .001$), at 1-month postdonation. Using published criteria, significantly more LKDs experienced clinical fatigue at 1 month postdonation, compared to HCs, on both the Fatigue Symptom Inventory (60% vs. 37%, $P < .001$) and SF-36 Vitality scale (67% vs. 16%, $P < .001$). No differences in fatigue scores or clinical prevalence were observed at other time points. Nearly half (47%) reported persistent clinical fatigue from 1 to 6 months postdonation. Multivariable analyses demonstrated that LKDs presenting for evaluation with a history of affective disorder and low vitality, those with clinical mood disturbance and anxiety about future kidney failure after donation, and those with less physical activity engagement were at highest risk for persistent clinical fatigue 6 months postdonation. Findings confirm inclusion of fatigue risk in existing OPTN informed consent requirements, have important clinical implications in the care of LKDs, and underscore the need for further scientific examination in this population.

KEYWORDS

allied health/nursing, clinical research/practice, donor nephrectomy, donors and donation, donors and donation: donor follow-up, donors and donation: living, health services and outcomes research, social sciences

Abbreviations: CDC, Centers for Disease Control; ERAS, Enhanced Recovery After Surgery; FSI, Fatigue Symptom Inventory; KDOC, Kidney Donor Outcomes Cohort; LKD, Living Kidney Donor; NIDDK, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; VT, vitality.

1 | INTRODUCTION

Fatigue is a common symptom following surgery. Its intensity and duration can prolong recovery, adversely impacting quality of life and delaying return to baseline functioning. Healthy adults undergoing laparoscopic donor nephrectomy are known to experience fatigue following donation, although most donors recover within a few months.¹⁻⁴ For some, however, fatigue persists for months, although it is unknown if fatigue levels differ substantially from non-donors.^{5-10.}

Studies that examined fatigue following donor nephrectomy were mostly single-center cross-sectional studies and none were conducted in the United States.¹⁻¹² In one prospective study of 105 living kidney donors (LKD) in The Netherlands, Minnee et al⁴ found that average fatigue scores worsened significantly from predonation to 1 month postdonation, but returned to predonation levels at 3, 6, and 12 months postdonation. In a multi-center study of 230 Dutch LKDs, Wirken et al¹⁰ found higher fatigue levels at 6 and 12 months postdonation compared with predonation. Higher predonation fatigue, lower physical quality of life, younger age, and longer hospitalization predicted more fatigue at 6 months postdonation. In both studies, longitudinal changes in LKD fatigue were not compared with contemporaneous non-donors and no distinctions were made between normal and clinical fatigue.

Further prospective characterization of fatigue may help clinicians better inform potential LKDs of the short- and possibly longer-term nature of fatigue postdonation. Identifying adults at higher risk of persistent clinical fatigue may guide implementation of preventative interventions to mitigate this adverse outcome. In this study, we sought to identify the prevalence, pattern and predictors of clinical fatigue in a prospective, multi-center LKD cohort in the United States. Based on prior studies of LKDs^{4,6,10-12} and non-donors,¹³ we hypothesized that (A) clinical fatigue would peak at 1 month postdonation, with a return to baseline levels of fatigue for the majority of donors by 6 months postdonation, and (B) being female, younger age, higher mood distress, and less physically activity would be associated with persistent clinical fatigue postdonation.

2 | METHODS

2.1 | Kidney donor outcomes cohort (KDOC)

Funded by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), this study included a prospective observational cohort of LKDs at six centers in four Organ Procurement and Transplant Network (OPTN) regions: Massachusetts, Maine, and Rhode Island (Region 1); Arizona (Region 5); Iowa (Region 8); and New York (Region 9). LKDs and their transplant recipients were enrolled from September 2011 to November 2013. In addition, healthy controls (HCs) were enrolled if they completed donation evaluation but did not donate because (A) of anatomical issues on imaging, (B)

the patient received a kidney from another donor, or (C) the patient was de-listed for reasons other than transplantation.

Each center used their existing evaluation processes and eligibility criteria in selecting donor candidates. LKDs and HCs were informed about the study following donation evaluation and approval by the evaluation team. After written informed consent, LKDs and HCs completed questionnaire assessments at predonation and at 1, 6, 12, and 24 months postdonation (or, for HCs, after study enrollment). Medical data were captured by on-site research personnel and transmitted electronically to the coordinating site. Participants received \$20 for completion of each assessment. Institutional Review Boards at all centers approved the study, which was registered on ClinicalTrials.gov (NCT01427452).

2.2 | Fatigue assessment

2.2.1 | Fatigue Symptom Inventory

The 14-item Fatigue Symptom Inventory (FSI) measures fatigue severity (four items: 1 = not at all fatigued to 10 = as fatigued as I could be), frequency (number of days in past week felt fatigued, 0 to 7), intensity (extent of each day felt fatigued, 1 = none of the day to 10 = entire day), and perceived interference with general activity level, concentration, relationships, life enjoyment, and mood (7 items: 1 = no interference to 10 = extreme interference).¹⁴ One additional item assesses the daily fatigue pattern (not at all fatigued, worse in morning, worse in afternoon, worse in evening, no consistent daily pattern). A composite fatigue severity score is calculated by averaging the four severity items, with a higher score indicating more fatigue. A total fatigue interference score is obtained by summing the seven interference items, with a higher score indicating more fatigue interference. The FSI has been used with medical patients, with strong evidence of convergent, divergent, and construct validity.¹⁵ Internal consistencies of severity and disruptive-ness items across all assessment points were acceptable (Cronbach's alpha: 0.84 to 0.90 for severity, 0.90 to 0.95 for interference). A clinical cut-off score has not been identified for LKDs; however, Goedendorp et al¹⁶ found that a two-item composite index was most robust as a screening tool for clinical fatigue in women with breast cancer. Using their criteria, ratings for the following two items were summed: "Rate your level of fatigue on the day you felt most fatigued in the past week" and "Rate how much in the past week fatigue interfered with your normal work activity (includes both work outside the home and housework)" (range 0-20), with a score ≥ 8 considered clinically significant.

2.2.2 | SF-36 Vitality scale

The SF-36 Health Survey¹⁷ is a widely used and validated measure of health-related quality of life. The four-item vitality (VT) scale measures energy and fatigue, asking respondents how much time in the past 4 weeks they felt full of pep, energetic, worn out, and tired (5-point scale ranging from all of the time to none of the time).

Standardized scale scores range from 0 to 100, with lower scores indicating more fatigue. Internal consistencies across all LKD assessments were acceptable (Cronbach's alpha: 0.87 to 0.91). VT scores <50 and ≤45 both have been used to identify clinically meaningful fatigue.^{5,16,18} The more stringent VT score (≤45) was used to represent clinical fatigue in this study, as it was used by de Groot et al⁵ in their study of LKDs and likely increases the robustness of our findings.

2.3 | Possible predonation predictors of persistent clinical fatigue

Persistent clinical fatigue was operationalized as having clinical fatigue on at least one fatigue measures (FSI, SF-36 VT) at both 1- and 6-month assessments.

2.3.1 | Sociodemographic characteristics

Age, sex, race/ethnicity, education, marital status, employment, health insurance, household income, and donor-recipient relationship were examined.

2.3.2 | Predonation clinical characteristics

Predonation clinical variables included: body mass index (BMI), systolic and diastolic pressures, smoking, substance abuse, mood disturbance, fear of kidney failure, fatigue severity (FSI), vitality (SF-36), and physical activity. Smoking was self-reported as any cigarette smoking in the past year (yes/no). Mood disturbance was assessed by summing 10 anxiety, depression, and anger adjectives from the Profile of Mood States¹⁹ (POMS; Cronbach's $\alpha = 0.83$), with higher score indicating more mood disturbance. A total score >10 indicates possible mood disturbance.^{19,20} Fear of kidney failure was assessed using the Fear of Kidney Failure questionnaire²¹ (FKF; Cronbach's $\alpha = 0.91$), with higher scores indicating more anxiety and worry about kidney injury/failure postdonation. A score >10 suggests a clinically meaningful anxiety about future kidney-related health.²¹ Physical activity was self-reported as amount of time engaged in moderate-intensity and vigorous-intensity physical activity in a typical week, as well as number of days in a typical week engaged in muscle-strengthening activity. Participants were classified as meeting or not meeting national and international recommendations^{22,23} that adults engage in a weekly minimum of 150 minutes of moderate-intensity activity, 75 minutes of vigorous-intensity activity, or an equivalent combination of moderate- and vigorous-intensity activity, and at least 2 days weekly of muscle-strengthening activity.

2.3.3 | Surgical and postsurgery recovery variables

Operative time (minutes), kidney removed (right/left), surgical complications (yes/no), re-operation (yes/no), hospitalization duration (hours), re-hospitalization (yes/no), systolic and diastolic pressures, kidney function at 1 and 6 months, any clinical mood disturbance

or any fear of kidney failure within 6 months postdonation, total minutes of physical activity per week at 1 and 6 months postdonation assessment, and time (days) between donation and return to work were examined. To assess kidney function, serum creatinine was used to calculate renal clearance with the Cockcroft-Gault equation²⁴ at baseline and at 1 and 6 months postdonation. Only serum creatinine values obtained ±30 days of the postdonation fatigue assessments were used. We used the percent change in renal clearance from baseline to the 6-month assessment in examining its relationship to persistent clinical fatigue.

2.4 | Statistical analysis

Cohort characteristics, fatigue outcomes and predictor variables were summarized using descriptive statistics (frequency counts with percentages for categorical variables, means with standard deviations for continuous variables). LKD characteristics were compared to the 12 799 United States adults who donated a kidney during study enrollment using Fisher's exact and chi-squared tests.²⁵ The t-tests for continuous variables and chi-squared or Fisher's exact tests for categorical variables were calculated to examine LKD and HC differences on sociodemographic characteristics and fatigue measures at all time points. The t-tests were calculated to examine differences between LKDs and HCs on FSI severity, interference, frequency, and intensity, and on the SF-36 VT. The percentage of LKDs and HCs who met clinical fatigue criteria on the FSI and SF36 VT scale at each time point was calculated and compared using Fisher's exact test.

Next, we used unadjusted logistic regression models to examine the relationship between LKD sociodemographic, clinical, and surgical characteristics and persistent clinical fatigue. Only LKDs who completed the predonation assessment and the 1- and 6-month assessments were included in the model. To assess for multicollinearity, we examined the variance inflation factor (>5 indicating multicollinearity) and the correlation coefficients among predictor variables ($r > 0.80$ indicating multicollinearity). Variables with $P < .10$ in the univariate screen were included in the multivariable regression model. Finally, we examined the prevalence of LKDs with persistent clinical fatigue through the 12- and 24-month assessments, ie, clinical fatigue, as defined above, at all postdonation time points. For all analyses, a P value <.05 was considered statistical significant. All data were managed in REDCap and statistical analyses were conducted using SPSS (Chicago, IL).

3 | RESULTS

3.1 | KDOC characteristics

The 193 LKDs who completed donation and 20 HCs enrolled in KDOC were the focus of analysis. Participation rates for LKDs and HCs were 84% and 83%, respectively. Table 1 summarizes sociodemographic, predonation clinical, and surgical characteristics. There were no significant differences between LKDs and HCs on any baseline characteristics. Donor sociodemographic characteristics

TABLE 1 Sociodemographic, predonation clinical, and surgical characteristics of the KDOC living kidney donors and healthy controls

Characteristic	Donors (n = 193)	Controls (n = 20)	P value
Sociodemographic			
Age, y, mean (SD)	42.6 (11.8)	41.1 (15.0)	.60
Sex, female, n (%)	122 (63)	12 (60)	.78
Race, White, non-Hispanic, n (%)	147 (76)	14 (70)	.54
Education, college or professional degree, n (%)	98 (51)	10 (50)	.95
Marital status, married/partnered, n (%)	99 (51)	11 (55)	.75
Work status, employed, n (%)	152 (79)	15 (75)	.70
Health insurance, yes, n (%)	172 (89)	18 (90)	.90
Household income, ≥\$50 000, n (%)	123 (64)	10 (50)	.23
Relationship to recipient/donor, n (%)			.07
Biological	111 (58)	7 (35)	
Spouse	32 (17)	3 (15)	
Unrelated	50 (26)	10 (50)	
Predonation clinical			
Body mass index, mean (SD)	27.1 (3.8)	27.1 (3.2)	1.00
Systolic blood pressure, mean (SD)	123.6 (12.6)	119.5 (11.0)	.16
Diastolic blood pressure, mean (SD)	77.5 (8.9)	73.6 (8.7)	.06
Renal clearance ^a , mean (SD)	118.5 (30.2)	—	—
Smoking history in past year, yes, n (%)	30 (16)	4 (20)	.60
History of mood disorder, yes, n (%)	46 (24)	1 (5)	.05
History of substance abuse (remission), yes, n (%)	11 (6)	3 (15)	.11
SF-36 physical health component, mean (SD)	57.2 (4.9)	56.2 (4.6)	.38
SF-36 mental health component, mean (SD)	54.3 (6.5)	53.2 (10.7)	.47
Physical activity in typical week			
Moderate intensity, yes, n (%)	156 (81)	14 (70)	.15
Moderate intensity, min, mean (SD)	222.1 (214.9)	281.1 (358.9)	.28
Vigorous intensity, yes, n (%)	99 (51)	11 (55)	.75
Vigorous intensity, min, mean (SD)	88.5 (128.6)	146.8 (180.2)	.07
Muscle strengthening, days, mean (SD)	2.0 (1.9)	2.4 (1.9)	.37
Meets national and international physical activity guidelines, yes, n (%)	84 (44)	8 (40)	.76
Surgical			
Operative time, min, mean (SD)	182.7 (59.0)	—	
Kidney removed, left, n (%)	175 (91)	—	
Surgical complication, yes, n (%)	50 (26)	—	
Re-operation, yes, n (%)	4 (2)	—	
Hospital duration, h, mean (SD)	73.6 (23.4)	—	
Re-hospitalization, yes, n (%)	8 (4)	—	

Abbreviations: KDOC, Kidney Donor Outcomes Cohort; SD, standard deviation.

^aCalculated using Cockcroft-Gault equation.

were comparable to the population of US LKDs, although the KDOC sample included more college educated donors (51% vs 41%, $P = .01$).²⁵

Most donors completed fatigue assessments predonation ($n = 189$, 98%) and 1 ($n = 177$, 92%), 6 ($n = 161$, 83%), 12 ($n = 156$, 81%), and 24 ($n = 163$, 85%) months postdonation. On average,

predonation assessments were completed 6.3 days prior to surgery. Most ($n = 182$, 94%) completed the predonation assessment and at least one postdonation assessment, and 138 (72%) completed fatigue assessments at all postdonation time points. Older donors were more likely than younger donors to have completed ≥1 postdonation assessment (43.0 years vs. 31.6 years, $P = .01$).

3.2 | Fatigue outcomes: Donors vs. controls

With the exception of the 1-month postdonation assessment, LKDs and HCs did not differ significantly from each other on fatigue outcomes ($P > .05$) (Table 2). One month after donation, LKDs reported significantly more fatigue severity ($P = .01$), interference ($P = .03$), frequency ($P = .002$), and intensity ($P = .01$) on the FSI and significantly less vitality (ie, more fatigue) on the SF-36 VT scale ($P < .001$) than HCs. Compared to HCs, a higher proportion of LKDs were classified as having clinical fatigue at 1 month postdonation on both the FSI (37% vs. 60%, $P = .04$) and SF-36 VT scale (16% vs. 67%, $P < .001$) (Figures 1 and 2, respectively).

3.3 | Persistent clinical fatigue

Of the 155 donors who completed 1 and 6 month postdonation assessments, 50 (32%) had persistent clinical fatigue, ie, clinical fatigue at both time points following surgery. The daily pattern of clinical fatigue for these LKDs was described as worse in the morning ($n = 7$, 14%), afternoon ($n = 12$, 24%), evening ($n = 15$, 30%), or as having no consistent daily pattern ($n = 16$, 32%). In multivariable analysis, mood disorder history, lower SF-36 VT score at predonation, clinical mood disturbance and clinical fear of kidney failure postdonation, and fewer minutes per week (on average) of total physical activity (moderate + vigorous-intensity exercise) at 6 months postdonation were significantly associated with persistent clinical fatigue postdonation (Table 3).

Of the 50 LKDs with persistent clinical fatigue at 6 months postdonation, 19 (38%) reported fatigue resolution by the 12-month assessment, 26 (52%) reported continued clinical fatigue at 12 months, and 5 (10%) did not complete the assessment. Compared to those with clinical fatigue resolution, LKDs with persistent clinical fatigue at 12 months postdonation were more likely to report clinical mood disturbance (37% vs. 88%, $P = .001$) and less likely to engage in any vigorous physical activity (73% vs. 43%, $P = .04$) at the 12-month assessment. There were no other statistically significant differences between those with continued clinical fatigue vs. clinical fatigue resolution a year after donation. Finally, of the 26 LKDs who reported persistent clinical fatigue at 1, 6, and 12 months postdonation, 24 (92%) continued to report clinical fatigue at 24 months postdonation. Considering the entire KDOC sample ($n = 193$), 26 (13%) and 24 (12%) LKDs reported persistent clinical fatigue through the 12 and 24 month postdonation assessment, respectively.

4 | DISCUSSION

Fatigue following surgery, including donor nephrectomy, is common and clinically expected.¹⁻⁴ Potential causes of fatigue include many pre-, peri-, and postoperative factors, including nutritional status, exercise capacity, anesthesia exposure and duration, anemia secondary to blood loss, nutritional recovery, hydration, sleep disruption, and medications. It is not surprising, therefore, that the prevalence of clinical fatigue at 1 month postdonation was much

TABLE 2 Fatigue outcomes for LKD and HC at each assessment time point

Psychosocial outcome	Predonation		1 month postdonation		6 months postdonation		12 months postdonation		24 months postdonation	
	LKD (n = 189)	HC (n = 19)	LKD (n = 177)	HC (n = 19)	LKD (n = 161)	HC (n = 18)	LKD (n = 156)	HC (n = 17)	LKD (n = 163)	HC (n = 15)
Fatigue Symptom Inventory (FSI) ^b										
Severity, mean (SD)	2.8 (1.5)	2.8 (1.4)	3.9 ^a (1.8)	2.8 ^a (1.4)	2.9 (1.8)	2.6 (1.3)	2.9 (1.9)	3.0 (1.4)	2.9 (1.7)	2.9 (1.3)
Interference, mean (SD)	11.1 (6.4)	13.5 (11.7)	20.2 ^a (12.0)	13.4 ^a (11.6)	13.7 (10.9)	13.5 (10.5)	13.0 (10.1)	13.6 (11.0)	13.3 (9.5)	14.3 (12.5)
Frequency, days, mean (SD)	1.8 (1.8)	2.2 (1.8)	4.1 ^a (2.5)	2.2 ^a (2.1)	2.4 (2.1)	2.3 (1.9)	2.2 (2.1)	2.4 (1.8)	2.3 (2.1)	2.3 (2.5)
Intensity, mean (SD)	2.4 (1.4)	2.3 (1.6)	3.8 ^a (2.1)	2.5 ^a (1.6)	2.9 (2.1)	2.3 (1.0)	2.9 (2.0)	2.9 (2.1)	2.7 (1.8)	2.5 (1.7)
SF-36 Vitality ^c	57.8 (7.8)	56.3 (9.4)	43.9 ^a (10.5)	55.5 ^a (9.2)	54.7 (9.6)	57.6 (8.2)	55.6 (9.6)	56.3 (7.8)	55.6 (9.4)	55.7 (8.7)

Abbreviations: HC, healthy controls; LKD, living kidney donors.

^aIndicates statistically significant difference ($P < .05$) between LKD and HC.

^bFatigue Symptom Inventory (FSI): Severity (average of 4 items, 1 = not at all fatigued to 10 = as fatigued as you could be, range 1 to 10), Interference (sum total of 7 items, 1 = no interference to 10 = extreme interference, total range 7 to 70), Frequency (# days in past week felt fatigued, range 0 to 7), Intensity (how much of day, on average, felt fatigued, 1 = none of the day to 10 = the entire day, range 1 to 10).

^cSF-26 Vitality scale: 4 items, standardized score range 0 to 100, lower score = more fatigue.

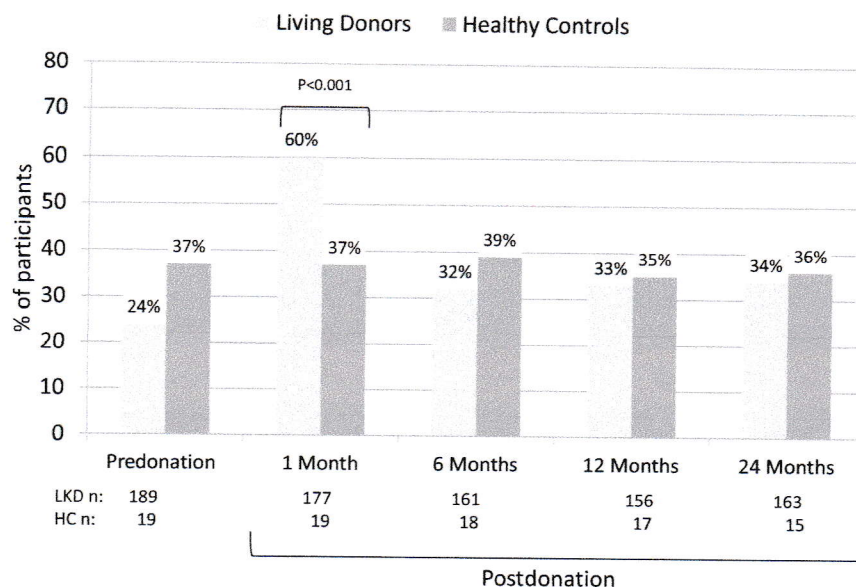


FIGURE 1 Percentage of living donors and healthy controls at each assessment time point meeting Fatigue Symptom Inventory (FSI) criteria for clinical fatigue

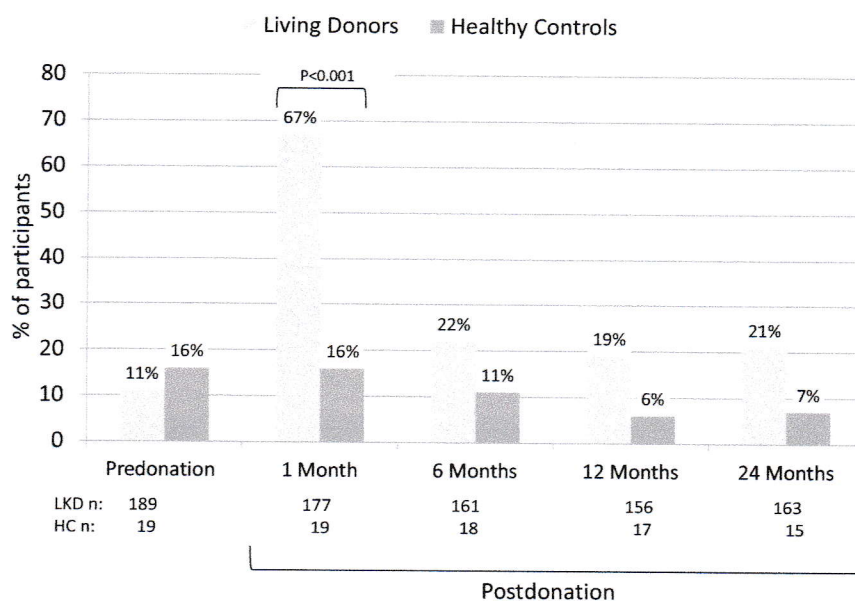


FIGURE 2 Percentage of living donors and healthy controls at each assessment time point meeting SF-36 Vitality scale criteria for clinical fatigue

higher for LKDs than for non-donors. Clinical fatigue in LKDs was manifested by higher fatigue severity, more days and more time feeling fatigued, and fatigue's interference with other aspects of daily life. This finding is consistent with our clinical experience and prior research,^{2-4,8} and it confirms the OPTN requirement that potential LKDs be informed of the risk of clinical fatigue. Importantly, most LKDs reported resolution of clinical fatigue by the 6-month assessment. Unfortunately, the timing of assessments did not allow us to determine precisely how long clinical fatigue lasted until its resolution, although the prevalence of clinical fatigue in LKDs did not differ significantly from non-donors beyond the 1-month assessment. Studies are needed to assess the natural progression of clinical fatigue after donation, which would provide potential LKDs and clinicians with more granular information about its duration.

For LKDs whose early postoperative clinical fatigue persisted for at least 6 months, their fatigue was more severe and more debilitating than so-called "normal" fatigue experienced by nondonors or other LKDs. Their fatigue interfered more with general activity, work inside and outside the home, concentration ability, relationships, mood, and general enjoyment of life. Notably, most of these LKDs did not have clinical fatigue prior to donation. While one-third of LKDs with clinical fatigue at 6 months reported complete resolution by the 1-year assessment, we were surprised to find a small LKD cohort ($n = 24$, 12%) with persistent clinical fatigue lasting 24 months postdonation. Others have found that fatigue is present in former LKDs several years after donation,^{5-7,9,27} but this is the first study reporting on the prevalence of persistent clinical fatigue up to 2 years postdonation. While we cannot say that donation caused

TABLE 3 Multivariable predictors of persistent clinical fatigue 6 months postdonation

Variables	Unadjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI)	P value
Predonation variables				
History of affective disorder, yes	2.96 (1.38, 6.36)	.005	2.36 (1.05, 5.34)	.04
Fear of kidney failure, yes	4.19 (1.65, 10.42)	.002	2.22 (0.74, 6.64)	.15
FSI	1.62 (1.26, 2.08)	<.001	1.14 (0.83, 1.56)	.43
Vitality (SF-36)	0.90 (0.85, 0.95)	<.001	0.93 (0.87, 0.99)	.03
Postdonation variables				
Mood disturbance	4.33 (1.95, 9.62)	<.001	2.65 (1.04, 6.73)	.04
Fear of kidney failure	3.34 (1.59, 7.01)	.001	2.20 (1.03, 5.22)	.04
Total minutes of physical activity per week, on average, 6 month	0.80 (0.73, 0.85)	<.001	0.93 (0.82, 0.98)	.02

Abbreviations: CI, confidence interval; FSI, Fatigue Severity Index; OR, odds ratio.

long-term clinical fatigue, it is a clinical outcome that warrants inclusion in ongoing LKD surveillance efforts.²⁶

We found that LKDs with a history of affective disorder and those with elevated distress after donation are at risk for persistent clinical fatigue postdonation, a finding that is consistent with prior studies of LKDs and other patient populations.^{5,27-29} It is important to emphasize the bidirectional nature of this relationship, particularly postdonation. Anxiety about future kidney failure, for instance, may contribute to some LKDs being more hypervigilant about even subtle variations in energy or fatigue. Heightened anxiety may also lead to avoidance of physical activity, sleep dysregulation, and emotional exhaustion, which collectively may exacerbate symptoms of fatigue. Additionally, LKDs who engaged in less physical activity were more likely to experience persistent clinical fatigue. Minimal physical activity and time spent in sedentary behaviors impacts fatigue levels in other surgical patients.²⁹⁻³¹ Surgery followed by physical inactivity may lead to physical deconditioning, which makes daily activities more challenging and increases the likelihood of persistent clinical fatigue.

Interestingly, sociodemographic, surgical, and medical variables we examined were not significant predictors of persistent clinical fatigue. We hypothesized that women would report more fatigue than men following donation based on prior findings,^{6,11,12} but this was not supported. It is likely that factors other than biological sex are more critical to developing clinical fatigue, including those that we did not assess (eg, caregiving demands). Schachtner and Reinke³² showed that fatigue may be more prominent for those who undergo left-sided nephrectomy, perhaps secondary to transection of adrenal vessels resulting in latent adrenal insufficiency. However, as noted by Burn et al,³³ while there appears to be a transiently reduced adrenocortical responsiveness in left-sided donor nephrectomy, functioning returns to baseline after 28 days. In our study, fatigue did not vary significantly based on which kidney was removed. Also, hospital

length of stay, number of complications, and renal clearance were not associated with fatigue. De Groot et al⁵ also found that renal clearance was not associated with quality of life or fatigue following donation. It is possible that a more dramatic decline in renal function is necessary to impact fatigue, particularly since change in renal clearance due to surgery is likely qualitatively different than a progressive decline and still provides ample function for healthy living.

Based on our findings, potential LKDs should be informed about the high likelihood of clinical fatigue 1 month following surgery and that this fatigue is likely to interfere with many daily activities during the recovery period. However, they should also be reassured that clinical fatigue typically resolves between 1 and 6 months postdonation and that its prevalence does not differ from that of non-donors in the long term. LKDs with known mood disturbance or anxiety about future kidney health should be informed that they are at a higher risk for more persistent clinical fatigue lasting 6 months or longer, as are those engaged in minimal or no physical activity. During postdonation follow-up visits, LKDs should be screened for fatigue and to determine any adverse impact on daily activities. Both the FSI two-item composite we used to identify clinical fatigue and the SF-36 VT scale are brief, validated measures that appear to be sensitive to change over time.³⁴ If clinical fatigue is present on either measure, LKDs should be counseled about undergoing further evaluation and possible treatment. Physical activity, psychosocial, mind-body, and pharmacological treatments may be effective in attenuating clinical fatigue.^{35,36} Also, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) interventions offer potential to reduce pain and fatigue after surgery and facilitating return to activities sooner in surgical patients.^{37,38} ERAS protocols vary considerably but generally are a multidisciplinary and patient-centered approach designed to reduce a patient's stress response to surgery, maximize their physiologic function, and facilitate a quicker recovery and return to normal activities. This approach

commonly includes pre-surgery patient education, behavioral risk reduction (eg, smoking cessation), and carbohydrate-rich beverages, goal-directed fluid management, limited use of drains, multidisciplinary opioid sparing pain management, and early oral nutrition and mobilization postoperatively. Early studies of ERAS in the context of living donation are promising, although fatigue has not yet been integrated into outcomes assessment and follow-up has been short-term.^{3,39-41}

There are several notable limitations to the study. The KDOC study was designed to assess multiple patient-reported outcomes, thus leading us to compromise some granularity in data collection. For instance, there are other measures of fatigue (eg, Multidimensional Fatigue Inventory; Checklist Individual Strength) that we did not use, thus preventing us from directly comparing our findings with those of others.^{4,5,10} Also, the FSI and SF-36 VT yielded two different estimates of clinical fatigue prevalence, which may be due to the different time parameters patients are asked to consider when responding to questions (1 week for FSI vs. 4 weeks for SF-36 VT). Also, the FSI clinical cut-off score, which has been validated with cancer patients (primarily women), may be too low for LKDs, thus resulting in a higher proportion of LKDs in the clinical range, compared to the SF-36 VT scale. Inferences about nephrectomy causing persistent clinical fatigue cannot be made, as there may be other factors contributing to both its onset and duration (eg, genetic, biological, nutritional, psychosocial). Additionally, it is not known whether fatigue following donor nephrectomy is any worse (prevalence, severity, duration) than fatigue following other abdominal surgeries. Finally, as we have noted elsewhere,²⁰ comparisons between LKDs and healthy non-donors should be considered in light of the very small HC sample size in our study. These limitations notwithstanding, findings confirm inclusion of fatigue risk in OPTN informed consent requirements, have important clinical implications in the care of LKDs, and underscore the need for further scientific examination in this population.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by Award No. R01DK085185 from the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases or the National Institutes of Health. The authors gratefully acknowledge the hard work and dedication of the study coordinators and others at the six KDOC transplant centers who assisted in the completion of this project: Aws Aljanabi, Jonathan Berkman, Tracy Brann, Rochelle Byrne, Lauren Finnigan, Krista Garrison, Ariel Hodara, Tun Jie, Scott Johnson, Nicole McGlynn, Maeve Moore, Matthew Paek, Henry Simpson, Carol Stuehm, Denny Tsai, and Carol Weintroub.

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

James R. Rodrigue  <https://orcid.org/0000-0001-5589-4919>

Jesse D. Schold  <https://orcid.org/0000-0002-5341-7286>

REFERENCES

- Kok NF, Alwayn IP, Tran KT, Hop WC, Weimar W, Ijzermans JN. Psychosocial and physical impairment after mini-incision open and laparoscopic donor nephrectomy: a prospective study. *Transplantation*. 2006;82:1291-1297.
- Bergman S, Feldman LS, Mayo NE, et al. Measuring surgical recovery: the study of laparoscopic live donor nephrectomy. *Am J Transplant*. 2005;5:2489-2495.
- Mansour AM, El-Nahas AR, Ali-El-Dein B, et al. Enhanced recovery open vs laparoscopic left donor nephrectomy: a randomized controlled trial. *Urology*. 2017;110:98-103.
- Minnee RC, Bemelman WA, Polle SW, et al. Older living kidney donors: surgical outcome and quality of life. *Transplantation*. 2008;86:251-256.
- de Groot IB, Stiggelbout AM, van der Boog PJ, Baranski AG, Marangvan de Mheen PJ; PARTNER-Study Group. Reduced quality of life in living kidney donors: association with fatigue, societal participation and pre-donation variables. *Transpl Int*. 2012;25:967-975.
- Meyer K, Wahl AK, Bjørk IT, Wisløff T, Hartmann A, Andersen MH. Long-term, self-reported health outcomes in kidney donors. *BMC Nephrol*. 2016;17:8.
- Gross CR, Messersmith EE, Hong BA, et al.; RELIVE Study Group. Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. *Am J Transplant*. 2013;13:2924-2934.
- 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.
- 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;28:1268-1275.
- Wirken L, van Middendorp H, Hooghof CW, 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;34:1045-1055.
- Sommerer C, Estelmann S, Metzendorf NG, Leuschner M, Zeier M. Gender disparity in health-related quality of life and fatigue after living renal donation. *BMC Nephrol*. 2018;27(19):377.
- Meyer KB, Hartmann A, Mjøen G, Andersen MH. Relationships between clinical, self-reported, and donation specific outcomes: a prospective follow-up study 10 years after kidney donation. *Ann Transplant*. 2017;22:148-155.
- Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17:654.
- Hann D, Jacobsen P, Martin S, et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res*. 1998;7:301-310.

15. Donovan KA, Jacobsen PB. The Fatigue Symptom Inventory: a systematic review of its psychometric properties. *Support Care Cancer*. 2010;19:169-185.
16. Goedendorp MM, Jacobsen PB, Andrykowski MA. Fatigue screening in breast cancer patients: identifying likely cases of cancer-related fatigue. *Psychooncology*. 2016;25:275-281.
17. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. *How to score version 2 of the SF-36® health survey (standard & acute forms)*. Lincoln, RI: QualityMetric; 2000.
18. Donovan KA, Jacobsen PB, Small BJ, Munster PN, Andrykowski MA. Identifying clinically meaningful fatigue with the fatigue symptom inventory. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36:480-487.
19. McNair D, Lorr M, Droppelman L. *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service; 1981.
20. Rodrigue JR, Schold JD, Morrissey P, et al.; KDOC Study Group. Mood, body image, fear of kidney failure, life satisfaction, and decisional stability following living kidney donation: findings from the KDOC study. *Am J Transplant*. 2018;18:1397-1407.
21. Rodrigue JR, Fleishman A, Vishnevsky T, et al. Development and validation of a questionnaire to assess fear of kidney failure following living donation. *Transpl Int*. 2014;27:570-575.
22. U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*, 2nd edn. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018.
23. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*; 2011. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-18-64years.pdf?ua=1>. Accessed October 8, 2018.
24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
25. Rodrigue JR, Schold JD, Morrissey P, et al. Direct and indirect costs following living kidney donation: findings from the KDOC study. *Am J Transplant*. 2016;16:869-876.
26. Kasiske BL, Asrani SK, Dew MA, et al. The Living Donor Collective: a scientific registry for living donors. *Am J Transplant*. 2017;17:3040-3048.
27. Sommerer C, Feuerstein D, Dikow R, et al. Psychosocial and physical outcome following kidney donation—a retrospective analysis. *Transpl Int*. 2015;28:416-428.
28. Pollmann I, Gueler F, Mikuteit M, et al. Adaptive personality traits and psychosocial correlates among living kidney donors. *Front Psychiatry*. 2017;8:210.
29. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597-609.
30. Brandenburg D, Korsten JHWM, Berger MY, Berendsen AJ. The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2018;26:393-403.
31. Ellingson LD, Kuffel AE, Vack NJ, Cook DB. Active and sedentary behaviors influence feelings of energy and fatigue in women. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:192-200.
32. Schachtner T, Reinke P. Left-Sided Donor Nephrectomy Predisposes Living Kidney Donors to Latent Adrenal Insufficiency with Symptoms of Fatigue and Inferior Quality of Life. Chicago, IL: ATC; 2017. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/left-sided-donor-nephrectomy-predisposes-living-kidney-donors-to-latent-adrenal-insufficiency-with-symptoms-of-fatigue-and-inferior-quality-of-life/>. Accessed November 5, 2018.
33. Burn F, Schirpenbach C, Bidlingmaier M, et al. Left-sided living kidney donation leads to transiently reduced adrenocortical responsiveness. *Am J Transplant*. 2017;17:1879-1884.
34. Brown LF, Kroenke K, Theobald DE, Wu J. Comparison of SF-36 vitality scale and Fatigue Symptom Inventory in assessing cancer-related fatigue. *Support Care Cancer*. 2011;19:1255-1259.
35. Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi GV. Cancer-related fatigue treatment: an overview. *J Cancer Res Ther*. 2017;13:916-929.
36. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:961-968.
37. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg*. 2017;152:292-298.
38. Li D, Jensen CC. Patient satisfaction and quality of life with enhanced recovery protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32:138-144.
39. Campsén J, Call T, Allen CM, et al. Prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing an ERAS pathway with ketorolac and pregabalin versus standard of care plus placebo during live donor nephrectomy for kidney transplant. *Am J Transplant*. 2018;19:1777-1781.
40. Rege A, Leraas H, Vikraman D, et al. Could the use of an enhanced recovery protocol in laparoscopic donor nephrectomy be an incentive for live kidney donation? *Cureus*. 2016;8:e889.
41. Waits SA, Hilliard P, Sheetz KH, Sung RS, Englesbe MJ. Building the case for enhanced recovery protocols in living kidney donors. *Transplantation*. 2015;99:405-408.

How to cite this article: Rodrigue JR, Fleishman A, Schold JD, et al.; the KDOC Study Group. Patterns and predictors of fatigue following living donor nephrectomy: Findings from the KDOC Study. *Am J Transplant*. 2019;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.15519>