

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Direktion: Prof. Dr. Ansgar Lohse und Prof. Dr. Samuel Huber

Langzeitkomplikationen, Therapieadhärenz und Lebensqualität von lebertransplantierten Erwachsenen nach der Transition in die adulte Medizin

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Louisa Katharina Lund
aus Hamburg

Hamburg 2023

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.11.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Julia Quitmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Martina Sterneck

Inhaltsverzeichnis

1. Zugrunde liegende Publikationen	6
1.1. Publikation 1: Long-term outcome of pediatric liver transplant recipients who have reached adulthood – a single center experience	6
1.2. Publikation 2: Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic	15
2. Einleitung	25
3. Untersuchung des Gesundheitszustands	29
3.1. Patient:innen, Material und Methoden	29
3.1.1. Patient:innenkollektiv	29
3.1.2. Klinische Daten	29
3.1.3. Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis	30
3.1.4. Statistische Methoden	31
3.2. Ergebnisse	31
3.2.1. Patient:innencharakteristika und Patient:innenkollektiv	31
3.2.2. Überleben	32
3.2.3. Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis	33
3.2.4. Transplantatfunktion und Komorbiditäten	34
3.2.5. Immunsuppression und Medikamenteneinnahme	35
3.2.6. Psychosoziale Situation der Patient:innen und Lebensqualität	35
4. Untersuchung während der COVID-19-Pandemie	37
4.1. Patient:innen, Material und Methoden	37
4.1.1. Patient:innenkollektiv	37
4.1.2. Fragebogen	37
4.1.3. Statistische Methoden	38
4.2. Ergebnisse	38
4.2.1. Patient:innencharakteristika und Patient:innenkollektiv	38
4.2.2. Videosprechstunden	38
4.2.3. Adhärenz und Gesundheitsverhalten während COVID-19-Pandemie	39
4.2.4. Psychosoziale Situation während der COVID-19 Pandemie	39

5. Diskussion	40
6. Deutsche Zusammenfassung	47
7. Englische Zusammenfassung	48
8. Abkürzungsverzeichnis	49
9. Abbildungsverzeichnis	49
10. Literaturverzeichnis	50
11. Erklärung zum Eigenanteil an der Publikation	55
11.1. Long-term outcome of pediatric liver transplant recipients who have reached adulthood – a single center experience	55
11.2. Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic	55
12. Danksagung	57
13. Lebenslauf	58
14. Eidesstattliche Versicherung	59

1. Zugrunde liegende Publikationen

1.1. Publikation 1: Long-term outcome of pediatric liver transplant recipients who have reached adulthood – a single center experience



Long-term Outcome of Pediatric Liver Transplant Recipients Who Have Reached Adulthood: A Single-center Experience

Louisa Katharina Lund,¹ Enke Freya Grabhorn, MD,² Darius Rüter, MD,¹ Angela Buchholz, PhD,³ Melanie Lang, MD,¹ Uta Herden, MD,⁴ Lutz Fischer, MD,⁴ and Martina Sterneck, MD¹

Background. As long-term survival of pediatric liver transplant recipients increases, the assessment of physical, psychological, and social well-being becomes more important. **Methods.** In this retrospective analysis, 120 young adult patients (age ≥ 18 y) who underwent liver transplantation in childhood were studied. Patients with ideal outcome were defined as patients with perfect graft function, with no complications from the immunosuppressive medication, no late retransplantation, and no steroid treatment. Also, the patients' drug adherence and their psychosocial situation were assessed. **Results.** After a median follow-up of 19 y, only 16.7% of the patients (mean age: 26.5 y) were considered patients with ideal outcome. The main reasons precluding ideal outcome were chronic kidney disease (38.3%), elevated liver enzymes (33.3%), and arterial hypertension (31.7%). Ideal outcome decreased over time from 54% to 42%, 26%, and 8% at 10-, 15-, 20-, and 25-y follow-up, respectively. Reduced drug adherence was noted in 24.8% of patients and associated with a significantly higher prevalence of donor-specific antibodies class II ($P=0.015$), elevated transaminases ($P=0.010$), and chronic rejection ($P<0.001$). Also, 15% of patients had a psychiatric disease, mainly depression. **Conclusions.** The morbidity of young adults who underwent liver transplantation as children was high and increased over time. The majority developed complications from immunosuppression or chronic graft dysfunction. More than 1 in 7 patients had a psychiatric disease and 1 in 4 was not perfectly drug adherent. Therefore, immunosuppressive treatment and psychological care should be optimized for these particularly vulnerable patients.

(*Transplantation* 2023;00: 00–00).

INTRODUCTION

With reported 20-y survival rates of 80%,^{1,2} long-term survival after pediatric liver transplantation (LT) is excellent. Therefore, the somatic and psychological well-being of pediatric LT recipients becomes more relevant in the long-term course. Despite their young age, LT recipients

frequently have complications related to long-term immunosuppressive treatment, for example, chronic kidney disease (CKD), which is prevalent in 25% to 35% of long-term pediatric LT recipients.^{3–6} Other common complications are arterial hypertension (24%–30%)^{7,8} and graft fibrosis (29%–97%).^{9–12} However, there are few studies reporting on patients >15 y after LT.^{13–15}

This study aimed to assess the health state of young adult patients after pediatric LT, considering not only their physical morbidity but also their psychosocial situation and their drug adherence.

Received 23 January 2022. Revision received 24 May 2022.

Accepted 5 July 2022.

¹ Department of Medicine, University Transplant Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

² Department of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

³ Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

⁴ Department of Visceral Transplant Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

L.K.L. and M.S. were responsible for the research design, conducting the study, analyzing the data, and writing of the article. L.F. and D.R. were involved in the preparation of the article. A.B., E.F.G., U.H., and M.L. revised the article.

The authors declare no funding or conflicts of interest.

Correspondence: Martina R. Sterneck, MD, Department of Gastroenterology and University Transplant Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. (sterneck@uke.de).

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/20/0000-00

DOI: 10.1097/TP.0000000000004556

PATIENTS AND METHODS

Study Design and Data Collection

Altogether 725 pediatric patients underwent LT at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between 1992 and 2020. The 594 patients with German residency are followed up at our center and most of them visit the clinic at least once a year for checkup investigations. Transition from pediatric to adult care takes place around the age of 18 y. In this study, patient survival of the whole pediatric cohort was analyzed. In addition, in November 2020, we conducted a cross-sectional study to assess the health status of transition patients treated in our adult outpatient clinic within the past 5 y (Figure 1). Patients were

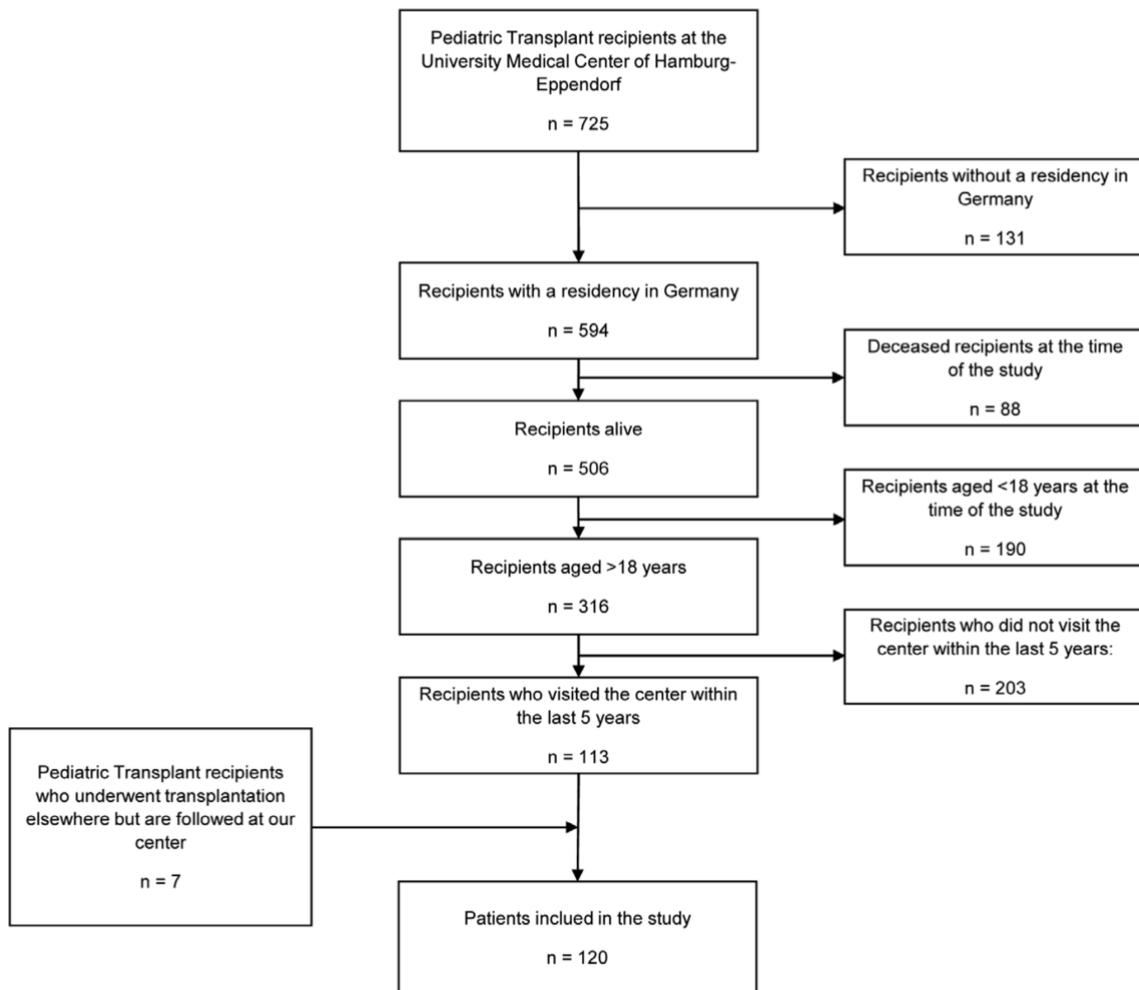


FIGURE 1. Flowchart illustrating the study population of young adult transition patients.

excluded from this analysis in case of death ($n = 88$), if they were not German residents ($n = 131$), if they were aged <18 y at the time of analysis or had not yet been transferred to adult care ($n = 190$), or if they were followed up elsewhere ($n = 203$; Figure 1). In addition, this patient cohort includes 7 patients who received their LT elsewhere but who are followed up at our center. So, this study group comprises 120 patients, which represents 16% of the pediatric LT performed at our center.

The analysis of the data was approved by the Ethics Committee of the Hamburg Medical Association (approval number WF-175/20).

Clinical Data

Data of annual follow-up visits were collected at the following time points: last visit and 10-, 15-, 20-, and 25-y after LT. Data of the annual follow-up visits included type and trough level of the immunosuppressive drugs, additional medication, number of graft rejections, and laboratory tests including alanine transaminase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT), albumin, thrombocytes, estimated glomerular filtration rates (GFRs, Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration Formula), and donor-specific HLA antibodies (DSAs). HLA-DQ and HLA-DR antibodies detected with a mean fluorescence intensity >1500 were considered clinically relevant. Also, results of abdominal ultrasound, transient elastography, and graft biopsy were collected at the last follow-up.

To evaluate drug adherence, the patient's primary transplant physician was asked for his assessment and to classify the patient as either perfectly or not perfectly adherent. In addition, the trough levels of calcineurin inhibitors (CNIs) or mammalian target of rapamycin inhibitors determined at the last 10 outpatient appointments were analyzed. Additionally, the mental and physical disability and occupational situation of patients were assessed at the last appointment by the transplant physician. Patients' diagnoses of mental illnesses were obtained from their medical records and are based on the International Classification of Diseases, Tenth Edition. The assessment was conducted according to the clinical judgment of a mental health professional, that is, either a psychologist or a psychiatrist. Also, at the last follow-up, the patients were asked to complete the 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12), which assesses health-related quality of

life (HRQL). All 12 items are used to calculate the physical health component summary (PCS) and mental health component summary (MCS). Both scores are standardized and norm-based, with a mean of 50 and a standard deviation of 10. Scores can range from 0 to 100, and scores >50 indicate a higher HRQL.

Definition of Patients With Ideal Outcome

Based on definition by Ng et al,¹⁶ patients with ideal outcome had to fulfill the following 11 criteria (Table 2):

1. Normal ALT
2. Normal GGT
3. Normal albumin
4. No chronic rejection
5. No late retransplantation
6. No CKD (GFR <90 mL/min/1.73 m²)
7. No malignancy
8. No arterial hypertension
9. No diabetes
10. No antiepileptic medication
11. No treatment with steroids

Unlike Ng et al, we decided that early retransplantation (≤90 d after primary LT) as well as elevated total bilirubin, possibly because of Gilbert's syndrome and short stature, possibly because of the underlying disease, that is, Alagille syndrome, did not preclude ideal outcome. One hundred twenty patients (100%) had sufficient data to assess ideal outcome.

TABLE 2.

Prevalence of variables precluding ideal outcome in 120 transition patients at the last follow-up

Medical variable	n	%
Abnormal ALT	40	33.3
Abnormal GGT	31	25.8
Abnormal albumin	15	12.5
Late retransplantation	28	23.3
Chronic rejection	8	6.7
Receiving steroids	23	19.2
Malignancy ^a	6	5.0
Chronic kidney disease ^b	46	38.3
Arterial hypertension	38	31.7
Diabetes	1	0.8
Antiepileptic medication	3	2.5

Normal ranges: serum albumin >34 g/L; ALT <50 IU/L (male) <35 IU/L (female); GGT <73 IU/L (male) <38 IU/L (female).

^aMost malignancies were posttransplant lymphoproliferative disease (n=5); 1 malignancy was a myelodysplastic syndrome requiring stem cell transplantation.

^bGFR <90 mL/min/1.73 m².

ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ-glutamyl transferase; GFR, glomerular filtration rate.

Statistical Analyses

A Kaplan-Meier plot and log-rank test were performed to examine the mortality after LT. Continuous variables were reported as means and standard deviation or median with minimum and maximum. Categorical variables were given as absolute and relative frequencies.

TABLE 1.

Demographic and clinical characteristics of pediatric transplant recipients who have reached adulthood (n = 120) and comparison of patients with ideal and nonideal outcome at the last follow-up

	All transition patients n = 120	Patients with ideal outcome n = 20	Patients with nonideal outcome n = 100	P
	Mean ± SD or n (%)	Mean ± SD or n (%)	Mean ± SD or n (%)	
Age at time of study (y)	26.5 ± 6.1	22.6 ± 3.1	27.3 ± 6.3	0.002 ^a
Follow-up since LT (y)	18.7 ± 6.4	15.9 ± 5.9	19.3 ± 6.3	0.027 ^a
Sex (female)	56 (46.7)	14 (70.0)	42 (42.0)	0.028 ^b
Primary LT indication				
Biliary atresia	49 (40.8)	8 (40.0)	41 (41.0)	0.418 ^c
Metabolic liver disease	18 (15.0)	4 (20.0)	14 (14.0)	
Cholestatic liver disease	11 (9.2)	3 (15.0)	8 (8.0)	
Autoimmune liver disease	12 (10.0)	1 (5.0)	11 (11.0)	
Acute liver failure	18 (15.0)	3 (15.0)	15 (15.0)	
Other	12 (10.0)	1 (5.0)	11 (11.0)	
Age at LT (y)	6.7 ± 6.2	5.8 ± 6.4	6.9 ± 6.2	0.475 ^a
No. LT				
1	87 (72.5)	19 (95.0)	68 (68.0)	0.139 ^c
2	19 (15.8)	1 (5.0)	18 (18.0)	
3	12 (10.0)	0 (0)	12 (12.0)	
4	2 (1.7)	0 (0)	2 (2.0)	
Late re-LT ^d	28 (23.3)	— ^e	27 (27.0)	
LDLT	13 (10.8)	4 (20.0)	9 (9.0)	0.228 ^c

^at test.

^bChi-square test.

^cFisher exact test.

^dPer definition >90 d after primary LT.

^ePer definition not possible in ideal survivor.

LDLT, living donor liver transplantation; LT, liver transplantation.

Fisher exact test or chi-square test was performed for comparison of dichotomous or categorical variables and the Mann-Whitney *U* test for ordinal-scaled data. Correlations between variables were tested using bivariate Pearson correlation. For 2 group comparisons of continuous variables, an independent samples *t* test was used. Reported *P* values are 2-sided and a *P* value of <0.05 was considered statistically significant. The analyses were conducted using SPSS version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Overall Survival of the Pediatric LT Recipients

For the 594 pediatric LT recipients, 5-, 10-, 15-, 20-, and 25-y patient survival rates were 85.0%, 84.7%, 84.2%, and 80.8% and 5-, 10-, 15-, 20-, and 25-y graft survival rates were 81.6%, 77.6%, 76.3%, 75.0%, and 75.0%, respectively. The 5-, 10-, 15- and 20-y survival rates of patients who underwent LT between the years 2000 and 2009 were significantly better compared with patients who underwent LT between 1992 and 1999: 92.1%, 92.1%, 90.8%, and 90.8% versus 74.2%, 72.0%, 72.0%, and 67.5%, respectively (log-rank test, $P < 0.001$). Of the 594 transplant recipients, 88 patients died. Nine of the deaths occurred ≥ 5 y after the primary LT and resulted from sepsis ($n=2$), complications of abdominal posttransplant lymphoproliferative disease ($n=1$), pulmonary artery embolism ($n=1$), sudden circulatory death ($n=1$), status epilepticus ($n=1$), cerebral complication ($n=1$), and volvulus ($n=1$). One cause of death was unknown.

Patient Characteristics

The health status was evaluated in the 120 transition patients who are followed at the adult outpatient LT clinic (Figure 1). Characteristics of these patients are given in Table 1. The patients had received an LT at a median age of 4 y (mean = 6.7 y) and their median age at the time of the study was 25 y (range, 18–44 y). Approximately a quarter of the patients ($n=33$; 27.5%) received ≥ 2 LTs. Only 5

patients (4.2%) underwent early retransplantation within 90 d after primary LT. Late retransplantations occurred in 28 patients (23.3%) and were mainly because of chronic rejection ($n=21$). Less frequent reasons were chronic transplant failure of unknown cause ($n=3$), recurrence of the underlying liver disease ($n=2$), severe acute rejection ($n=1$), and hepatic artery thrombosis ($n=1$). The mean age of the patients at late retransplantation was 13.1 y and occurred 6.3 y after the primary transplantation.

Three patients (2.5%) received a simultaneous liver-kidney transplantation. One patient received an allogeneic stem cell transplantation because of a myelodysplastic syndrome 15 y and again 24 y after LT. Median follow-up was 19 y (range, 1–38 y) after LT.

Patients With Ideal Outcome

In 120 transition patients, ideal outcome at the last follow-up examination was determined at a median of 19 y post-LT. At that time, 20 patients (16.7%) had an ideal outcome. These patients had a significantly shorter follow-up ($P=0.027$), were significantly younger at the time of the study ($P=0.002$), and were more often female ($P=0.028$; Table 1). CKD (38.3%), elevated ALT (33.3%), and arterial hypertension (31.7%) were the most common reasons for patients not to qualify as a patient with ideal outcome (Table 2). Uncommon reasons were diabetes (0.8%), the need to take antiepileptic medication (2.5%), and malignancies (5.0%; Table 2). One patient had myelodysplastic syndrome and required stem cell transplantation; the other malignancies ($n=5$) were posttransplant lymphoproliferative diseases. None of the patients developed other malignancies.

Longitudinal Analysis of Patients With Ideal Outcome at the 10-, 15-, 20-, and 25-y Annual Follow-up

The prevalence of patients with an ideal outcome in the different annual follow-ups is demonstrated in Figure 2. Ideal outcome decreased over time from 54% to 42%, 26%, and 8% at follow-up at 10, 15, 20, and 25

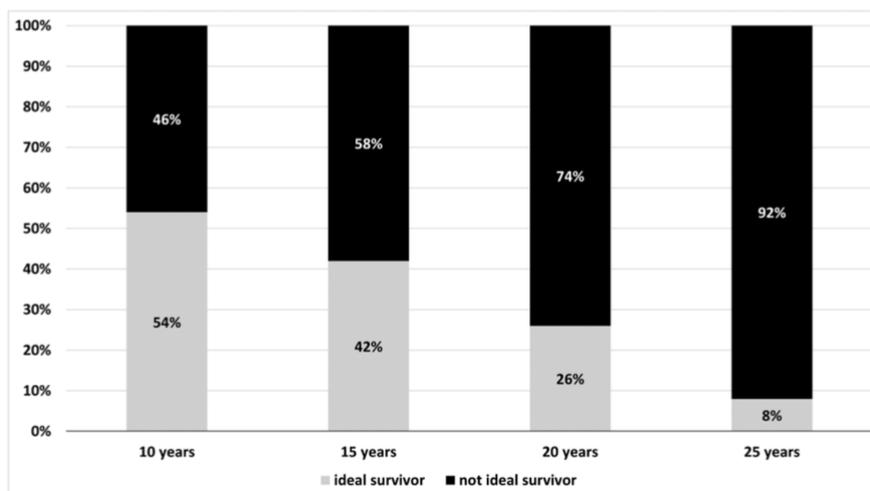


FIGURE 2. Prevalence of patients with ideal outcome at 10-y ($n=89$), 15-y ($n=88$), 20-y ($n=57$), and 25-y follow-up ($n=26$).

TABLE 3.
Prevalence of comorbidities and immunosuppressive medication at the last follow-up (n = 120)

Comorbidity at last follow-up	n	%
Diabetes	1	0.8
Arterial hypertension	38	31.7
Total cholesterol >200 mg/dL	12	10.0
Low HDL ^a	24	20.0
Statin medication	3	2.5
Underweight (BMI <18.5 kg/m ²)	11	9.2
Overweight (BMI 25–30 kg/m ²)	24	20.0
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	6	5.0
Stages of chronic kidney disease		
No renal failure or stage 1	74	61.7
Stage 2	26	21.7
Stage 3	16	13.3
Stage 4	4	3.3
Stage 5	1	0.8
Immunosuppression		
Monotherapy	66	55.0
Dual therapy	45	37.5
Triple therapy	8	6.7
No immunosuppression	1	0.8
	Mean (SD)	
No. of daily medications	3.7 ± 1.8	
No. of tablets taken daily	5.3 ± 3.1	

^aFemale: <50 mg/dL, male: <40 mg/dL.
BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein.

y, respectively. At the time of the 10-y annual follow-up, the patients mean age was 15.3 y. The main reasons not to qualify as a patient with an ideal outcome at that time were the need for antihypertensive medication (13%), late retransplantation (19%), steroids (14%), and CKD (9%).

Ideal outcome continuously declined over time, reaching the lowest point, with 8% at the 25-y follow-up. At that time, the patient's mean age was 29.9 y and the main reasons for not having an ideal outcome were the need for antihypertensive medication (62%), late retransplantation (31%), CKD (62%), and abnormal GGT (42%). Across all time points, CKD and arterial hypertension were among the main reasons for exclusion of ideal outcome.

Immunosuppressive Therapy and Comorbidities

At the last follow-up, most patients (55%) received a mono-immunosuppression (Table 3), which in most cases consisted of cyclosporine A (CSA; 37.9%) or tacrolimus (56.0%). Tacrolimus was given to most patients (75.7%) as a once-daily formulation. Tacrolimus target levels between 3.5 and 4.5 ng/mL or 4.5 and 5.5 ng/mL and CSA target levels between 40 and 70 ng/mL or 70 and 100 ng/mL were considered very low dose or low-dose CNI levels, respectively. Altogether, 97% of the patients (n=34) receiving CSA and 78.1% of those (n=57) receiving tacrolimus had a very low or low CNI target level.

Clinical data collected at the last follow-up are given in Table 3. In addition, complications were compared between patients with a follow-up of >20 and <20 y.

Patients with a follow-up of >20 y suffered significantly more often from arterial hypertension than patients with a shorter follow-up ($P=0.007$). Most notably, the GFR of patients with a longer follow-up was significantly lower ($P=0.001$). This difference is clinically relevant, as the mean GFR of patients with ≥20-y follow-up was 85 mL/min/1.73 m², indicating, by definition, CKD stage 2. GFR did not correlate significantly with a specific immunosuppression regimen ($P=0.431$), but it did correlate with a multidrug immunosuppressive regimen ($r=0.182$; $P=0.046$).

Graft Function

At the last follow-up, 53.3% of the patients (n=64) had a perfect graft function based on normal GGT, ALT, normal liver parenchyma on ultrasound, normal transient elastography, and absence of chronic rejection and fibrosis in the last histology performed. An elevated ALT was found to be a marker for graft dysfunction. Patients with elevated ALT levels were significantly more likely to have fibrosis in their liver histology ($P=0.033$), fibrosis on ultrasound ($P=0.031$), and class II DSAs ($P=0.003$). Notably, signs of graft dysfunction, like chronic rejection, DSA class II, and elevation of ALT and GGT, were significantly more prevalent in less-adherent patients compared with perfectly adherent patients (Table 4).

Drug Adherence

In 105 cases, the transplant physicians were able to assess their patient's drug adherence. Of these patients, 75.2% were classified as perfectly drug adherent (Table 4). Compared with imperfectly adherent patients, perfectly adherent patients were significantly older at the time of the study ($P=0.003$) and at the time of LT ($P=0.001$). Beyond that, there were no differences between the characteristics of the 2 groups.

In addition to the doctors' assessments, objective data on drug adherence were evaluated by examining trough levels of the CNI or mammalian target of rapamycin inhibitor during the last 10 outpatient visits (n=107). Overall, 46 patients (43%) were found to have drug levels below the detection limit in at least of the last 10 appointments, a drug level below the detection limit. Most patients (87%) had at least 1 measurement below their individual target level. Patients imperfectly adherent according to their doctors' assessment (24.8%) were found to have significantly more drug trough levels below their individual target ($P=0.004$) and below the detection limit ($P=0.026$). Also, DSA class II with a mean fluorescence intensity of >1500 ($P=0.015$), elevated transaminases ($P=0.010$), and chronic rejection ($P<0.001$) were found significantly more often in not perfectly adherent as compared with perfectly adherent patients (Table 4).

Patients' Psychosocial Situation

HRQL was evaluated in a subgroup of 63 patients using the SF-12. To minimize selection bias, patient characteristics such as sex, age at LT, and last follow-up were compared between patients who completed the SF-12 questionnaire and those who did not. No statistical differences were found. The mean PCS was within the norm,

TABLE 4.
Graft function of perfectly adherent vs not perfectly adherent LT patients, at last follow-up

	All transition cases n = 120 ^a	Patients with available adherence assessment n = 105		P ^b
		Perfectly adherent (n = 79)	Not perfectly adherent (n = 26)	
Fibrosis in graft biopsy ^c (n = 81)	12 (14.8%)	5 (10.9%)	6 (26.1%)	0.085 ^d
Fibrosis on ultrasound ^e (n = 120)	13 (10.8%)	8 (10.1%)	2 (7.7%)	0.395 ^f
Fibrosis on transient elastography ^g (n = 74)	9 (12.2%)	6 (11.5%)	3 (20.0%)	0.407 ^f
DSA class II ^h (n = 97)	49 (50.5%)	29 (43.3%)	14 (77.8%)	0.015 ⁱ
GGT elevation (n = 120)	31 (25.8%)	13 (16.5%)	12 (46.2%)	0.008 ^f
ALT elevation (n = 120)	40 (33.3%)	17 (21.5%)	13 (50.0%)	0.010 ^f
Thrombocytopenia (n = 120)	40 (33.3%)	23 (29.1%)	11 (42.3%)	0.234 ^j
Chronic rejection (n = 120)	8 (6.7%)	1 (1.3%)	6 (23.1%)	0.001 ⁱ
Acute rejection (n = 120)	32 (26.7%)	19 (24.1%)	9 (34.6%)	0.314 ⁱ
Late acute rejection ^k (n = 117)	23 (19.7%)	14 (17.7%)	6 (25.0%)	0.556 ^f
Late retransplantation (n = 120)	28 (23.3%)	16 (20.3%)	9 (34.6%)	0.136 ⁱ

Normal ranges: ALT <50 IU/L (male) <35 IU/L (female); GGT <73 IU/L (male) <38 IU/L (female); thrombocytes >150000/μL.

^aData were not available for all items in the 120 cases studied; sample sizes are presented for each parameter.

^bP values compare perfectly adherent with nonperfectly adherent patients.

^cFibrosis was defined as stage >2 on the Metavir score system; biopsies were performed after a mean time of 13.2 ± 17.4 y after the last LT.

^dMann-Whitney U test.

^eFibrosis was assumed on ultrasound in case of parenchymal damage.

^fFisher exact test.

^gFibrosis was defined as ≥12 kPa; elastographies were performed after a mean time of 16.7 ± 17.3 y after the last LT.

^hPositive DSA was defined as MFI >1500.

ⁱChi-square test.

^jt test.

^kOccurred >6 mo after LT.

ALT, alanine aminotransferase; DSA, donor-specific antibody; GGT, γ-glutamyl transferase; LT, liver transplantation; MFI, mean fluorescence intensity.

and the mean MCS was slightly reduced (50.4 ± 9.2 and 47.6 ± 10.8, respectively).

A minority of the patients had a physical (5.0%) or mental (4.2%) disability. More than half of the patients (60.0%) were employed in a full-time job, went to school, or went to university, whereas 19.2% had a part-time job and 12.5% were unemployed and 8.3% had missing information about their occupational situation. Seventeen patients (14.2%) had children and 3 women (2.5%) were pregnant with their first child at the time of the last follow-up.

Among all patients, 18 patients (15%) had a psychiatric disease, predominantly depression (10.8%). Three patients had an addiction (opiate addiction; cannabis and alcohol addiction; cocaine and gambling addiction), 1 patient had an attention-deficit/hyperactivity disorder and Asperger's syndrome, and 1 patient had posttraumatic stress disorder.

DISCUSSION

This is the first study investigating the health status and psychosocial situation of pediatric LT recipients after

reaching adulthood with a long-term follow-up of >19 y. The 20-y survival rate of patients who received their LT between 2000 and 2009 was excellent being 90.8%. For patients undergoing LT before that time, survival was significantly lower being 67.5%. This is in line with Kasahara et al,¹ who identified the transplant era as a significant predictor of survival after pediatric LT. In our study, most deaths occurred perioperatively (94%), and only very few patients died >5 y after LT. Therefore, the initial months and years remain the crucial period for survival. Thus, given the well-maintained long-term survival rate, the focus of interest is nowadays shifting from patient mortality toward analysis of the long-term health status and quality of life of LT recipients.¹⁷

To summarize physical morbidity of the patients, we identified patients with ideal outcome based on the modified criteria of Ng et al.¹⁶ Patients with ideal outcome had perfect graft function and had not developed complications from the immunosuppressive medication. After a median follow-up of 19 y, only 16.7% of the patients had an ideal outcome. This is less than we had expected and is cause for concern. In the complementary longitudinal analysis

ideal outcome steadily decreased over time, with the 10-, 15-, 20-, and 25-y ideal outcome prevalence consistently decreasing from 54% to 42%, 26%, and 8%, respectively. Our results compare favorably with Ng et al.¹⁶ In their study, only 32% of the 167 pediatric 10-y LT patients were considered to have an ideal outcome. Apart from the much longer follow-up in our study, it should be noted that we modified Ng score for ideal survival by excluding total bilirubin elevations, early retransplantation, and short stature. Hence, the studies should be compared with care. Both Ng's and our study are subject to survivorship bias.

After a median follow-up of 19 y, more than half of our patients (53.3%) had a perfect graft function, that is, normal liver function tests and no signs of fibrosis or chronic rejection on graft biopsy, ultrasound, or transient elastography. Previous studies showed that graft dysfunction is associated with nonadherence,¹⁸ which is known to be a common problem in pediatric patients reaching adulthood.^{19,20} It remains questionable whether nonadherence during puberty is aggravated by the transition process from pediatric to adult care. A meta-analysis found that the prevalence of nonadherence was up to twice as high in adolescents compared with pediatric patients.²¹ Here, the majority of patients (75.2%) were considered adherent by their physicians, but impaired drug adherence strongly correlated with graft dysfunction, GGT and ALT elevation, chronic rejection, and prevalence of DSA class II.

Also, 23.3% of the patients had undergone late retransplantation. This is in line with retransplantation rates of 9% to 29% in pediatric LT patients reported elsewhere.²²

One advantage of our study is that we were able to assess many liver biopsies because all patients received a protocol biopsy at the age of 18 y, whereas thereafter, only clinically indicated biopsies were done. With 15% fibrosis in the graft biopsies after an average follow-up of 13 y after the last LT, fibrosis in our patients was much less common than in other studies, which found a prevalence of 29% to 97% 10 y after pediatric LT.⁹⁻¹² Previous studies showed that graft fibrosis is associated with the presence of DSA.^{10,23,24} At the end of follow-up, we found a 51% prevalence of DSA class II, with a significantly higher prevalence in the patient group rated as not perfectly adherent as compared with adherent patients (77.8% versus 43.3%). Whether graft fibrosis in the cases with high DSA class II is indeed because of ongoing chronic rejection, as suggested previously by our group and others,^{24,25} needs to be further investigated in the future.

CKD is a common and serious long-term complication not only after adult²⁶ but also after pediatric LT.^{3,5,27} In this study, 38% of all patients had a CKD stage ≥ 2 after a median follow-up of 19 y and CKD was the most common cause precluding ideal outcome at the end of follow-up. When comparing patients with a follow-up of >20 and <20 y, GFR was significantly lower in patients with >20 y of follow-up. In agreement with our data, Martinelli et al reported that 35% of the 20-y survivors after pediatric LT had CKD stage ≥ 2 .² Other studies on pediatric patients, ≤ 15 y after LT, also found a CKD prevalence of 25% (GFR <60 mL/min/1.73 m²)^{4,6} to 32% (GFR <70 mL/min/1.73 m²).³ This is in line with studies suggesting that renal function steadily decreases after LT.^{6,28} The high rate of renal insufficiency is of particular concern when it is assumed that the GFR will continue to decline as patients age.

Therefore, nephroprotective strategies need to be implemented early.

These strategies usually involve an immunosuppressive regimen with low-dose CNI, often in conjunction with an antiproliferative drug. Indeed, Lee et al²⁹ could show that pediatric patients on low doses of CNI and mycophenolate mofetil had a preserved renal function 10 y post-LT. In the present study, 44.2% of patients were on a dual or triple immunosuppressive regimen with a low or very low CNI target trough level. In addition, 51.6% of our patients were on a CNI monotherapy, with the majority aiming at very low, or low target levels, even without a second medication. So, at the last follow-up, most patients in our study were on a nephroprotective, CNI-sparing immunosuppressive regimen.

Like in adult patients, arterial hypertension is common in pediatric LT recipients. Here, as many as one-third of patients (31.7%) were found to have arterial hypertension at the last follow-up. This is consistent with other studies of pediatric LT patients that have found a prevalence of 24% to 30% after a median follow-up of 3 to 12 y.^{7,8,27,30} In contrast, diabetes was rare in our patient population ($n = 1$; 0.8%), although 19% of our patients were on steroids. This is in accordance with previous studies on 10-y pediatric LT survivors, which also found a diabetes prevalence of 0% to 1%.^{16,29} However, a study that investigated impaired fasting glucose levels described a prevalence of 13% to 14%.⁷ This may indicate that the prevalence of diabetes will also increase over time.

Information on the psychosocial situation of this patient group is sparse but nevertheless of high importance. In our study, the mean PCS was within the norm for the general population, whereas the mean MCS was slightly reduced. These results are consistent with a previous study of our group that investigated the psychosocial situation of pediatric LT recipients during the coronavirus disease 2019 pandemic. We found that our patients had only little psychosocial distress. In contrast to our results, other studies described a significantly lower HRQL in LT recipients compared with the norm.^{31,32} However, a systematic review did not demonstrate conclusive results regarding differences in the HRQL of LT recipients compared with the general population.³³

The occupational status of patients is important as more and more LT recipients reach working age. Other studies reported inconclusive data on the educational outcome of pediatric LT recipients. One North American and a European study consistently stated that approximately one-quarter of patients had to repeat a grade in school.^{16,31} However, in a Korean study with 44 patients, no patient had to repeat a school year.²⁹ Although we were not able to examine the educational and professional career of our patients in detail, we found 80% of the patients to be employed or in education at university.

Based on the results of our study, it was not possible to investigate the influence of the transition process on the patients' outcome. Other potential limitations of this study relate to the retrospective design of the analysis, which may be particularly susceptible to survival bias. In addition, we analyzed only the specific subgroup of our pediatric LT recipients who have reached adulthood and are followed in our adult outpatient clinic. Overall, this study comprises only 16% of the patients who underwent

LT as a child at our center in the period between 1992 and 2000 (Figure 1). This aspect makes our study susceptible to selection bias. It is conceivable that patients with fewer medical problems are only followed by their local doctors and do not attend our or another transplant center for follow-up. In contrast, it is also possible that patients not presenting for checkups are less adherent and less healthy.

Nonetheless, this group of patients represents an increasing proportion of patients in our adult outpatient clinic. Therefore, this study has important implications for post-LT care of pediatric patients after reaching adulthood. The results of this analysis reveal that the majority of these young, long-term LT recipients develop renal and metabolic diseases secondary to long-term immunosuppression as well as increasing graft dysfunction. So, these patients are not at all as healthy as age-matched controls. This must be considered when non-life-threatening metabolic diseases, otherwise treated with strict dietary regimens, are discussed as an indication for LT. Most important, immunosuppressive treatment and psychological care need to be optimized in this particularly vulnerable group of patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Eik Vettorazzi (MSc, Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf) for his advice on the statistical analysis and Mareike Krull, a transplant nurse and office administrator at the University Transplant Center, for her support in collecting patient data.

REFERENCES

- Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, et al; Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant.* 2013;13:1830–1839.
- Martinelli J, Habes D, Majed L, et al. Long-term outcome of liver transplantation in childhood: a study of 20-year survivors. *Am J Transplant.* 2018;18:1680–1689.
- Campbell KM, Yazigi N, Ryckman FC, et al. High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after pediatric liver transplantation. *J Pediatr.* 2006;148:475–480.
- Harambat J, Ranchin B, Dubourg L, et al. Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation.* 2008;86:1028–1034.
- Venick RS, Farmer DG, Soto JR, et al. One thousand pediatric liver transplants during thirty years: lessons learned. *J Am Coll Surg.* 2018;226:355–366.
- Kivelä JM, Räisänen-Sokolowski A, Pakarinen MP, et al. Long-term renal function in children after liver transplantation. *Transplantation.* 2011;91:115–120.
- Kosola S, Lampela H, Makisalo H, et al. Metabolic syndrome after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:1185–1192.
- McLin VA, Anand R, Daniels SR, et al. Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:183–190.
- Rhu J, Ha SY, Lee S, et al. Risk factors of silent allograft fibrosis 10 years post-pediatric liver transplantation. *Sci Rep.* 2020;10:1833.
- Scheenstra R, Peeters PM, Verkade HJ, et al. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology.* 2009;49:880–886.
- Ekong UD, Melin-Aldana H, Seshadri R, et al. Graft histology characteristics in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:1582–1587.
- Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, et al. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology.* 2006;43:1109–1117.
- de la Fuente S, Citores MJ, Baños I, et al. Long-term survivors after pediatric liver transplantation are at increased risk for development of cardiovascular disease events: analysis of 30 cases. *Transplant Proc.* 2014;46:3111–3113.
- Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, et al. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1486–1495.
- Nakanishi C, Miyagi S, Tokodai K, et al. Pediatric living-donor liver transplant recipients without transition after reaching adulthood. *Ann Transplant.* 2019;24:18–24.
- Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr.* 2012;160:820–826.e3.
- Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2017;23:361–374.
- Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, et al. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2006;10:304–310.
- Fredericks EM, Magee JC, Opiari-Arriaga L, et al. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008;12:289–299.
- Fredericks EM, Lopez MJ, Magee JC, et al. Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:1974–1983.
- Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation.* 2009;88:736–746.
- Dreyzin A, Lunz J, Venkat V, et al. Long-term outcomes and predictors in pediatric liver retransplantation. *Pediatr Transplant.* 2015;19:866–874.
- Tokodai K, Miyagi S, Nakanishi C, et al. Association of post-transplant donor-specific HLA antibody with liver graft fibrosis during long-term follow-up after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22:e13169.
- Sultani B, Marget M, Briem-Richter A, et al. Presence of donor specific HLA class 2 antibodies (DSA class 2) is associated with development of graft fibrosis more than 10 years after liver transplantation—a retrospective single center study. *Clin Transplant.* 2021;35:e14336.
- O’Leary JG, Kaneku H, Demetris AJ, et al. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl.* 2014;20:218–227.
- O’Riordan A, Wong V, McCormick PA, et al. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2630–2636.
- Avitzur Y, De Luca E, Cantos M, et al. Health status ten years after pediatric liver transplantation—looking beyond the graft. *Transplantation.* 2004;78:566–573.
- Mention K, Lahoche-Manucci A, Bonneville M, et al. Renal function outcome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9:201–207.
- Lee S, Kim JM, Choi GS, et al. Sustained linear growth and preserved renal function in 10-year survivors of pediatric liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28:835–840.
- Bayrakci US, Baskin E, Ozcay F, et al. Abnormal circadian blood pressure regulation in liver transplanted children. *Pediatr Transplant.* 2012;16:160–164.
- Kosola S, Lampela H, Lauronen J, et al. General health, health-related quality of life and sexual health after pediatric liver transplantation: a nationwide study. *Am J Transplant.* 2012;12:420–427.
- Konidis SV, Hrycko A, Nightingale S, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of paediatric liver transplantation. *Paediatr Child Health.* 2015;20:189–194.
- Yang LS, Shan LL, Saxena A, et al. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int.* 2014;34:1298–1313.

1.2. Publikation 2: Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic

Received: 23 April 2021 | Revised: 13 July 2021 | Accepted: 4 August 2021

DOI: 10.1111/petr.14121

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic

Sylvia Kröncke¹  | Louisa Katharina Lund² | Angela Buchholz¹  | Melanie Lang² | Andrea Briem-Richter³  | Enke Freya Grabhorn³  | Martina Sterneck²

¹Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Department of Gastroenterology, University Transplant Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³Department of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Correspondence

Martina Sterneck, Department of Gastroenterology, University Transplant Center, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany.
Email: sterneck@uke.de

Abstract

Background: Young adults who underwent liver transplantation in childhood (YALTs) are highly vulnerable to non-adherent behavior and psychosocial problems. During the COVID-19 pandemic, special efforts may be necessary to maintain contact with these patients and offer support. This can be achieved through the use of telemedicine. The study's objective was to assess adherence and the psychosocial situation of YALTs during the COVID-19 pandemic in Germany and to evaluate the utilization of video consultations.

Methods: In May 2020, a questionnaire was sent to YALTs treated at the Hamburg University Transplant Center, accompanied by the offer of video appointments with the attending physician. The questionnaire included the Generalized Anxiety Disorder Scale 7, the Patient Health Questionnaire 2, and questions compiled by the authors.

Results: Of 98 YALTs, 12% used the video consultation, while 65% had an in-person appointment. The 56 patients who completed the questionnaire did not report reduced medication adherence during the pandemic, but 40% missed follow-up visits with their primary care physician or check-up laboratory tests. About 70% of YALTs were afraid to visit their physician and the transplant center, and 34% were afraid of a SARS-CoV-2 infection. Mental health and well-being were unimpaired.

Conclusions: During the COVID-19 pandemic, YALTs in our study did not show an increased need for psychosocial support, but a majority were afraid to attend medical appointments, and 40% reported lower appointment adherence. Acceptance of video consultations was lower than expected. The reasons for this need to be further investigated in order to optimize care.

KEYWORDS

adherence, adolescents, COVID-19, liver transplantation, psychosocial, video consultation

Abbreviations: GAD7, Generalized Anxiety Disorder Scale 7; LDT, living donor transplantation; LT, liver transplantation; PHQ2, Patient Health Questionnaire 2; YALTs, Young adults who underwent liver transplantation in childhood.

Kröncke and Lund contributed equally to the study.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Pediatric Transplantation* published by Wiley Periodicals LLC.

Pediatric Transplantation. 2021;00:e14121.
<https://doi.org/10.1111/petr.14121>

wileyonlinelibrary.com/journal/petr | 1 of 10

1 | INTRODUCTION

Young adults who underwent liver transplantation in childhood (YALTs) are regarded as a highly vulnerable group of patients, especially after their transition from pediatric to adult care.^{1,2} There is an increased risk of losing these patients from follow-up care, since YALTs have the highest non-adherence rates of all age groups regarding immunosuppressive medication and post-transplant care.^{3–6} Due to the far-reaching impact of non-adherence on the clinical outcome of LT recipients, that is, increased risk of rejection episodes, graft loss, and mortality, improving adherence is a major concern.⁷ In addition to medication and appointment non-adherence, attention should also be paid to increased consumption of alcohol, tobacco, or other addictive drugs.⁸ Furthermore, chronically ill patients advancing to adulthood have a high risk of developing psychosocial problems, especially with regard to their social relationships and occupational situation.^{9,10} Accordingly, the prevalence of mental health problems such as anxiety and depression is found to be higher in young adult transplant recipients than in the general adolescent population.¹¹ The COVID-19 pandemic and its impact on patients' lives can be expected to exacerbate the risks mentioned above. In particular, the restrictions and uncertainties patients face can lead to deterioration of mental health.¹² The impact on adherence is unclear. Although beneficial effects on medication adherence are conceivable due to increased time at home and a more regular daily routine during the pandemic, there is more concern of increased non-adherence, for example, due to impaired mental health or less contact with the transplant center. Especially appointment adherence could be a problem during the pandemic. Thus, special efforts may be necessary to maintain contact with these patients to ensure continuity of care and to offer medical and psychological support.

In Germany, the pandemic first led to severe restrictions on daily life in mid-March 2020. Mandatory measures included shutting down public life, minimizing contact with people from other households, physical distancing, and wearing face masks. Schools and universities were required to switch to home schooling, and employers were encouraged to offer home office where possible. The most severe restrictions were gradually lifted starting in mid-May, but some remained throughout the summer. Severity and handling of the pandemic were the main daily topic in the mass media, especially during the first months.

In this situation, telemedicine applications may be particularly helpful.^{13–16} Since previous studies have shown that younger age is associated with a better acceptance of telemedicine,^{14,16} we assumed that YALTs would benefit from video appointments with their physicians to avoid less-frequent follow-ups and non-adherent behavior during the COVID-19 pandemic. Video consultations offer a resource-saving opportunity to establish regular medical care even over long distances but have not been part of routine care in Germany before the COVID-19 pandemic.

Therefore, the objective of this study was to assess YALTs' medication and appointment adherence and their psychosocial situation

during the COVID-19 pandemic and to evaluate the preference for and utilization of video consultations.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patient population and procedure

Young adults who underwent liver transplantation in childhood who were transferred to adult care at the age of 18 are treated in a specialized transition program in the liver transplant outpatient clinic of the Hamburg-Eppendorf University Transplant Center. These patients visit the transplant center at least once a year. Each consultation is usually performed by the same physician, so that patients have a reliable contact person. In May 2020, toward the end of the first wave of the COVID-19 pandemic in Germany, a letter was sent by mail to these patients inviting them to video consultations with their attending physician via a newly established telemedicine tool. An appointment for an in-person visit at the outpatient clinic was offered as an alternative or in addition. Furthermore, patients were asked to complete an attached questionnaire to assess their situation during the COVID-19 pandemic (for detailed information, the questionnaire is provided as supplementary material). As telemedicine tool, the commercially available application CLICKDOC was used, which allows a video contact between the physician and the patient via computer, tablet, or smartphone. In order to get an appointment for a video consultation, patients had to fill out and return multiple forms to comply with the general data protection regulations of the European Union.

The analysis of the data in the context of this study was approved by the local ethics committee (No. WF-005/20).

2.2 | Measures

The patient questionnaire was compiled by the authors (see supplementary material). The following topics were included in the questionnaire: (i) preferences regarding contact with the transplant center, (ii) self-assessment of adherence and health behavior, (iii) sources of information on the subject of COVID-19, and (iv) psychosocial situation. To assess the latter, patients were asked to rate a list of statements about anxiety and psychosocial as well as occupational changes during the pandemic. They also had to rate their mental and somatic well-being. In addition, the Generalized Anxiety Disorder Scale 7 (GAD7)¹⁷ and the Patient Health Questionnaire 2 (PHQ2)¹⁸ were included as screening tools to measure current levels of anxiety and depression. Different response formats were used. Most questions had to be answered on a 4-point Likert scale (yes, very much—not at all) or on a dichotomous scale (yes or no). Mental and somatic well-being were to be rated on a scale from 1 to 10 for the current situation during the COVID-19 pandemic in 2020 and

retrospectively for the previous year 2019, with 1 representing the worst and 10 the best well-being. It was specified that questions about the COVID-19 pandemic referred to the period since March 16, when severe restrictions were imposed. For some questions, patients were asked to refer to the previous month. Regarding contact preferences and sources of information, multiple answers were possible.

In addition to the self-assessment of the patients' adherence, the attending physicians were asked to categorize the patients' adherence to medication and to appointments into three categories: "non-adherent," "mostly adherent," and "adherent." The assessment was based on the physicians' recollections and/or patient records, and it did not differentiate between the period before and during the COVID-19 pandemic.

2.3 | Statistical analyses

Statements on a 4-point Likert scale were analyzed descriptively by collapsing the response formats "yes, very much" and "rather yes" and "rather not" and "not at all," respectively, into two categories "yes" and "no."

Continuous variables were described as means and standard deviations or median with minimum and maximum. Categorical data are given as absolute and relative frequencies. Fisher's exact test or Chi-square test was performed for comparison of dichotomous or categorical variables, and Mann-Whitney *U* test for ordinal-scaled data. Spearman's rank correlation coefficient (ρ) was calculated to analyze the relationship between ordinal-scaled variables. For two group comparisons of continuous variables, independent samples *t* test and paired samples *t* test were used. Two-sided tests were calculated. The statistical analysis was performed with SPSS version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 | RESULTS

3.1 | Patient characteristics

Characteristics of the 98 YALTs who are treated in our adult outpatient transplant clinic after transition from the pediatric clinic are given in Table 1. At the time patients were contacted, their median age was 24 (range: 18–36) years. All patients were long-term LT recipients, who had been transplanted at least 4 years ago (median time since LT: 19 years). Patients came from all over Germany, and 38 patients (39%) lived more than 200 km away from our transplant center.

The questionnaire was filled out by 56 (57%) patients (questionnaire responders, Table 1). To estimate a possible selection bias, we investigated whether questionnaire responders differed systematically from questionnaire non-responders by comparing both groups. The comparison revealed no significant differences, except that questionnaire responders lived closer to the transplant center ($t = 2.3, p = .03$).

3.2 | Video consultation and contact preferences

Of the 56 patients who completed the questionnaire, 16.1% ($n = 9$) replied that they wanted to have a video consultation, while 48.2% ($n = 27$) preferred an in-person appointment. In addition, 35.7% ($n = 20$) of the patients chose to be contacted via telephone and 12.5% ($n = 7$) via e-mail.

These preferences stated in the questionnaire are in accordance with the appointments in the outpatient clinic that actually took place during 2020. Overall, 76 (77.6%) of the 98 patients who received a letter had a consultation with their physician at the transplant center in the year 2020, either via in-person contact or via video. A total of 12 (12.2%) patients used the video consultation, 9 of them in addition to in-person visits and 3 patients as the only way of contact. The majority of patients ($n = 64$) chose solely an in-person appointment (Table 1). A comparison between patients with video consultation versus those with only in-person contact revealed that patients using the telemedicine tool lived significantly further away from the clinic ($t = -2.6, p = .01$) and more of them had experienced at least one late rejection episode ($\chi^2 = 5.1, p = .04$).

3.3 | Adherence and health behavior during the COVID-19 pandemic

The attending physicians were able to assess medication and appointment adherence in 83 and 77 of the 98 patients, respectively. In total, 72% were considered as medication adherent and 78% as appointment adherent. Of the questionnaire responders, most were rated as adherent to intake of medications (74%) and keeping appointments (81%), opposed to about 10% being rated as medication and appointment non-adherent (Figure 1A and B). Also, the majority of the patients who did not respond to the questionnaire were rated as medication (69%) and appointment (73%) adherent (Figure 1A and B). Overall, there was no significant difference between the group of patients answering to the questionnaire and those who did not, neither regarding medication ($U = 813.0, Z = -.4, p = .7$) nor appointment ($U = 645.5, Z = -.9, p = .4$) adherence.

Also, there were no statistically significant differences with regard to adherence between patients who did not present for an appointment in 2020 and those who did (medication adherence: $n = 12$ vs. $n = 71, U = 423.5, Z = -.04, p = .97$; appointment adherence: $n = 7$ vs. $n = 70, U = 185.5, Z = -1.5, p = .15$).

By self-assessment in the questionnaire, 21 of 53 patients (39.6%) stated that they had missed follow-up appointments with their primary care physician or check-up laboratory tests during the COVID-19 pandemic. On the other hand, patients reported good medication adherence during the pandemic, with 88% having missed no dose of their immunosuppressive drugs within the previous month (Figure 2). Regarding individual changes, only 3 (6%) patients had missed more doses of their immunosuppressive drugs within the previous month than usual, while 9 (18%) patients had missed less doses and thus showed better adherence than usual. None of the patients had considered discontinuing their immunosuppressive drugs.

TABLE 1 Patient characteristics

	Total sample n = 98	Questionnaire responders n = 56	Video consultation n = 12	Only in-person consultation n = 64
	n or median (range or %)	n or median (range or %)	n or median (range or %)	n or median (range or %)
Age at time of study	24.0 (18–36)	23.0 (18–36)	25.5 (19–30)	23.5 (18–36)
Time since LT (years)	19.0 (4–28)	19.0 (5–28)	17.0 (5–26)	19.0 (6–28)
Sex: female	45 (45.9%)	26 (46.4%)	5 (41.7%)	31 (48.4%)
Age at LT (days/years)	2.4 y (12 d–18 y)	2.9 y (12 d–18 y)	10.0 y (73 d–15 y)	2.3 y (12 d–18 y)
Primary LT indication				
Biliary atresia	43 (43.9%)	24 (42.9%)	2 (16.7%)	32 (50.0%)
Metabolic liver disease	15 (15.3%)	9 (16.1%)	2 (16.7%)	9 (14.1%)
Cholestatic liver disease	12 (12.2%)	7 (12.5%)	1 (8.3%)	6 (9.4%)
Autoimmune liver disease	8 (8.2%)	6 (10.7%)	3 (25.0%)	5 (7.8%)
Acute liver failure	11 (11.2%)	5 (8.9%)	3 (25.0%)	5 (7.8%)
Other	9 (9.2%)	5 (8.9%)	1 (8.3%)	7 (10.9%)
LDT	45 (45.9%)	21 (37.5%)	4 (33.3%)	29 (45.4%)
Retransplantation	24 (24.5%)	11 (19.6%)	4 (33.3%)	16 (25.0%)
Late acute rejection (≥6 months after LT)	n = 89 23 (25.8%)	n = 51 12 (23.5%)	n = 9 5 (55.6%)	n = 63 13 (20.6%)
Immunosuppression				
Monotherapy	57 (58.2%)	30 (53.6%)	7 (58.3%)	37 (57.8%)
Dual therapy	36 (36.7%)	23 (41.1%)	3 (25.0%)	25 (39.1%)
Triple therapy	5 (5.1%)	3 (5.4%)	2 (16.7%)	2 (3.1%)
Distance to transplant center (km)	146.0 km (3–838 km)	102.5 km (3–838 km)	226.5 km (23–756 km)	101.0 km (3–624 km)
Living situation				
With family/partner		35 (62.5%)		
With roommates		11 (19.6%)		
Alone		10 (17.9%)		
Occupation				
Working		27 (48.2%)		
Job training		8 (14.3%)		
School/University		7 (12.5%)		
Unspecified education		3 (5.4%)		
No occupation		11 (19.6%)		

Abbreviations: LT, liver transplantation; LDT, living donor transplantation.

There was a moderate correlation between patients' self-reported medication adherence and the physicians' proxy-reported medication adherence ($n = 47$, $\rho = .29$, $p = .04$).

Furthermore, no patient reported more alcohol consumption than usual, and only 2 of 54 patients (3.6%) indicated more tobacco consumption.

3.4 | Sources of information regarding the COVID-19 pandemic

Of the patients who completed the questionnaire, 63% named the media as a source of information about their risk in the COVID-19

pandemic, while 30% of the patients stated that the transplant center was their source of information (Figure 3).

3.5 | Patients' psychosocial situation during the COVID-19 pandemic

Regarding symptoms of anxiety and depression during the COVID-19 pandemic, questionnaire responders ($n = 56$) showed a mean GAD7 score of 4.68 (SD = 3.99) and a mean PHQ2 score of 1.20 (SD = 1.39). Symptom scores above critical cutoff values of ≥ 10 for the GAD7 and ≥ 3 for the PHQ2 were reported by 10.7% ($n = 6$) and 8.9% ($n = 5$) of the patients, respectively.

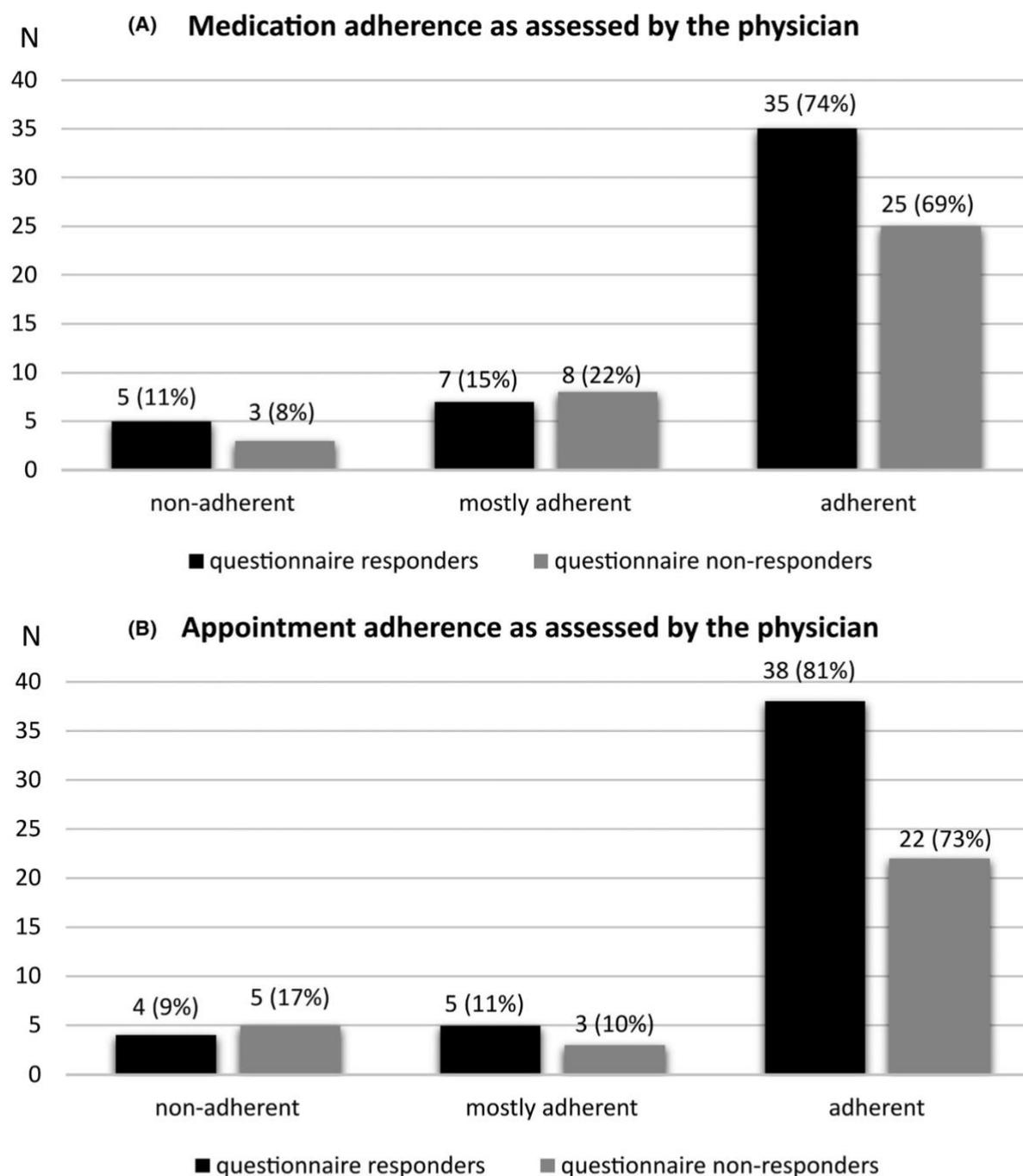


FIGURE 1 (A) Medication adherence as assessed by the physicians of patients who responded to the questionnaire ($n = 47$) and those who did not ($n = 36$). (B) Appointment adherence as assessed by the physicians of patients who responded to the questionnaire ($n = 47$) and those who did not ($n = 30$)

In addition, patients rated their mental and somatic well-being as quite good ($M = 7$ on a scale of 1–10). There were no significant changes in either mental ($t = .3, p = .8$) or somatic ($t = 1.9, p = .06$) well-being between the time of the pandemic 2020 as compared to 2019 (Figure 4).

A minority of patients (12.5%) thought that a COVID-19 disease is likely to be more severe for transplanted as compared to non-transplanted persons, while a third stated to be afraid to get infected with SARS-CoV-2. More than half of the patients were afraid to use public transportation or go shopping, and even more

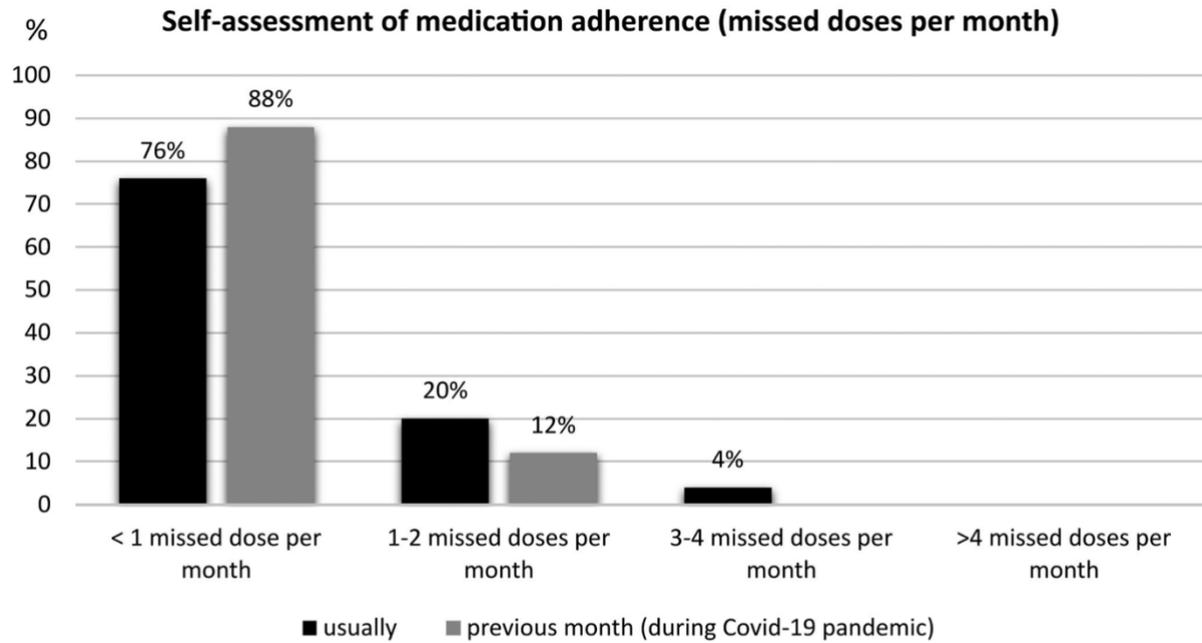


FIGURE 2 Medication adherence according to patients' self-assessments, usually ($n = 54$) and during the COVID-19 pandemic (previous month, $n = 49$)

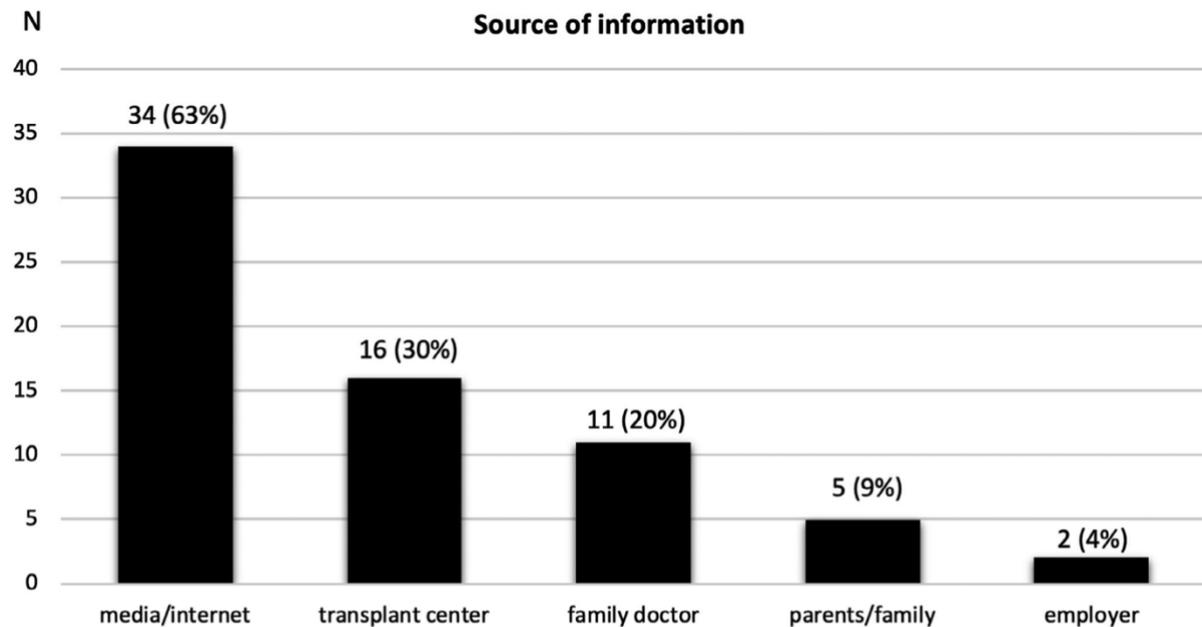


FIGURE 3 Sources of information on personal impact of the COVID-19 pandemic ($n = 54$, multiple answers possible)

were afraid to visit their transplant center and their primary care physician during the COVID-19 pandemic. A third continued meeting their friends, while almost the same proportion often felt lonely (Table 2).

A fifth of the 45 patients who were employed or in education reported no changes of their occupational situation during the COVID-19 pandemic. Most of the others were on sick leave at least part of the time (27%) or worked in home office (6.7% part of the

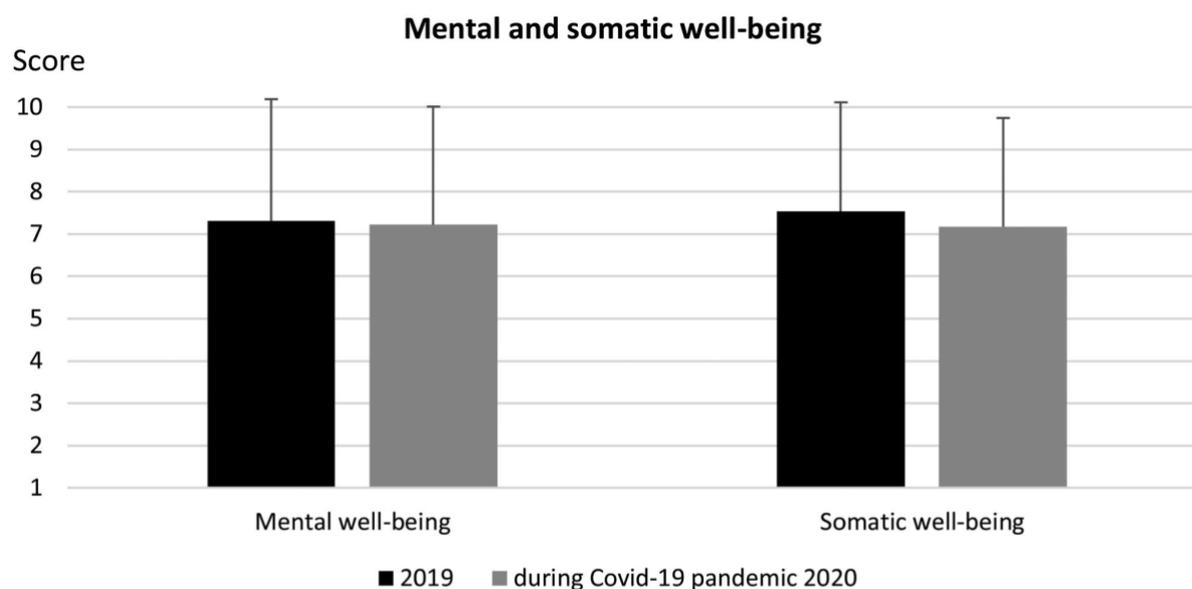


FIGURE 4 Mean and standard deviation of mental and somatic well-being during the COVID-19 pandemic in 2020 ($n = 55$) compared with the previous year of 2019 ($n = 55$). 10 = best, 1 = worst

TABLE 2 Patients' anxiety regarding the COVID-19 pandemic and related psychosocial changes ($n = 56$)

	N	%
I believe that for transplant recipients, infection with the coronavirus would be worse than for other people	7	12.5
I am afraid to get infected with the coronavirus	19	33.9
During the corona pandemic, I was afraid to use public transportation or go shopping	30	53.6
During the corona pandemic, I was afraid to go to the transplant center	40	71.4
During the corona pandemic, I was afraid to go to my family doctor	39	69.6
During the corona pandemic, I continued to meet with friends ^a	18	32.7
During the corona pandemic, I often felt lonely ^a	17	30.9

^a $n = 55$.

time, 6.7% most of the time, and 8.8% full-time home office). Other changes were mostly due to closed educational facilities. More than half of the patients stated that their employer was considerate of their situation as a transplant recipient (Table 3).

4 | DISCUSSION

This study is the first to assess YALTs' psychosocial situation and their use of telemedicine during the COVID-19 pandemic.

TABLE 3 Occupational changes during the COVID-19 pandemic ($n = 45$ working/in education)

	N	%
No changes regarding occupational situation	9	20.0
On sick leave (3–12 weeks)	12	26.6
Home office	10	22.2
Other changes	7	15.6
No answer	7	15.6
My employer was considerate regarding my situation as a transplant recipient		
Yes	25	55.6
No	10	22.2
No answer	10	22.2

With 12%, less patients than expected accepted the newly established offer of a video appointment with the attending physician. The reasons for the rather low interest in this telemedicine tool are unclear. A previous study from Los Angeles, USA,¹⁹ found an overall high satisfaction rate with telemedicine appointments in a small group of 21 adult LT patients. Video consultation reduced commute and waiting time and did not compromise patient-physician interaction compared to a control group of patients with regular in-person appointments. In our sample, 39% of patients lived in a distance of more than 200 km from the transplant center, but perhaps, distance is not such an obstacle for patients of a younger age. On the other hand, the required, relatively complicated consent process for receiving a telemedicine appointment may have deterred YALTs. Furthermore, it is conceivable that patients preferred a complete

check-up at the transplant center, including laboratory and diagnostic tests, which are not regularly done by their primary care physician. But it is also possible that the young patients felt insecure and too shy to communicate with a doctor via video, in particular since many had visited the adult clinic only a few times before. Thus, a strong personal patient-doctor relationship may not have been established yet. Results showed that more patients who used video consultations had experienced rejection episodes, and 9 of the 12 patients used video appointments in addition to in-person appointments and not as a substitute. Therefore, video consultations could not fully replace in-person appointments in our study. However, they can be used to reduce in-person contacts, as they provide a viable alternative for patients who require closer follow-up care. Also, it might take some time to achieve a higher acceptance of this new contact option.

It is also remarkable, that more than 60% of the patients used the mass media as their primary source of information regarding their personal situation in the COVID-19 pandemic. Only 30% sought information from the transplant center. This is more than in another German study, in which only 15% of the transplant recipients used the center as their source of information.²⁰ These data, however, show that patients may not be accustomed to communicating with their transplant center via telemedicine tools and receive important information in this way. At our institution, information regarding the COVID-19 pandemic was provided on the center's website, but more frequent updates might be necessary. Also, better accessibility of specialized staff by phone could help to provide reliable information. In the future, an interactive telemedicine application may be helpful, which offers educational units, a platform for exchange between medical staff and patients as well as a patient forum.^{21,22} This may also be useful in maintaining patients' adherence and well-being. Hanke et al.,²³ who reported on a telemedicine-based after-care program for kidney transplant recipients, concluded that this program was effective in maintaining physical activity and quality of life during the first wave of the COVID-19 pandemic. The pandemic highlights the advantages of such telemedicine and eHealth tools and could facilitate their broader implementation.^{24,25}

Regarding their psychosocial situation, YALTs in our study reported no differences in mental and somatic well-being compared with the year before. Anxiety and depression scores above critical cutoff values were found in 11% and 9% of patients, respectively. In a British study¹¹ examining 51 young LT recipients (mean age: 18.1 years) before the COVID-19 pandemic, the percentage of patients with critical depression levels was comparable (10%), while more patients than in our study showed critical anxiety levels (18%). It should be kept in mind that the screening tools used in our and other studies do not provide a clinical diagnosis of anxiety or depressive disorder. However, they are useful for identifying patients with relevant symptom burden. Thus, it appears that the large majority of patients in our study were able to cope with the initial stress caused by the first wave of the pandemic and retain good mental health. Nonetheless, the patients with critical scores were contacted by their attending physician and offered psychological care.

The low anxiety levels in 89% of the patients are in line with the finding that about the same percentage of patients (87.5%) did not consider themselves more susceptible to a severe course of a COVID-19 disease compared with the general population. Still, one third of the YALTs were afraid to get infected with the virus. In another study, conducted at two German transplant centers in April 2020,²⁰ a much higher percentage (65%) of organ transplant recipients with a mean age of 62 years were afraid to become infected with SARS-CoV-2. Also, in a study on German kidney transplant recipients (median age: 57 years), life satisfaction and perceived action competence were significantly lower in April 2020 compared with 6 months previously.²⁶ It is conceivable that the markedly younger age and therefore the lack of known risk factors for a severe COVID-19 disease course explain the lower anxiety levels in our study sample. In addition, the time of the assessment during the COVID-19 pandemic may have an important impact on the results. Here, the questionnaire was sent out in mid-May, when restrictions were already beginning to be gradually lifted. So far, there are no other studies investigating the psychosocial impact of COVID-19 on YALTs. Therefore, a repeated assessment during the more severe second wave of the pandemic seems advisable.

Even though the vast majority of patients did not exhibit elevated anxiety or depression levels, 49% reported that they took sick leave or worked in home office during the pandemic, 54% stated being afraid to use public transportation, and about 70% were afraid to visit the transplant center as well as their primary care physician. While the first can be interpreted as reasonable protective behavior in the face of the actual dangers of the pandemic, the latter gives cause for concern. Indeed, patients reported that they actually missed follow-up appointments with their primary care physician and check-up laboratory tests during the pandemic. On the other hand, medication adherence was not worse during the pandemic. On the contrary, more patients reported better medication adherence. This might be due to the restrictions requiring them to stay at home more. Therefore, non-adherence due to forgetting the medication during an eventful day or leaving it at home when going out of the house was less likely. Also, there was no relevant increase in alcohol and tobacco use according to patients' self-assessments, which contrasts with a German general population survey that found younger age groups at risk of increased alcohol consumption during the first shutdown.²⁷

There are some limitations of this study. First, the response rate to the questionnaire was only 57%. It is conceivable that patients with better adherence and lower anxiety and depression scores might be more prone to fill out the questionnaire. Furthermore, patients' answers might have been biased by social desirability. However, the physicians' rating of patients' adherence did not differ significantly between patients who filled out the questionnaire and those who did not, and neither did the self-reported adherence and the proxy-reported adherence. Nevertheless, it should be noted that physicians were not able to assess the adherence of all YALTs, since some were not yet well enough known to them. In addition, the results of a rather higher medication adherence suggest possible

beneficial changes during the pandemic. Also, fewer infections due to the increased preventive measures might have had a positive impact on patients' well-being. These aspects were not assessed in the study. Neither could a more in-depth analysis of the characteristics of the group using video consultations be conducted, because the small size of this subsample made statistical comparisons difficult. Finally, it should be taken into account that the COVID-19 pandemic in Northern Germany in spring 2020 was less severe compared with the second wave and compared with other countries.

In conclusion, there was generally no increased need for psychosocial support for the YALTs during the first wave of the COVID-19 pandemic. However, this should be reassessed as the pandemic continues. Also, the use of video consultations was lower than expected considering the patients' young age, their long distance from the transplant center, and their fear of visiting the transplant center as well as their local physician. To improve appointment adherence and optimize care, the reasons for this should be further investigated, and efforts to implement telemedicine care should be expedited, since it offers many advantages, not only during a pandemic.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors of this manuscript have no funding to disclose.

CONFLICT OF INTEREST

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose.

AUTHOR CONTRIBUTION

Sylvia Kröncke contributed to research design, data analysis, and the writing of the paper. Louisa Katharina Lund and Martina Sterneck contributed to research design, performance of the research, data analysis, and the writing of the paper. Angela Buchholz contributed to data analysis and the writing of the paper. Melanie Lang contributed to research design, performance of the research, and the revision of the paper. Andrea Briem-Richter and Enke Freya Grabhorn revised the paper.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Sylvia Kröncke  <https://orcid.org/0000-0002-1191-6669>

Angela Buchholz  <https://orcid.org/0000-0003-2806-1764>

Andrea Briem-Richter  <https://orcid.org/0000-0003-4030-2524>

Enke Freya Grabhorn  <https://orcid.org/0000-0003-3422-0389>

REFERENCES

- Burra P. The adolescent and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;56(3):714-722.
- Shemesh E, Annunziato RA, Arnon R, Miloh T, Kerkar N. Adherence to medical recommendations and transition to adult services in pediatric transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(3):288-292.
- Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(3):381-390.
- Killian MO, Schuman DL, Mayersohn GS, Triplett KN. Psychosocial predictors of medication non-adherence in pediatric organ transplantation: A systematic review. *Pediatr Transplant.* 2018;22(4):e13188.
- Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2008;12(2):194-200.
- Burra P, Germani G, Gnoato F, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17(7):760-770.
- Heldman MR, Sohn MW, Gordon EJ, et al. National survey of adult transplant hepatologists on the pediatric-to-adult care transition after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21(2):213-223.
- Hayde N. Substance use and abuse in pediatric transplant recipients: What the transplant provider needs to know. *Pediatr Transplant.* 2021;25(1):e13877.
- Tong A, Morton R, Howard K, Craig JC. Adolescent experiences following organ transplantation: a systematic review of qualitative studies. *J Pediatr.* 2009;155(4):542-549.
- Taylor RM, Franck LS, Gibson F, Donaldson N, Dhawan A. Study of the factors affecting health-related quality of life in adolescents after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1179-1188.
- Hames A, Matcham F, Joshi D, et al. Liver transplantation and adolescence: The role of mental health. *Liver Transpl.* 2016;22(11):1544-1553.
- Massey EK, Forsberg A. Dealing with uncertainty after transplantation in times of COVID-19. *Transpl Int.* 2020;33(10):1337-1338.
- Zhao Y, Wei L, Liu B, Du D. Management of transplant patients outside hospital during COVID-19 epidemic: A Chinese experience. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(5):e13327.
- Santonicola A, Zingone F, Camera S, Siniscalchi M, Ciacci C. Telemedicine in the COVID-19 era for Liver Transplant Recipients: an Italian lockdown area experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3):101508.
- Ossami Saïdy RR, Globke B, Pratschke J, Schoening W, Eurich D. Successful implementation of preventive measures leads to low relevance of SARS-CoV-2 in liver transplant patients: Observations from a German outpatient department. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(6):e13363.
- Kayser MZ, Valtin C, Greer M, Karow B, Fuge J, Gottlieb J. Video consultation during the COVID-19 pandemic: a single center's experience with lung transplant recipients. *Telemed J E Health.* 2021;27(7):807-815.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-1097.
- Löwe B, Kroenke K, Gräfe K. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res.* 2005;58(2):163-171.
- Le LB, Rahal HK, Viramontes MR, Meneses KG, Dong TS, Saab S. Patient satisfaction and healthcare utilization using telemedicine in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci.* 2019;64(5):1150-1157.
- Reuken PA, Rauchfuss F, Albers S, et al. Between fear and courage: Attitudes, beliefs, and behavior of liver transplantation recipients and waiting list candidates during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3042-3050.
- Lee TC, Kaiser TE, Alloway R, Woodle ES, Edwards MJ, Shah SA. Telemedicine based remote home monitoring after liver transplantation: results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2019;270(3):564-572.
- Pape L, de Zwaan M, Tegtbur U, et al. The KTx360°-study: a multicenter, multisectoral, multimodal, telemedicine-based follow-up

- care model to improve care and reduce health-care costs after kidney transplantation in children and adults. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):587.
23. Hanke AA, Sundermeier T, Boeck HT, et al. Influence of officially ordered restrictions during the first wave of COVID-19 pandemic on physical activity and quality of life in patients after kidney transplantation in a telemedicine based aftercare program-A KTx360° sub study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):9144.
 24. Santos-Parker KS, Santos-Parker JR, Highet A, et al. Practice change amidst the COVID-19 pandemic: Harnessing the momentum for expanding telehealth in transplant. *Clin Transplant.* 2020;34(7):e13897.
 25. Duettmann W, Naik MG, Zukunft B, et al. eHealth in transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(1):16-26.
 26. Zgoura P, Seibert FS, Waldecker C, et al. Psychological responses to the coronavirus disease 2019 pandemic in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(9):2671-2675.
 27. Koopmann A, Georgiadou E, Reinhard I, et al. The effects of the lockdown during the COVID-19 pandemic on alcohol and tobacco consumption behavior in Germany. *Eur Addict Res.* 2021;27(4):242-256.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Kröncke S, Lund LK, Buchholz A, et al. Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic. *Pediatr Transplant.* 2021;00:e14121. <https://doi.org/10.1111/ptr.14121>

2. Einleitung

Eine Lebertransplantation (LT) ist eine lebensrettende Therapie in der Behandlung von Patient:innen mit Lebererkrankungen im Endstadium. Die LT war mit 742 Operationen nach der Nierentransplantation die am zweithäufigsten durchgeführte Transplantation in Deutschland im Jahr 2021. Davon erfolgten 147 LT bei Kindern unter 15 Jahren. Dies entspricht einem Fünftel aller LT in Deutschland (DSO 2021).

Auch die weltweit erste LT im Jahr 1963 von Thomas E. Starzl wurde an einem Kind durchgeführt. Der Patient, ein dreijähriges Kind, verstarb jedoch noch während der Operation durch einen erheblichen Blutverlust (Starzl et al. 1963). Vier Jahre später führte Starzl die erste erfolgreiche LT ebenfalls an einem Kind durch (Starzl et al. 1968).

Zur LT wurden zunächst nur Spenderorgane von Verstorbenen verwendet. Aufgrund der großen Diskrepanz zwischen dem Volumen erwachsener Spender:innenorgane und dem Abdomen der pädiatrischen Empfänger:innen bestand eine Problematik darin, Spender:innen zu finden, die den Kindern in Größe und Gewicht ähnelten. Der Mangel an entsprechenden Spender:innenorganen führte dazu, dass bis zu 29 % der pädiatrischen Patient:innen auf der Warteliste verstarben (Ryckman et al. 1991).

Ein wichtiger Meilenstein in der pädiatrischen LT war die Entwicklung verschiedener chirurgischer Methoden, welche die Überwindung dieser Größenunterschiede möglich machten:

Der deutsche Chirurg Christoph Broelsch wendete 1984 als Erster das Konzept der größenreduzierten LT an. Hierbei wird das Organ erwachsener Spender:innen entlang der Lebersegmente auf eine Größe verkleinert, die der des Kindes entspricht. Dieses Verfahren wird Lebersegmenttransplantation genannt (Brölsch et al. 1984).

1988 wurde von Rudolf Pichlmayr das erste Mal das Konzept der Split-Lebertransplantation erprobt. Bei dieser Technik werden die linkslateralen Segmente (Segment II und III) des Spender:innenorgans abgeteilt, deren Volumen in der Regel zur LT eines Kindes ausreicht. Der erweiterte rechte Leberlappen kann zur LT eines Erwachsenen verwendet werden. Dieser Operationstechnik kommt angesichts des Spender:innenmangels eine besondere Bedeutung zu, da mit einem Organ zwei Patient:innen geholfen werden kann (Pichlmayr et al. 1988).

Als weitere Entwicklung führte Broelsch 1989 die erste Leberlebendspende durch. Ähnlich wie bei der Split-LT kann dabei der linkslaterale Anteil der Spender:innenleber

für ein Kind verwendet werden, sodass häufig ein Elternteil einen Teil seiner Leber für ein Kind spenden kann.

Unter anderem durch diese chirurgischen Weiterentwicklungen konnte die Sterblichkeitsrate von Kindern auf der Warteliste reduziert werden (Kim et al. 2004). In einer belgischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Wartelistenmortalität von Kindern im Zeitraum zwischen 1984 und 1989 durchschnittlich 14,9 % betrug und bis 1991 auf 5 % gesenkt werden konnte (de Ville de Goyet et al. 1993). In einer japanischen Studie aus dem Jahr 2019 lag die Wartelistenmortalität bei nur 3 % (Kasahara et al. 2019).

Zunächst war neben der hohen Mortalität der Kinder auf der Warteliste auch die Mortalität bei LT-Empfänger:innen deutlich erhöht. So überlebten laut einer US-amerikanischen Studie zwischen 1963 und 1976 nur 34 % der pädiatrischen Patient:innen das erste Jahr nach der LT (Starzl et al. 1979a). Hauptursachen hierfür waren Abstoßungsreaktionen, chirurgisch-technische Ursachen und Infektionen (Starzl et al. 1979b). Unter anderem sorgte die Einführung neuer Immunsuppressiva und die Weiterentwicklung der operativen Verfahren sowie der postoperativen Betreuung für eine stetige Verbesserung der Überlebensraten von Patient:innen und Transplantaten (Soltys et al. 2007). Das führte dazu, dass aktuell 80 % der transplantierten Kinder auch nach 20 Jahren am Leben sind (Kasahara et al. 2013; Martinelli et al. 2018) und die LT zur Therapieoption der Wahl bei Kindern mit Lebererkrankungen im Endstadium wurde.

Diese langen Überlebensraten bergen jedoch neue Herausforderungen. Die Kinder müssen beispielsweise von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin wechseln. Dieser Prozess wird als Transition bezeichnet.

Die Verantwortung für die medizinische Versorgung, die nach der Transplantation im Kindesalter in der Regel von den Eltern übernommen wird, soll während und nach der Transition auf die Patient:innen übergehen (Fredericks et al. 2010). Dazu gehören die täglichen Medikamenteneinnahmen, mindestens jährliche Kontrollen im Transplantationszentrum und regelmäßige Ärzt:innenbesuche. Für die jungen Erwachsenen kann es jedoch kompliziert sein, ihre medizinische Versorgung eigenständig zu organisieren (Burra 2012; Shemesh et al. 2010). Die emotionale und kognitive Entwicklung der chronisch kranken Patient:innen ist in diesem Alter selten

abgeschlossen und es mangelt häufig an sozialer Unterstützung und der zeitlich aufwendigen Koordination unter den Ärzt:innen und anderen Leistungserbringer:innen des Gesundheitssystems (Reiss et al. 2005). Zudem haben chronisch kranke Patient:innen ohnehin ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Probleme (Taylor et al. 2009). Darüber hinaus gibt es eine erhöhte Prävalenz von Angsterkrankungen und Depressionen (Grant et al. 2021). Beides kann zur Non-Adhärenz in der Medikamenteneinnahme führen (Lamba et al. 2012).

Vor dem Hintergrund dieser Herausforderungen ist das Risiko für eine medizinische Unterversorgung während der Transition besonders hoch (Annunziato et al. 2007). Das Nichteinhalten von Therapieempfehlungen, also die Non-Adhärenz oder auch reduzierte Adhärenz, ist in diesem Kontext besonders gefährlich. So kann die nicht-dauerhafte und nicht-regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva zu schwerwiegenden langfristigen Komplikationen mit erheblichen Transplantatdysfunktionen bis hin zu Transplantatverlusten führen (Berquist et al. 2006). Durch eine niedrige Medikamentenadhärenz kann es zudem zu akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen, Infektionen und bösartigen Neubildungen sowie der Bildung von donor-spezifischen Antikörpern (DSA) kommen. Besonders hohe Konzentrationen an DSA stellen eine gravierende Komplikation nach der LT dar, da sie neben Abstoßungsreaktionen auch zur Transplantatfibrose, einem häufigen Grund für Retransplantationen, führen können (Miyagawa-Hayashino et al. 2012; O'Leary und Klintmalm 2013).

Bei den jugendlichen Patient:innen besteht das immunsuppressive Therapieregime nach einer LT häufig nur aus einer Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI), meist Tacrolimus oder Cyclosporin A. Durch das junge Alter bei der LT und die hohen Überlebensraten haben im Säuglings- oder Kleinkindalter transplantierte Patient:innen bereits über viele Jahre Immunsuppressiva eingenommen. Gerade im Langzeitverlauf können daher typische Nebenwirkungen der CNI wie Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie auftreten.

Eine besondere Herausforderung für Lebertransplantierte war die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) Pandemie, die im Frühjahr 2020 Deutschland erreichte. Um die Verbreitung der Coronaviren einzudämmen, wurden verschiedene Maßnahmen implementiert. Dazu gehörten häusliche Isolation, Quarantänemaßnahmen und eine Pflicht zum Tragen von Gesichtsmasken in öffentlichen Räumen. Daneben wurde der Betrieb in Schulen und Universitäten

eingestellt und die Arbeit wurde, sofern das möglich war, auf Homeoffice umgestellt. In vielen Kliniken wurden ambulante Ärzt:innentermine zunächst reduziert und es wurde ein Besuchsverbot ausgesprochen. Mitte Mai 2020 wurden einige der Maßnahmen wieder aufgehoben.

Durch die tägliche Einnahme von Immunsuppressiva galten Lebertransplantierte zunächst als besonders gefährdet für einen schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf. Daher bestand die Sorge, dass speziell die jungen Lebertransplantierten durch die Pandemie und die eingeführten Maßnahmen psychosozial belastet wurden. Es wurde befürchtet, dass die COVID-19-Pandemie bereits bestehende Probleme in der Therapieadhärenz und damit gesundheitliche Risiken verstärkt.

Zusammenfassend ermöglichen exzellente Überlebensraten in der pädiatrischen Lebertransplantation nun die Untersuchung des Langzeitverlaufs über 20 und mehr Jahre. Es besteht jedoch die Befürchtung, dass Langzeitkomplikationen durch Immunsuppression sowie reduzierte Therapieadhärenzen zur erhöhten Morbidität und eingeschränkten Lebensqualität bei jungen Patient:innen führen. Die Transition erfolgt in einer sehr vulnerablen Zeit im Leben der Patient:innen und ist daher mit gesundheitlichen Risiken verbunden. Die oftmals inkonsistente medizinische Betreuung mit dem Wechsel von vertrauten Pädiater:innen zu Hausärzt:innen trägt dazu bei.

Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es, eine möglichst genaue Abbildung des Gesundheitsstatus der jungen Erwachsenen nach Transition von der Pädiatrie in die adulte Medizin in möglichst vielen Dimensionen zu erlangen und dabei auch auf die Auswirkung außergewöhnlicher akuter Lebensumstände wie die COVID-19-Pandemie einzugehen.

Im Rahmen der initialen Untersuchung war es daher Ziel, primär den Gesundheitsstatus der erwachsenen Transitionspatient:innen und dabei neben den somatischen Komplikationen auch die psychosoziale Situation und die Therapieadhärenz der Patient:innen nach einer LT im Langzeitverlauf zu beleuchten. Da zeitgleich zu dieser Arbeit die COVID-19-Pandemie Deutschland erreichte, wurden des Weiteren die Auswirkungen dieser Pandemie auf die Medikamentenadhärenz und die psychosoziale Situation der Patient:innen begutachtet. Darüber hinaus wurde die Nutzung von Telemedizin in Form von Videosprechstunden evaluiert.

3. Untersuchung des Gesundheitszustands

3.1. Patient:innen, Material und Methoden

3.1.1. Patient:innenkollektiv

In die Studie wurden Patient:innen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten LT unter 18 Jahre alt waren und bei denen die LT am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt wurde. Außerdem mussten die Patient:innen zum Zeitpunkt der Studie, im November 2020, in Deutschland leben, 18 Jahre oder älter sein und innerhalb der letzten 5 Jahre eine Nachsorge in der Erwachsenenambulanz des UKE erhalten haben.

Die Auswertung der Daten im Rahmen dieser Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Nr. WF-005/20).

3.1.2. Klinische Daten

Es wurde eine retrospektive Untersuchung verschiedener klinischer Parameter durchgeführt. Diese Daten wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung am UKE sowie zur 10., 15., 20. und 25. Jahreskontrolle nach der LT erhoben.

Es wurden folgende Daten erhoben:

I. Daten zur Transplantatfunktion und Langzeitkomplikationen

Bestehend aus Ergebnissen von Laboruntersuchungen, sonographischen Untersuchungen, Elastographien und Transplantatbiospien sowie Informationen über Retransplantationen, Abstoßungsreaktionen und Medikamente.

II. Daten zur Immunsuppression und Medikamentenadhärenz

Bestehend aus Selbst- und Fremdeinschätzungen der Patient:innen und Ärzt:innen sowie Ergebnissen der Messung von Immunsuppressionsspiegeln.

III. Daten zur Lebensqualität und psychosozialen Situation

Bestehend aus Ergebnissen eines Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Form des aus 12 Fragen umfassenden „Short-Form Health Survey“ (SF-12). Mit Hilfe des SF-12 kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 zur Bewertung der körperlichen und der psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt werden. Diese Punktzahl ist auf einen Wert von 50 normiert. Punktzahlen über 50 geben eine höhere

gesundheitsbezogene Lebensqualität an als in der Normalbevölkerung herrscht.

Außerdem wurden Daten zur beruflichen Tätigkeit sowie zu Behinderungen und psychischen Erkrankungen erfasst.

Für eine genaue Auflistung der erhobenen Daten siehe Publikation 1 Seite 2.

3.1.3. Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis

Die Definition des idealen Transplantationsergebnis orientierte sich an einer Studie von Ng et al. (Ng et al. 2012), es wurden jedoch die Parameter dieser Studie angepasst. Als Patient:innen mit einem optimalen Transplantationsergebnis galten in dieser Studie Patient:innen, die alle der folgenden elf Kriterien erfüllten:

1. Normale Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
2. Normale Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
3. Normales Albumin
4. Keine chronische Abstoßungsreaktion
5. Keine späte Retransplantation (> 90 Tage nach der ersten LT)
6. Keine Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 90 mL/min/1,73m²)
7. Keine Krebserkrankung
8. Keine arterielle Hypertonie
9. Kein Diabetes mellitus
10. Keine Einnahme antiepileptischer Medikamente
11. Keine Einnahme von Glukokortikoiden

Die Definition von Ng et al. enthält zwei weitere Kriterien, die in diese Analyse nicht inkludiert wurden. Zum einen wurde auf das Kriterium der erhöhten Gesamtbilirubinwerte verzichtet, da diese Erhöhung nicht zwangsläufig auf eine Cholestase zurückzuführen ist, sondern im Rahmen von kongenitalen Erkrankungen wie Morbus Meulengracht ohne einen pathologischen Wert erhöht sein kann. Außerdem haben Ng et al. ausschließlich pädiatrische Patient:innen untersucht, während in unserer Studie ausschließlich junge Erwachsene untersucht wurden. Da die Körpergröße von verschiedenen Faktoren bestimmt wird, wurde auch das Kriterium der Wachstumsretardierung in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass Retransplantationen innerhalb der ersten 90 Tage nach einer LT in unserer Studie nicht als Ausschlusskriterium für einen idealen

Langzeitverlauf gewertet wurden. Da Retransplantationen unter anderem auf die Qualität des Transplantats im Sinne eines primären Transplantatversagens, eines Größenmissverhältnisses, einer reduzierten Organqualität oder auch auf Komplikationen bei der Operation wie zum Beispiel einer erhöhten kalten Ischämiezeit zurückgeführt werden können, muss dies nicht zwangsläufig einen Effekt auf das Langzeitüberleben haben. Aus diesem Grund wurde in unserer Studie davon ausgegangen, dass frühe Retransplantationen den Langzeitverlauf nicht unbedingt negativ beeinflussen und diese nicht per se den Transplantat-Langzeiterfolg beeinträchtigen.

3.1.4. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung erfolgte ein Beratungstermin mit Herrn Eik Vettorazzi vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ definiert. Die klinischen Daten wurden je nach dem Messniveau der Variablen verglichen. Zu den statistischen Tests gehörten der Fishers Exakt-Test, der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test sowie t-Tests.

Zudem wurde eine Überlebenszeitanalyse mit Hilfe des Log-Rank-Tests durchgeführt. Außerdem wurde die Mortalität mit Hilfe eines Kaplan-Meier-Diagramms untersucht. Für alle statistischen Analysen wurde die SPSS-Version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) genutzt.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Patient:innencharakteristika und Patient:innenkollektiv

In diese Studie wurden zunächst alle 725 pädiatrischen Patient:innen eingeschlossen, die zwischen 1992 und 2020 eine LT am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhalten haben.

Der weitere Auswahlprozess ist auf der Abbildung 1 auf Seite 2 der Publikation 1 dargestellt. Patient:innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie keinen Wohnort in Deutschland hatten, zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben oder unter 18 Jahre waren oder wenn sie innerhalb der letzten 5 Jahre keinen Kontakt zur Transplantationsambulanz hatten. Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien verblieben 113 Patient:innen in der Studie. Zusätzlich wurden 7 Patient:innen eingeschlossen, die an einem anderen Transplantationszentrum lebertransplantiert

wurden, sich anschließend jedoch in die Betreuung des UKEs begeben haben. Es wurden also 120 Patient:innen in der Studie untersucht. Diese waren durchschnittlich 26,5 Jahre alt und hatten vor durchschnittlich 18,7 Jahren, im Alter von 6,7 Jahren, ihre LT erhalten. Die Hauptindikationen für die LT waren eine biliäre Atresie (40,8 %), metabolische Lebererkrankungen (15 %) und ein akutes Leberversagen (15 %). Die vollständigen Charakteristika der Patient:innen sind in Tabelle 1 auf Seite 3 der Publikation 1 dargestellt.

3.2.2. Überleben

Die Überlebensraten wurden für alle 594 Patient:innen mit Wohnsitz in Deutschland berechnet. Die pädiatrischen LT-Empfänger erreichten Überlebensraten von 85,0, 84,7, 84,2 und 80,8 % nach 5, 10, 15, 20 und 25 Jahren. Das Transplantatüberleben betrug jeweils 81,6, 77,6, 76,3, 75,0 und 75,0 %.

Zusätzlich wurde eine Analyse der Überlebensraten der Patient:innen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der LT durchgeführt (siehe Abbildung 1). Die Überlebensraten nach 5, 10, 15 und 20 Jahren waren bei Patient:innen, die zwischen 2000 und 2009 eine LT erhielten, signifikant höher als bei denen, die zwischen 1992 und 1999 eine LT erhielten: 92,1, 92,1, 90,8 und 90,8 % im Vergleich zu 74,2, 72,0, 72,0 und 67,5 % (Log-Rank-Test, $p < 0,001$).

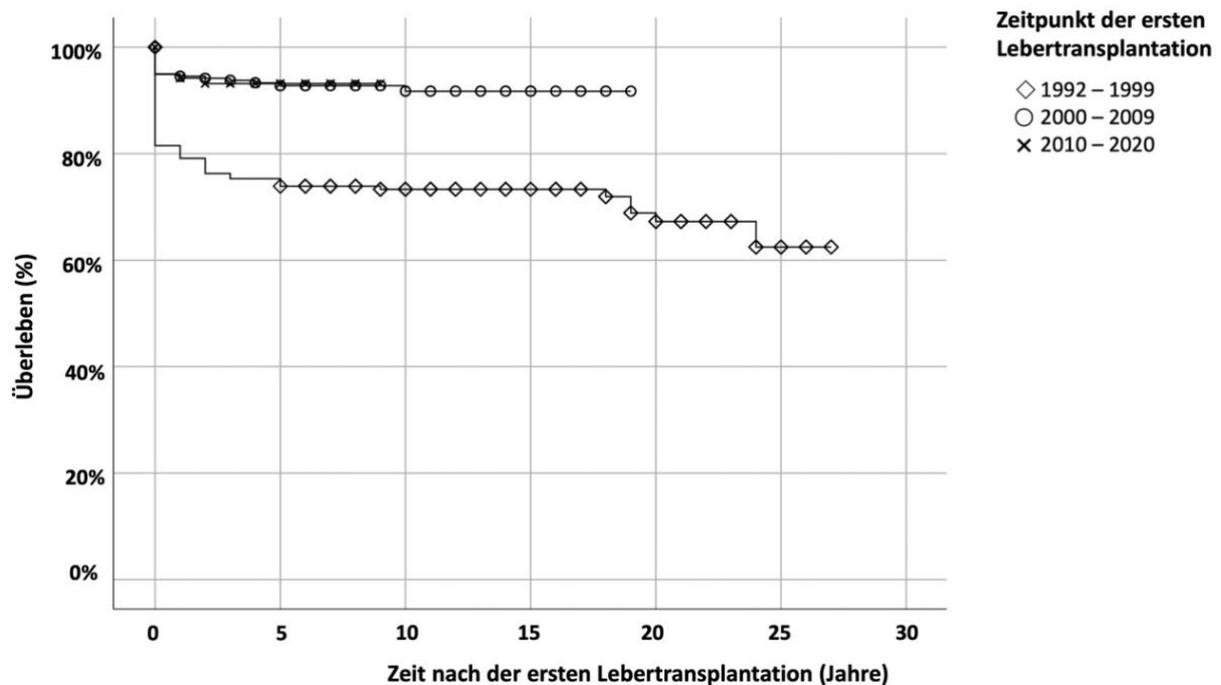


Abbildung 1: Überleben der Patient:innen nach Transplantationszeitpunkt (n = 594)

3.2.3. Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis

Von den 120 Transitionspatient:innen hatten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, die im Median 19 Jahre nach der LT stattfand, 20 Patient:innen (16,7 %) ein ideales Transplantationsergebnis. Diese Patient:innen waren signifikant jünger und häufiger weiblich. Sie hatten einen signifikant kürzeren Beobachtungszeitraum nach der ersten LT als Patient:innen ohne ein optimales Transplantationsergebnis (siehe Tabelle 1 auf Seite 3 der Publikation 1). Eine chronische Niereninsuffizienz (38,3 %), eine erhöhte GPT (33,3 %) und eine arterielle Hypertonie (31,7 %) waren die häufigsten Gründe, die ein ideales Transplantationsergebnis verhinderten (siehe Abbildung 2). Kriterien wie Diabetes mellitus (n = 1) und die Einnahme antiepileptischer Medikamente (n = 3) traten bei den Transitionspatient:innen selten auf.

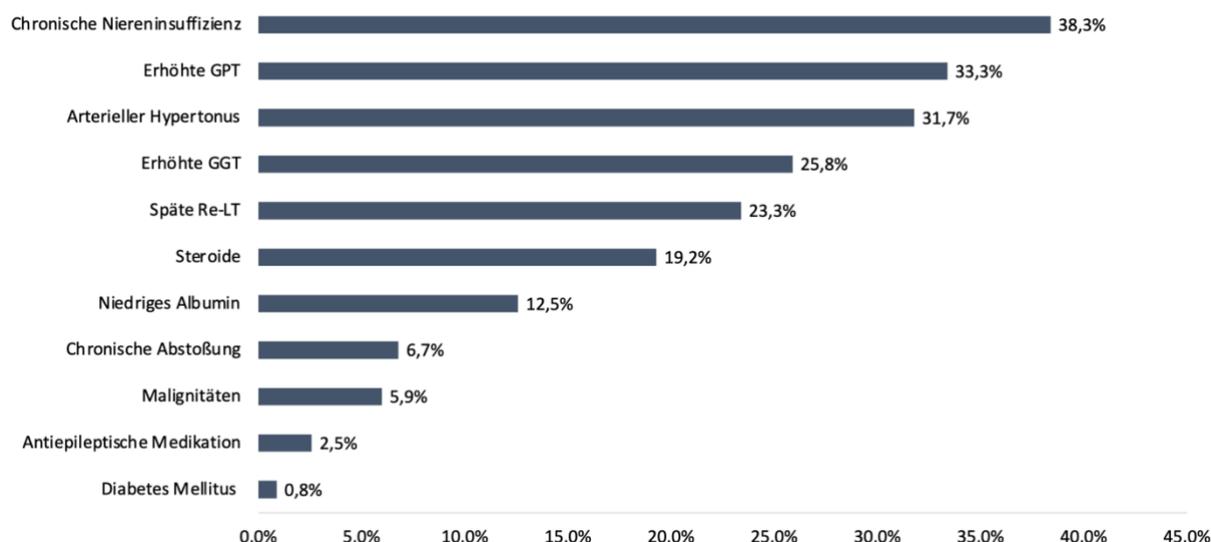


Abbildung 2: Häufigkeit von Kriterien, die ein ideales Transplantationsergebnis verhindern

Zusätzlich wurde die Prävalenz von Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis retrospektiv für 10, 15, 20 und 25 Jahre nach der LT untersucht und in Abbildung 2 auf Seite 4 der Publikation 1 dargestellt. Die Prävalenz von Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis fiel stetig von 54 % bei der 10. Jahreskontrolle nach der LT auf 42, 26 beziehungsweise 8 % bei der 15., 20. und 25. Jahreskontrolle ab. Es zeigte sich, dass eine chronische Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie über alle Zeitpunkte hinweg zu den Hauptkomplikationen gehörten, die ein ideales Transplantationsergebnis verhinderten.

3.2.4. Transplantatfunktion und Komorbiditäten

Insgesamt hatten 53,3 % der Patient:innen durchschnittlich 18,7 Jahre nach der LT eine perfekte Transplantatfunktion. Diese wurde definiert als Funktion mit normalen GTP- und GGT-Werten und keinen Anzeichen einer Transplantatfibrose oder -zirrhose oder einer chronischen Abstoßungsreaktion in der Sonographie, in der transienten Elastographie oder in der letzten Transplantatbiopsie. Insgesamt hatten 33 Patient:innen (27,5 %) eine Retransplantation erhalten, hiervon erfolgten 5 (4,2 %) innerhalb der ersten 90 Tage.

Eine Analyse der Risikofaktoren ergab, dass erhöhte GPT-Werte signifikant mit einer Leberfibrose in der Transplantatbiopsie ($p = 0,033$) und im Ultraschall ($p = 0,031$)

korrelieren. Darüber hinaus wurden bei Patient:innen mit erhöhten GPT-Werten signifikant häufiger DSA der Klasse II als bei Patient:innen mit normalen GPT-Werten beobachtet ($p = 0,003$). Ein Vergleich zwischen Patient:innen, deren LT vor mehr als 20 Jahren durchgeführt wurde, und Patient:innen, bei denen die LT vor weniger als 20 Jahren erfolgte, zeigte, dass erstere signifikant häufiger unter arterieller Hypertonie ($p = 0,007$) und einer geringen GFR ($p = 0,001$) litten. Die GFR von Patient:innen mehr als 20 Jahren nach der Transplantation betrug durchschnittlich $85 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und entsprach damit Stadium 2 der chronischen Nierenschädigung.

3.2.5. Immunsuppression und Medikamenteneinnahme

Es wurde erhoben, welches immunsuppressive Therapieregime zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung vorlag. Hier zeigte sich, dass der Großteil der Patient:innen (55,0 %) eine Monoimmunsuppression mit CNI erhielt. Dabei handelte es sich meist um Tacrolimus (56 %) und seltener um Cyclosporin A (37,9 %). Tacrolimus wurde zu 78,1 % und Cyclosporin A zu 97 % niedrig dosiert eingenommen.

Bei 105 der 120 Transitionspatient:innen konnte die Adhärenz bewertet werden. Circa ein Viertel der Patient:innen ($n = 26$) wurde von den behandelnden Ärzt:innen als weniger oder nicht adhärenz eingestuft. Diese Patient:innen waren signifikant jünger zum Zeitpunkt der Studie ($p = 0,003$) und zum Zeitpunkt der ersten LT ($p = 0,001$) als adhärenz Patient:innen. Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen zeigte sich, dass nicht adhärenz Patient:innen signifikant häufiger unter Komplikationen einschließlich Vorhandensein von DSA der Klasse II ($p = 0,015$), erhöhten GGT-Werten ($p = 0,008$), erhöhten GPT-Werten ($p = 0,010$) sowie chronischen Abstoßungsreaktionen ($p = 0,001$) litten (siehe Tabelle 4 auf Seite 6 der Publikation 1).

Zusätzlich zu den Bewertungen der Ärzt:innen wurde von 107 Patient:innen die Höhe der letzten zehn gemessenen Immunsuppressionsspiegel erhoben. Beim Großteil der Patient:innen (87 %) zeigte sich mindestens ein Wert unter dem individuellen Zielspiegel. Bei 43 % der Patient:innen lag mindestens ein Wert unter der Nachweisgrenze.

3.2.6. Psychosoziale Situation der Patient:innen und Lebensqualität

Der SF-12-Fragebogen wurde von 63 Patient:innen ausgefüllt. Zwischen diesen Patient:innen und denen, die den Fragebogen nicht ausgefüllt haben, gab es keine strukturellen Unterschiede.

Die Ergebnisse des Fragebogens sind in Abbildung 3 dargestellt. Der Wert für die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität war mit $47,6 \pm 10,8$ leicht reduziert im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität war jedoch normwertig ($50,4 \pm 9,2$).

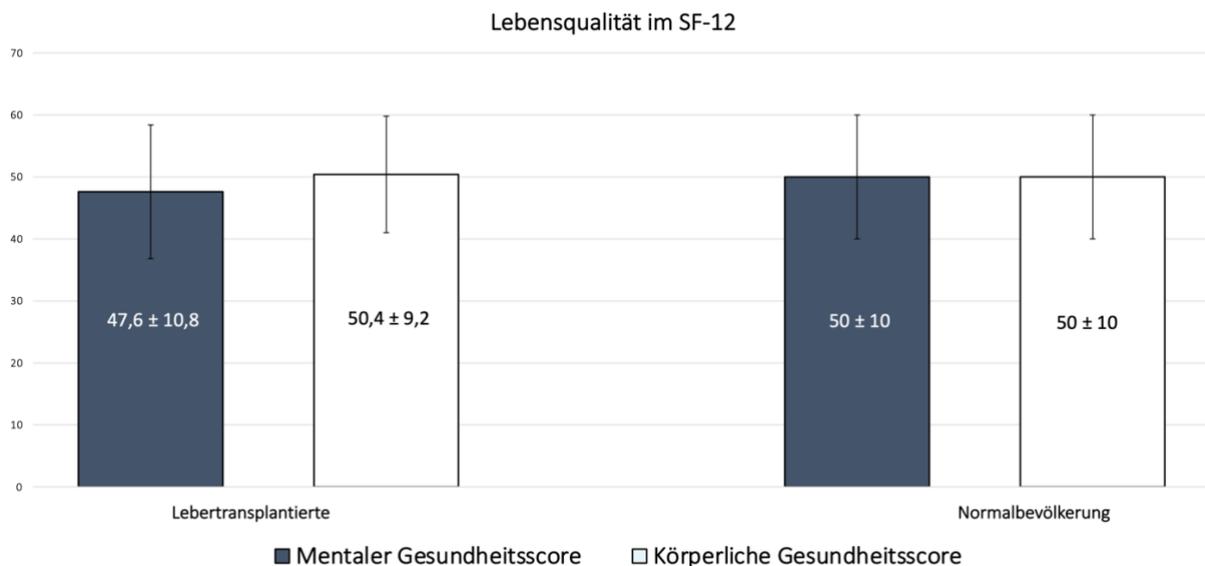


Abbildung 3: Mentale und körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im SF-12 von 63 Lebertransplantierten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Die 120 Patient:innen wurden zusätzlich nach ihrer beruflichen Situation befragt. Hier zeigte sich, dass 60 % in Vollzeit und 19,2 % in Teilzeit arbeiteten, zur Schule oder Universität gingen. Des Weiteren gaben 12,5 % der Patient:innen an, keiner Beschäftigung nachzugehen und 8,3 % machten keine Angaben.

Außerdem berichteten 18 Patient:innen (15 %), unter psychischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen, zu leiden.

4. Untersuchung während der COVID-19-Pandemie

4.1. Patient:innen, Material und Methoden

4.1.1. Patient:innenkollektiv

In diese Subanalyse wurden Patient:innen eingeschlossen, die über 18 waren, die während ihrer Transition in der Lebertransplantationsambulanz des UKEs und nach Mai 2020 in der Erwachsenenambulanz des UKEs behandelt worden sind. Die Auswertung der Daten im Rahmen dieser Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Nr. WF-005/20).

4.1.2. Fragebogen

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurde im Mai 2020 ein Fragebogen an alle identifizierten Transitionspatient:innen (n = 98) verschickt. Zusätzlich wurden alle Patient:innen angerufen und erneut gebeten, den Fragebogen zurückzuschicken, falls dieses nicht innerhalb von 4 Wochen erfolgt war.

In dem Fragebogen wurden die Patient:innen gebeten anzugeben, ob sie eine Videokonsultation mit den behandelnden Ärzt:innen über das Programm „Clickdoc“ in Anspruch nehmen wollen. Sofern sich die Patient:innen für eine Videokonsultation entschieden, mussten sie eine Datenschutzbestimmung ausfüllen und diese an das Transplantationszentrum zurücksenden.

Darüber hinaus wurde die *Generalized Anxiety Disorder 7-item scale* (GAD-7), ein Fragebogen mit sieben Fragen, verwendet. Dieser misst das Ausmaß von Angstsymptomen bei Erwachsenen. In dem Fragebogen wird nach der Häufigkeit von Symptomen wie Unruhe, Nervosität und Sorgen während der COVID-19-Pandemie gefragt. Die Patient:innen wurden gebeten, auf einer Skala von 0 bis 3 anzugeben, wie oft sie innerhalb der letzten zwei Wochen unter den genannten Symptomen litten. Mit Hilfe dieser Fragen kann eine Punktzahl errechnet werden, die einen Wert zwischen 0 und 21 ergibt. Punktzahlen zwischen 5 und 9 deuten auf leichte Angstsymptome, Werte zwischen 10 und 14 auf mittlere Angstsymptome und Werte von 15 oder mehr auf schwerere Angstsymptome hin. Neben dem GAD-7 wurde außerdem der *Patient Health Questionnaire 2* (PHQ2) als Instrument zum Screening von Depressionen verwendet.

4.1.3. Statistische Methoden

Zur Berechnung der Signifikanz wurden der exakte Test nach Fisher, der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test sowie der T-Test verwendet. Darüber hinaus wurden Korrelationen mit Hilfe des Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizientens berechnet. Das statistische Signifikanzniveau wurde als ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

Die Aussagen der Fragebögen, die auf einer 4-Punkte-Likert-Skala abgefragt wurden, wurden deskriptiv berichtet und in zwei dichotomen Kategorien als „ja“ und „nein“ zusammengefasst.

Alle Berechnungen wurden mit SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt und erfolgten teilweise in Kooperation mit Dr. S. Kröncke (Co-Autorin).

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Patient:innencharakteristika und Patient:innenkollektiv

Es wurden 98 Transitionspatient:innen in die Studie eingeschlossen. Diese Patient:innen waren im Median 24 Jahre alt und hatten vor 19 Jahren ihre LT erhalten. Die LT war im Median im Alter von 2,4 Jahren meist aufgrund einer biliären Atresie (43,9 %) erfolgt. Die weiteren Patient:innencharakteristika sind in Tabelle 1 auf Seite 4 von Publikation 2 dargestellt. Der Fragebogen wurde zwischen Mai und Oktober 2020 von 56 Patient:innen ausgefüllt (57 %). Darin wurde das psychische Befinden der Patient:innen vor und während der COVID-19-Pandemie, die Adhärenz in Bezug auf Ärzt:innentermine und Medikamenteneinnahme sowie Informationsquellen erfragt. Personen, die den Fragebogen nicht ausgefüllt haben, lebten signifikant weiter von dem Transplantationszentrum entfernt. Ansonsten zeigten sich keine strukturellen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.2.2. Videosprechstunden

Es wurde analysiert, welche Kontaktmöglichkeiten die Patient:innen zu den Ärzt:innen im Transplantationszentrum nutzten. Es nahmen 12,2 % der Patient:innen ($n = 12$) eine Videosprechstunde in Anspruch. Davon nahmen 9 Patient:innen die Videosprechstunde zusätzlich zu den Konsultationen vor Ort wahr. Nur 3 Patient:innen nutzen ausschließlich die Videosprechstunde. Diese Patient:innen lebten signifikant weiter vom Transplantationszentrum entfernt als Patient:innen, die diese Möglichkeit nicht in Anspruch nahmen (Median = 226,5 km vs. 101,0 km Entfernung zum

Transplantationszentrum; $p = 0,01$), und hatten signifikant häufiger unter späten Abstoßungsreaktionen gelitten ($p = 0,04$). Der Großteil der Patient:innen ($n = 64$) nutzte ausschließlich Kontakte vor Ort und 22 Patient:innen hatten keinen Kontakt zum Transplantationszentrum.

4.2.3. Adhärenz und Gesundheitsverhalten während COVID-19-Pandemie

Die Adhärenz der Patient:innen wurde von den behandelnden Ärzt:innen am Transplantationszentrum bewertet. Hier wurde unterschieden in Medikamenten- ($n = 83$) und Terminadhärenz ($n = 77$) (siehe Abbildung 1 auf Seite 5 der Publikation 2). Der Großteil wurde als adhärent bezüglich ihrer Medikamenteneinnahme (74 %) und Wahrnehmung ihrer Ärzt:innentermine (81 %) bewertet.

In den Fragebögen berichteten 40 % der Patient:innen, Ärzt:innentermine auf Grund von Ängsten vor einer Coronavirus-Infektion nicht wahrgenommen zu haben. Die Hälfte der Patient:innen (53,6 %) gab an, aus diesem auch Grund keine öffentlichen Verkehrsmittel mehr genutzt zu haben oder einkaufen gegangen zu sein. Außerdem berichtete der Großteil der Patient:innen über Angst, ihren Hausarzt (69,6 %) oder das Transplantationszentrum (71,4 %) zu besuchen (siehe Tabelle 2 auf Seite 7 der Publikation 2).

4.2.4. Psychosoziale Situation während der COVID-19 Pandemie

Anhand des versendeten Fragebogens konnte für 56 Patient:innen der GAD-7 berechnet werden. Die Patient:innen, die niedrige GAD-7-Werte ($n = 5$) im Sinne einer ausgeprägten oder mittelgradigen Angstsymptomatik zeigten, wurden von den zuständigen Ärzt:innen kontaktiert und ihnen wurde psychologische Hilfe angeboten. Die 56 Patient:innen bewerteten ihr psychisches und körperliches Wohlbefinden auf einer Skala von 1 bis 10 als gut (Median = 7 Punkte). Durchschnittlich hatte sich weder das psychische noch das körperliche Befinden der Patient:innen während der Pandemie im Vergleich zum Vorjahr deutlich verschlechtert. Angstwerte waren bei 10,7 % der Patient:innen relevant erhöht. Bei 8,9 % zeigten sich erhöhte Depressionswerte im PHQ2.

Neun Patient:innen gaben an, dass sich ihr psychisches Befinden seit 2019 deutlich verschlechtert habe (≥ -2 Punkte Differenz zwischen dem psychischen Befinden im Jahr 2019 zu 2020). Auch diese Patient:innen wurden von ihren Ärzt:innen entsprechend kontaktiert.

5. Diskussion

Die überwiegende Mehrheit der lebertransplantierten Kinder erreicht dank der hohen internationalen 20-Jahres-Überlebensraten von durchschnittlich 80 % das Erwachsenenalter (Ekong et al. 2019). Auch unsere Untersuchung hat gezeigt, dass in Hamburg nach 25 Jahren noch 75 % der 594 Patient:innen überlebt haben. In einer japanischen Studie mit 3.347 lebertransplantierten Kindern konnte ein 30-Jahres-Überleben von 75,4 % demonstriert werden (Kasahara et al. 2021). Die Überlebensraten sind innerhalb der letzten Jahre weiter gestiegen. So zeigte unsere Arbeit, dass es abhängig vom Zeitpunkt der LT signifikant höhere 20-Jahres-Überlebensraten gibt. Diese lagen zwischen 2000 und 2009 bei 90,8 % im Vergleich zu 67,5 % bei einer Transplantation zwischen 1992 und 1999. Andere Studien haben den Transplantationszeitpunkt ebenfalls als einen wichtigen Faktor für das Überleben identifiziert (Kasahara et al. 2013). Diese hohen Überlebensraten bilden die Voraussetzung für eine Verschiebung des Forschungsfokus auf die Komorbiditäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität der jungen Patient:innen.

In unserer Untersuchung wurde als Zusammenfassung des körperlichen Gesundheitsstatus Kriterien aus einer Studie von Ng et al. herangezogen, wonach die Patient:innen auf ein ideales Transplantationsergebnis untersucht wurden (Ng et al. 2012). Als Voraussetzung für ein ideales Transplantationsergebnis galten die Abwesenheit von Komplikationen durch die Immunsuppression und eine uneingeschränkte Transplantatfunktion. Nach durchschnittlich 19 Jahren erreichten nur 16,7 % der Patient:innen dieses Ziel.

In der Analyse über die Zeit hinweg zeigte sich, dass die Prävalenz von Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis im Laufe dieser Zeit kontinuierlich abnahm und von 54 auf 42, 26 und 8 % nach 10, 15, 20 bzw. 25 Jahren sank. In der Studie von Ng et al. erreichten nur 32 % der Patient:innen nach 10 Jahren ein ideales Transplantationsergebnis (Ng et al. 2012). Im Vergleich dazu erzielten in unserer Untersuchung zu diesem Zeitpunkt mehr als die Hälfte der Patient:innen ein ideales Ergebnis. Dabei bleibt zu beachten, dass die Kriterien in unserer Arbeit verändert wurden und die Daten daher nicht direkt verglichen werden. Zudem könnte der längere Beobachtungszeitraum unserer Studie einen *survivorship bias* zusätzlich verstärken. Dennoch ist es besorgniserregend, wie wenige unserer Patient:innen dieses Ziel erreichten.

Als Hauptkomplikation wurde die chronische Niereninsuffizienz (\geq Stadium 2) identifiziert, unter der nach durchschnittlich 19 Jahren 38,3 % unserer Patient:innen litten. Auch andere Studien berichten von einer Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz von 35 % bzw. 43 % jeweils 20 und 18 Jahre nach der pädiatrischen LT (de la Fuente et al. 2014; Martinelli et al. 2018). Bei einer Untersuchung der terminalen Niereninsuffizienz (Stadium 5) zeigten Ruebner et al., dass dieses Stadium bei nur 0,8 % der Lebertransplantierten Kinder auftrat (Ruebner et al. 2013). Auch in unserer Studie litten nur 0,8 % der Patient:innen ($n = 1$) unter einer terminalen Niereninsuffizienz. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patient:innen, die vor mehr als 20 Jahren eine LT erhalten haben, eine signifikant niedrigere GFR als Patient:innen kürzer nach der LT hatten. Die Beobachtung legt nahe, dass sich, obwohl die jungen Patient:innen zum aktuellen Zeitpunkt nur selten unter terminaler Niereninsuffizienz leiden, ihre Nierenfunktion im Laufe der Zeit weiterhin verschlechtern wird.

Eine weitere häufige Komplikation nach einer LT ist das Auftreten einer arteriellen Hypertonie. Diese trat bei circa 32 % der Patient:innen nach durchschnittlich 19 Jahren nach der LT auf. In einer anderen Studie litten 18 Jahre nach der pädiatrischen LT 59 % der Patient:innen unter einem arteriellen Hypertonus (de la Fuente et al. 2014). Studien mit einer kürzeren Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 11 bis 12 Jahren zeigten eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei pädiatrischen LT-Patient:innen von 24 bis 30 % (Kosola et al. 2014; McLin et al. 2012; Perito et al. 2016).

Obwohl die Datenlage uneinheitlich ist, könnten die Studien die tatsächliche Prävalenz noch unterschätzen. So demonstrierte eine Studie aus dem Jahr 2021 mit durchschnittlich 12-jährigen Lebertransplantierten, dass anhand von Blutdruckmessungen in Arztpraxen oder Kliniken bei 2,7 % der Patient:innen eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde. Bei ambulanten, selbst durchgeführten Blutdruckkontrollen zeigte sich jedoch, dass 47,2 % unter einem Bluthochdruck litten (Arikanoğlu et al. 2022).

Daher ist es möglich, dass noch mehr der jungen Transplantationspatient:innen unter einem unerkannten Bluthochdruck leiden. Regelmäßige eigenständig durchgeführte Blutdruckkontrollen könnten daher ein wichtiger Punkt in der Verbesserung der langfristigen Versorgung von Lebertransplantierten Patient:innen sein.

Eine deutlich seltenere Komplikation stellte hingegen Diabetes mellitus dar. Dieser trat bei nur 0,8 % der Patient:innen nach durchschnittlich 19 Jahren auf. Auch andere Untersuchungen beschreiben niedrige Diabetes-Prävalenzen von 0 bis 1 % bei pädiatrischen Patient:innen 10 Jahre nach der LT (Lee et al. 2015; Ng et al. 2012). Dies ist überraschend, denn 19,2 % unserer Patient:innen nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Glukokortikoide mit diabetogener Wirkung ein. Darüber hinaus erhielt die Mehrheit ein Tacrolimus-basiertes Therapieregime, das eine höhere diabetogene Wirkung als Cyclosporin A besitzt (Haddad et al. 2006). Eine weitere Studie fand heraus, dass bei 30% der 83 lebertransplantierten pädiatrischen Patient:innen pathologische Werte im oralen Glucosetoleranztest auftraten, während dies in der gesunden gleichaltrigen Normalbevölkerung nur bei 6 % der Fall war. Außerdem konnten diese Studie zeigen, dass erhöhte Werte im oralen Glucosetoleranztest vor allem mit der Dauer der CNI-Einnahme und nicht mit dem Alter der Patient:innen assoziiert ist (Perito et al. 2016).

Die Hälfte unserer Patient:innen (53,3 %) zeigte eine perfekte Transplantatfunktion ohne Leberwerterhöhungen oder Hinweise auf chronische Abstoßungsreaktionen oder eine Transplantatfibrose. Bei 6,7 % der Patient:innen konnte eine chronische Abstoßungsreaktion in der Transplantatbiopsie nachgewiesen werden.

Chronische Abstoßungsreaktionen sind häufige Auslöser von Transplantatdysfunktionen, der Hauptindikation für eine Retransplantation (Marudanayagam et al. 2010). In unserer Studie mussten 27,5 % der Patient:innen retransplantiert werden. Der Großteil der Retransplantationen erfolgte ≥ 90 Tage nach der ersten LT. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einem systematischen Review, der eine Retransplantationsrate von 3 bis 29 % nach der pädiatrischen LT registrierte (Dreyzin et al. 2015).

In einer Studie mit über 3.000 Patient:innen konnten Kasahara et al. eine LT im Jugendalter als Risikofaktor für Transplantatverluste identifizieren und führten dies unter anderem auf die Transition zurück. Als Ursachen wurden dabei der Wechsel in der medizinischen Versorgung von der Kinder- und Jugend- in die Erwachsenenmedizin, die Nebenwirkungen der langfristigen Immunsuppressiva-Einnahme und eine geringe Medikamentenadhärenz diskutiert (Kasahara et al. 2021).

Ein Viertel der Patient:innen unserer Studie wurde von den betreuenden Ärzt:innen als nonadhärent bewertet. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einem systematischen Review zur Adhärenz nach pädiatrischer Organtransplantation, das eine durchschnittliche Medikamentenadhärenzrate von 75% ergab (Killian et al. 2018). Nonadhärente Patient:innen litten in unserer Studie signifikant häufiger unter einer chronischen Abstoßungsreaktion und zeigten häufiger DSA sowie erhöhte Transaminasen.

Als objektiver Parameter wurde zusätzlich der Talspiegel der Immunsuppressiva im Blut der Patient:innen gemessen. Hier zeigte sich, dass der Großteil der Patient:innen innerhalb der letzten zehn Messungen Werte unterhalb des Zielspiegels hatten. Bei fast der Hälfte der Patient:innen (43 %) wurde ein Medikamentenspiegel unter der Nachweisgrenze registriert. Die Ergebnisse, dass 25 % unserer Patient:innen nonadhärent sind, sind besonders besorgniserregend, da Nonadhärenz zu chronischen Abstoßungsreaktionen, Retransplantationen und zum Tod der Patient:innen führen kann (O'Carroll et al. 2006).

Die kontrollierte Reduktion der Immunsuppression wäre jedoch sinnvoll zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen. Hierzu wäre eine Identifizierung toleranter Patient:innen wichtig. Patient:innen werden in Studien häufig als tolerant bezeichnet, wenn sie nach dem Absetzen der Immunsuppression weiterhin eine normale Lebertransplantatfunktion haben. Dies war in einer Studie mit 24 erwachsenen LT-Patient:innen bei 63 % der Fall (de la Garza et al. 2013). Eine Definition allein anhand von Leberwerten kann jedoch problematisch sein, da pädiatrische LT-Patient:innen trotz normaler Leberwerte eine Transplantatfibrose und eine histologische Hepatitis aufweisen können (Feng et al. 2018).

In der WISP-R Studie wurde bei 12 toleranten Patient:innen 5 Jahre nach dem Absetzen der Immunsuppression eine Transplantatbiopsie entnommen. Diese zeigte weder chronische Abstoßungsreaktionen noch fortschreitende Fibrosen. Jedoch entwickelten 7 der 12 Patient:innen de novo DSA. Darüber hinaus führte das Absetzen der Immunsuppression nicht zu einer niedrigeren Prävalenz der Komponenten des metabolischen Syndroms (Feng et al. 2018).

Trotz der zum Teil vielversprechenden Ergebnisse sind vor allem Studien mit kleinen Fallzahlen bekannt. Größere Untersuchungen sind erforderlich, um daraus entsprechende Empfehlungen für pädiatrische Patient:innen ableiten zu können.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte von uns mit Hilfe eines Fragebogens bei 63 Patient:innen analysiert werden. Hier zeigte sich, dass sich die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht von der der Normalbevölkerung unterschied. Die psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität war diskret erniedrigt. Diese Ergebnisse sind erfreulich, konnten jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden (Konidis et al. 2015; Kosola et al. 2012). Ein systematischer Review fand jedoch keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Lebertransplantierten und der Normalbevölkerung (Yang et al. 2014)

Eine besondere Belastung für den Alltag der Lebertransplantierten war die COVID-19-Pandemie. Zu Beginn der Pandemie waren fundierte Forschungsergebnisse rar und es wurde angenommen, dass immunsupprimierte Patient:innen ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf zu erleiden. So berichteten 40 % der Patient:innen, Ärzt:innentermine auf Grund von Ängsten nicht wahrgenommen zu haben. Dies entspricht Ergebnissen aus anderen Ländern, in denen ebenfalls 40 – 43 % der LT-Patient:innen Nachsorgetermine im Krankenhaus versäumten (Choudhury et al. 2022; Santonicola et al. 2021). Außerdem berichteten 71 % unserer Patient:innen über Ängste davor, das Transplantationszentrum oder ihre Hausärzt:innen (70 %) aufzusuchen. Inwiefern sich dadurch bedingte medizinische Versäumnisse während der COVID-19-Pandemie negativ auf die langfristige Gesundheit von transplantierten Patient:innen auswirken, sollte Gegenstand weiterer Forschung werden.

In unserer Untersuchung hatte sich die körperliche und psychische Gesundheit der Patient:innen im Vergleich zum Vorjahr nicht verändert. Erhöhte Werte in den Angst- und Depressions-Screeninginstrumenten traten bei 11 beziehungsweise 9 % der Patient:innen auf. Diese Werte sind niedriger als die vor der COVID-19-Pandemie gemessenen Werte. In einer britischen Studie zeigten 10 % der Patient:innen erhöhte Depressions- und 18 % erhöhte Angstwerte (Hames et al. 2016).

Innerhalb der letzten zwei Jahre seit Beginn der Durchführung unserer Untersuchung hat sich die Datenlage zu COVID-19-Infektionen bei transplantierten Patient:innen verbessert. Neue Untersuchungen zeigen, dass LT-Patient:innen mit einer COVID-19-Infektion keine per se erhöhte Sterblichkeit aufweisen (Colmenero et al. 2021). Eine erhöhte Sterblichkeit ist vor allem mit dem Alter und den Komorbiditäten assoziiert (Webb et al. 2020).

Neben der psychischen Gesundheit wurde in unserer Studie evaluiert, wie viele der durchschnittlich 24-jährigen Patient:innen Videosprechstunden nutzten. Überraschenderweise nahmen nur 12 % dieses Angebot in Anspruch. Die Patient:innen nutzen Videosprechstunden nicht als Ersatz für Termine im Transplantationszentrum, sondern ergänzend. Diese Patient:innen hatten in der Vergangenheit häufiger akute Abstoßungsreaktionen und lebten weiter vom Transplantationszentrum entfernt als Patient:innen, die die Videosprechstunde nicht nutzten.

Die Gründe für die geringe Nutzung der Videosprechstunden sind unklar. Eine italienische Untersuchung während der COVID-19-Pandemie ergab, dass 51,7 % der LT-Patient:innen angebotene Videosprechstunden nutzen. Patient:innen, die die Videosprechstunde nicht nutzen, waren deutlich älter und hatten eine niedrigere Schulbildung (Santonicola et al. 2021). Daher ist es verwunderlich, dass unsere jungen Patient:innen das Angebot nicht wahrnahmen. Es ist jedoch möglich, dass der hohe bürokratische Aufwand eine Hürde darstellte. Außerdem ist es denkbar, dass die Patient:innen auf Grund der Notwendigkeit von Labor- oder Ultraschalluntersuchungen Vor-Ort-Termine wahrnehmen mussten. Vollständig werden Videokonsultationen Termine vor Ort auch in Zukunft nicht ersetzen können. Dennoch kann Telemedizin eine effektive Arzt-Patienten-Kommunikation ermöglichen und dabei gleichzeitig Patient:innen lange Warte- oder Anfahrtszeiten ersparen (Le et al. 2019). Dies ist möglicherweise insbesondere für Langzeit-Transplantierte mit wenigen Komplikationen interessant und kann eine gute Arzt-Patienten-Beziehung zusätzlich stärken. Videokonsultationen könnten so neben regulären Terminen eine Option zur Klärung medizinische Fragen sein.

Zusammenfassend hat diese Forschungsarbeit gezeigt, dass die Prävalenz von Patient:innen mit einem idealen Transplantatergebnis über die Zeit stark sinkt und bei der 20. Jahreskontrolle nur noch 26 % ein ideales Transplantationsergebnis aufweisen. Dieses wurde anhand von 11 Kriterien definiert als die Abwesenheit von Komplikationen durch die Immunsuppression und eine uneingeschränkte Transplantatfunktion. Hauptgründe dafür waren die Entwicklung von chronischen Niereninsuffizienzen, arterieller Hypertonie und Leberwerterhöhungen. Trotz der häufigen Komorbiditäten war die Lebensqualität der Patient:innen in unserer Studie nicht wesentlich reduziert. Ungefähr ein Viertel der Patient:innen wurde als nicht adhärent eingestuft. Diese Patient:innen wiesen signifikant häufiger

Leberwerterhöhungen, DSA und chronische Abstoßungsreaktionen auf als adhärenzte Patient:innen. Außerdem zeigen unsere Ergebnisse, dass Non-Adhärenz besonders während der COVID-19-Pandemie auftrat. So nahmen 40 % der Patient:innen Ärzt:innentermine nicht wahr und sagten diese aufgrund ihrer Angst vor einer Coronavirus-Infektion ab. Die angebotenen Videosprechstunden wurde nur von 12 % der Patient:innen genutzt.

Diese Untersuchung belegt, dass Transitionspatient:innen eine vulnerable Patient:innengruppe darstellen, die trotz ihres jungen Alters häufig unter Komorbiditäten leidet und durch die COVID-19-Pandemie negativ in ihrer Therapieadhärenz beeinflusst wurde. Daher ist ein angepasstes Nachsorgekonzept für diese Patient:innen besonders wichtig. Dabei sollten die Etablierung eines möglichst nephroprotektiven Immunsuppressionsregimes unter weitgehender Meidung nephrotoxischer Medikamente sowie regelmäßige Blutdruckkontrollen im Vordergrund stehen. Eine Ergänzung im Nachsorgekonzept stellt die Telemedizin dar. Diese muss jedoch noch weiter in den Alltag von Ärzt:innen und Patient:innen etabliert werden. Hürden, die der Nutzung im Weg stehen, müssen identifiziert und abgebaut werden.

6. Deutsche Zusammenfassung

Durch steigende Überlebensraten von über 80 % nach 20 Jahren erreicht der Großteil der lebertransplantierten Kinder mittlerweile das Erwachsenenalter. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeitmorbidity und Lebensqualität dieser Patient:innen zu untersuchen.

In dieser retrospektiven Analyse von 120 in der Kindheit lebertransplantierten Patient:innen wurde untersucht, wie viele der Patient:innen ein ideales Transplantationsergebnis definiert als die Abwesenheit von Komplikationen durch die Immunsuppression und eine uneingeschränkte Transplantatfunktion hatten. Durchschnittlich 18,7 Jahre nach der Lebertransplantation wiesen nur 16,7 % der Patient:innen ein ideales Transplantationsergebnis auf. Limitierende Faktoren waren eine chronische Niereninsuffizienz (38,2 %), erhöhte Leberwerte (33,3 %) und arterielle Hypertonie (31,7 %). Dabei fiel die Prävalenz von Patient:innen mit einem idealen Transplantationsergebnis über die Zeit stetig ab. Die körperliche und mentale gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen war dennoch nicht wesentlich reduziert. Ein Viertel der Patient:innen (24,8 %) wurde von ihren behandelnden Ärzt:innen als wenig adhärenz eingeschätzt.

Als im Frühjahr 2020 die Coronavirus-19-Pandemie (COVID-19) Deutschland erreichte wurde ein Fragebogen mit Fragen zur psychischen Gesundheit der Patient:innen an 98 Transitionspatient:innen verschickt. Darüber hinaus wurde ihnen eine Videosprechstunde angeboten. Die Subgruppenanalyse dieses Fragebogens ergab, dass 70 % der Patient:innen in Folge der Coronainfektionsgefahr Angst davor hatten, das Transplantationszentrum oder ihre Hausärzt:innen aufzusuchen, und 40 % der Patient:innen die Termine zu Routinekontrollen nicht wahrnahmen. Die angebotene Videosprechstunde wurde von nur 12 % der Patient:innen in Anspruch genommen.

Diese Untersuchung belegt, dass Transitionspatient:innen eine vulnerable Patient:innengruppe darstellen, die trotz ihres jungen Alters häufig unter Komorbiditäten leidet und durch die COVID-19-Pandemie zusätzlich negativ in ihrer Therapieadhärenz beeinflusst wurde. Ein angepasstes Nachsorgekonzept ist daher für diese Patient:innen besonders wichtig. Außerdem sollten Barrieren in der Nutzung von Telemedizin identifiziert und beseitigt werden.

7. Englische Zusammenfassung

With increasing survival rates of over 80% after 20 years, most liver-transplanted children now reach adulthood. The aim of this study was to investigate patients' long-term morbidity and quality of life.

This retrospective analysis of 120 patients who underwent liver transplantation (LT) in childhood examined the prevalence of patients with an ideal outcome, which was defined as perfect graft function and the absence of complications caused by immunosuppression. After a mean of 18.7 years post-LT, only 16.7 % of the patients had an ideal outcome. Limiting factors were chronic kidney disease (38.2%), elevated liver enzymes (33.3 %), and arterial hypertension (31.7 %). The prevalence of patients with an ideal outcome decreased steadily over time. However, patients' physical and mental health-related quality of life was not significantly affected. One quarter of patients (24.8 %) were rated by their physicians as having low adherence to therapy.

When the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic reached Germany in the spring of 2020, a questionnaire with questions about patients' mental health was sent to 98 transition patients. In addition, patients were offered a video consultation. Subgroup analysis of this questionnaire revealed that 70% of patients were anxious about appointments at the transplant center or with primary care physicians because of the risk of corona infection, and 40% missed appointments. Video consultation was only used by 12% of patients.

This study demonstrates that transition patients are a vulnerable patient group who, despite their young age, often suffer from comorbidities and whose adherence to medication was further negatively affected by the COVID-19 pandemic. Therefore, a tailored follow-up concept is particularly important for these patients. Furthermore, barriers preventing the use of telemedicine should be identified and removed.

8. Abkürzungsverzeichnis

CNI	Calcineurininhibitoren
COVID - 19	Coronavirus disease 2019
DSA	Donor-spezifische Antikörper
GAD - 7	Generalized Anxiety Disorder Fragebogen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LT	Lebertransplantation
PHQ2	Patient Health Questionnaire 2
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überleben der Patient:innen nach Transplantationszeitpunkt (n = 594)	33
Abbildung 2: Häufigkeit von Kriterien, die ein ideales Transplantationsergebnis verhindern	34
Abbildung 3: Mentale und körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität im SF-12 von 63 Lebertransplantierten im Vergleich zur Normalbevölkerung	36

10. Literaturverzeichnis

- Annunziato R A, Emre S, Shneider B, Barton C, Dugan C A, Shemesh E (2007) Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. *Pediatr Transplant*, 11(6), 608-614.
- Arikanoglu E, Tabel Y, Selimoğlu A (2022) Evaluation of arterial hypertension by ambulatory blood pressure monitoring in pediatric liver transplant recipients. *Blood Press Monit*, 27(1).
- Berquist R K, Berquist W E, Esquivel C O, Cox K L, Wayman K I, Litt I F (2006) Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*, 10(3), 304-310.
- Brölsch C E, Neuhaus P, Burdelski M, Bernsau U, Pichlmayr R. (1984). Orthotopic transplantation of hepatic segments in infants with biliary atresia. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 25.–28. April 1984.
- Burra P (2012) The adolescent and liver transplantation. *J Hepatol*, 56(3), 714-722.
- Choudhury A, Varshney M, Sahoo B, Pamecha V, Sinha P, Patil N S, Mohapatra N, Sharma V, Kumar R (2022) Impact of covid-19 pandemic on quality of life and psychosocial difficulties among liver transplant recipients. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(2), 744.
- Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, Nuño J, Gastaca M, Bustamante-Schneider J, Cachero A, Lladó L, Caballero A, Fernández-Yunquera A, Loinaz C, Fernández I, Fondevila C, Navasa M, Iñarrairaegui M, Castells L, Pascual S, Ramírez P, Vinaixa C, González-Diequez M L, González-Grande R, Hierro L, Nogueras F, Otero A, Álamo J M, Blanco-Fernández G, Fábrega E, García-Pajares F, Montero J L, Tomé S, De la Rosa G, Pons J A (2021) Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol*, 74(1), 148-155.
- de la Fuente S, Citores M J, Baños I, Duca A, Cuervas-Mons V (2014) Long-Term Survivors After Pediatric Liver Transplantation Are at Increased Risk for Development of Cardiovascular Disease Events: Analysis of 30 Cases. *Transplant Proc*, 46(9), 3111-3113.
- de la Garza R G, Sarobe P, Merino J, Lasarte J J, D'Avola D, Belsue V, Delgado J A, Silva L, Iñarrairaegui M, Sangro B, Sola J J, Pardo F, Quiroga J, Herrero J I (2013) Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: Factors predictive of tolerance. *Liver Transpl*, 19(9), 937-944.

- de Ville de Goyet J, Hausleithner V, Reding R, Lerut J, Jamssem M, Otte J-B (1993) Impact Of Innovative Techniques On The Waiting List And Results In Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation*, 56(5), 1130-1136.
- Dreyzin A, Lunz J, Venkat V, Martin L, Bond G J, Soltys K A, Sindhi R, Mazariegos G V (2015) Long-term outcomes and predictors in pediatric liver retransplantation. *Pediatr Transplant*, 19(8), 866-874.
- DSO. (2021). Jahresbericht 2021. In.
- Ekong U D, Gupta N A, Urban R, Andrews W S (2019) 20- to 25-year patient and graft survival following a single pediatric liver transplant—Analysis of the United Network of Organ Sharing database: Where to go from here. *Pediatr Transplant*, 23(6), e13523.
- Feng S, Bucuvalas J C, Demetris A J, Burrell B E, Spain K M, Kanaparthi S, Magee J C, Ikle D, Lesniak A, Lozano J J (2018) Evidence of chronic allograft injury in liver biopsies from long-term pediatric recipients of liver transplants. *Gastroenterology*, 155(6), 1838-1851. e1837.
- Fredericks E M, Dore-Stites D, Well A, Magee J C, Freed G L, Shieck V, James Lopez M (2010) Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*, 14(8), 944-953.
- Grant A, Ng V L, Nicholas D, Dhawan A, Yazigi N, Ee L C, Stormon M O, Gilmour S M, Schreiber R A, Carmody E, Otley A R, Group P S (2021) The effects of child anxiety and depression on concordance between parent-proxy and self-reported health-related quality of life for pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant*, 25(7), e14072.
- Haddad E M, McAlister V C, Renouf E, Malthaner R, Kjaer M S, Glud L L (2006) Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4), Cd005161.
- Hames A, Matcham F, Joshi D, Heneghan M A, Dhawan A, Heaton N, Samyn M (2016) Liver transplantation and adolescence: The role of mental health. *Liver Transpl*, 22(11), 1544-1553.
- Kasahara M, Katono M, Schlegel A, Kubota T, Nakazato Y, Uchida H, Shimizu S, Yanagi Y, Takeda M, Fukuda A, Sakamoto S (2019) Waiting list mortality for pediatric deceased donor liver transplantation in a Japanese living-donor–dominant program. *Pediatr Transplant*, 23(8), e13578.
- Kasahara M, Umeshita K, Eguchi S, Eguchi H, Sakamoto S, Fukuda A, Egawa H, Haga H, Kokudo N, Sakisaka S, Takada Y, Tanaka E, Uemoto S, Ohdan H (2021)

- Outcomes of Pediatric Liver Transplantation in Japan: A Report from the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Transplantation*, 105(12), 2587-2595.
- Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S, Japanese Liver Transplantation S (2013) Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant*, 13(7), 1830-1839.
- Killian M O, Schuman D L, Mayersohn G S, Triplett K N (2018) Psychosocial predictors of medication non-adherence in pediatric organ transplantation: A systematic review. *Pediatr Transplant*, 22(4), e13188.
- Kim J S, Broering D C, Tustas R Y, Fischer L, Ganschow R, Burdelski M, Rogiers X (2004) Split liver transplantation: Past, present and future. *Pediatr Transplant*, 8(6), 644-648.
- Konidis S V, Hrycko A, Nightingale S, Renner E, Lilly L, Therapondos G, Fu A, Avitzur Y, Ng V L (2015) Health-related quality of life in long-term survivors of paediatric liver transplantation. *Paediatr Child Health*, 20(4), 189-194.
- Kosola S, Lampela H, Lauronen J, Mäkisalo H, Jalanko H, Qvist E, Pakarinen M P (2012) General health, health-related quality of life and sexual health after pediatric liver transplantation: a nationwide study. *Am J Transplant*, 12(2), 420-427.
- Kosola S, Lampela H, Makisalo H, Lohi J, Arola J, Jalanko H, Pakarinen M (2014) Metabolic syndrome after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*, 20(10), 1185-1192.
- Lamba S, Nagurka R, Desai K K, Chun S J, Holland B, Koneru B (2012) Self-reported non-adherence to immune-suppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant*, 26(2), 328-335.
- Le L B, Rahal H K, Viramontes M R, Meneses K G, Dong T S, Saab S (2019) Patient Satisfaction and Healthcare Utilization Using Telemedicine in Liver Transplant Recipients. *Dig Dis Sci*, 64(5), 1150-1157.
- Lee S, Kim J M, Choi G S, Kwon C H, Choe Y H, Joh J W, Lee S K (2015) Sustained linear growth and preserved renal function in 10-year survivors of pediatric liver transplantation. *Transpl Int*, 28(7), 835-840.
- Martinelli J, Habes D, Majed L, Guettier C, Gonzales E, Linglart A, Larue C, Furlan V, Pariente D, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, Jacquemin E, Bernard O

- (2018) Long-term outcome of liver transplantation in childhood: A study of 20-year survivors. *Am J Transplant*, *18*(7), 1680-1689.
- Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson B K, Mirza D F, Mayer D, Buckels J, Bramhall S R (2010) Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB (Oxford)*, *12*(3), 217-224.
- McLin V A, Anand R, Daniels S R, Yin W, Alonso E M (2012) Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*, *12*(1), 183-190.
- Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, Egawa H, Yurugi K, Masuda S, Minamiguchi S, Maekawa T, Uemoto S, Haga H (2012) Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl*, *18*(11), 1333-1342.
- Ng V L, Alonso E M, Bucuvalas J C, Cohen G, Limbers C A, Varni J W, Mazariegos G, Magee J, McDiarmid S V, Anand R (2012) Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr*, *160*(5), 820-826.e823.
- O'Carroll R E, McGregor L M, Swanson V, Masterton G, Hayes P C (2006) Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: A pilot study. *Liver Transpl*, *12*(12), 1862-1868.
- O'Leary J G, Klintmalm G B (2013) Impact of donor-specific antibodies on results of liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, *18*(3).
- Perito E R, Lustig R H, Rosenthal P (2016) Metabolic Syndrome Components After Pediatric Liver Transplantation: Prevalence and the Impact of Obesity and Immunosuppression. *Am J Transplant*, *16*(6), 1909-1916.
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation of one donor liver to two recipients (splitting transplantation)—a new method for further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir*, *373*, 127-130.
- Reiss J G, Gibson R W, Walker L R (2005) Health Care Transition: Youth, Family, and Provider Perspectives. *Pediatrics*, *115*(1), 112-120.
- Ruebner R L, Reese P P, Denburg M R, Abt P L, Furth S L (2013) End-stage kidney disease after pediatric nonrenal solid organ transplantation. *Pediatrics*, *132*(5), e1319-e1326.

- Ryckman F C, Flake A W, Fisher R A, Tchervenkov J I, Pedersen S H, Balistreri W F (1991) Segmental orthotopic hepatic transplantation as a means to improve patient survival and diminish waiting-list mortality. *J Pediatr Surg*, 26(4), 422-428.
- Santonicola A, Zingone F, Camera S, Siniscalchi M, Ciacci C (2021) Telemedicine in the COVID-19 era for Liver Transplant Recipients: an Italian lockdown area experience. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 45(3), 101508.
- Shemesh E, Annunziato R A, Arnon R, Miloh T, Kerkar N (2010) Adherence to medical recommendations and transition to adult services in pediatric transplant recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 15(3), 288-292.
- Soltys K A, Mazariegos G V, Squires R H, Sindhi R K, Anand R, Group T S R (2007) Late Graft Loss or Death in Pediatric Liver Transplantation: An Analysis of the SPLIT Database. *Am J Transplant*, 7(9), 2165-2171.
- Starzl T E, Groth C G, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti V A, Moon J B, Blanchard H, Martin A J, Jr., Porter K A (1968) Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg*, 168(3), 392-415.
- Starzl T E, Koep L J, Halgrimson C G, Hood J, Schroter G P, Porter K, Weil III R (1979a) Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology*, 77(2), 375-388.
- Starzl T E, Koep L J, Schröter G P, Halgrimson C G, Porter K A, Weil R, 3rd (1979b) Liver replacement for pediatric patients. *Pediatrics*, 63(6), 825-829.
- Starzl T E, Marchioro T L, Vonkaulla K N, Hermann G, Brittain R S, Waddell W R (1963) HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet*, 117, 659-676.
- Taylor R M, Franck L S, Gibson F, Donaldson N, Dhawan A (2009) Study of the factors affecting health-related quality of life in adolescents after liver transplantation. *Am J Transplant*, 9(5), 1179-1188.
- Webb G J, Marjot T, Cook J A, Aloman C, Armstrong M J, Brenner E J, Catana M A, Cargill T, Dhanasekaran R, García-Juárez I, Hagström H, Kennedy J M, Marshall A, Masson S, Mercer C J, Perumalswami P V, Ruiz I, Thaker S, Ufere N N, Barnes E, Barritt A S t, Moon A M (2020) Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(11), 1008-1016.
- Yang L S, Shan L L, Saxena A, Morris D L (2014) Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver International*, 34(9), 1298-1313.

11. Erklärung zum Eigenanteil an der Publikation

11.1. Long-term outcome of pediatric liver transplant recipients who have reached adulthood – a single center experience

Das Thema der Publikation wurde mir von Frau Prof. Sterneck zur Verfügung gestellt. Die Konzeption und Planung der Studie wurden gemeinsam von Frau Prof. Sterneck und mir durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde von mir durchgeführt. Die Auswahl des Patient:innenkollektivs wurde mithilfe eines von Herrn Siegbert Scheibner gepflegten Registers des Universitären Transplantations-Centrums von mir durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte anschließend durch mich aus der digitalen Patientenverwaltungssoftware Soarian Clinicals und auch aus Patientenakten in Papierform. Hierbei wurden Daten wie Patient:innencharakteristika, Daten zu der Immunsuppression und zum idealen Transplantationsergebnis erhoben.

Bei der Auswahl der auszuwertenden Parameter wurde ich durch Frau Prof. Sterneck beraten. Bei der Planung der statistischen Auswertung wurde ich durch Herrn Eik Vettorazzi vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie unterstützt. Die statistische Auswertung der Daten selbst wurde von mir eigenhändig durchgeführt. Auch die Tabellen und Abbildungen wurden eigenhändig erstellt.

Das Manuskript wurde durch mich und Frau Prof. Sterneck erstellt. Anschließend erfolgte eine Revision durch Herrn Prof. Fischer, Frau Prof. Herden, Frau Dr. Grabhorn und Herrn Dr. Rütter. Nach dem Revisionsprozess durch das Journal wurden von mir zusätzlich Daten aus den Fragebogen erhoben, die von den Patient:innen bei ihrer jährlichen Kontrolluntersuchung regelmäßig ausgefüllt werden. Hier wurde Frau Dr. Buchholz aus der Spezialambulanz für Transplantationspsychologie beratend hinzugezogen.

11.2. Psychosocial situation, adherence, and utilization of video consultation in young adult long-term pediatric liver transplant recipients during COVID-19 pandemic

Die Planung der Studie wurde hauptsächlich durch Frau Prof. Sterneck und mich durchgeführt, wobei wir durch die Transplantationspsychologinnen Frau Dr. Kröncke und Frau Dr. Buchholz sowie durch Frau Dr. Lang unterstützt wurden.

Nachdem Frau Prof. Sterneck und ich die Einschlusskriterien definiert hatten, evaluierte ich, welche Transitionspatient:innen in unsere Studie aufgenommen werden konnten. Anschließend suchte ich die jeweiligen Patient:innen in der Datenbank der Transplantationskoordination heraus. Die Literaturrecherche führten Frau Dr. Kröncke und ich durch.

Die Publikation wurde gemeinsam von Frau Dr. Kröncke, Frau Prof. Sterneck , Frau Dr. Buchholz und mir erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte größtenteils durch mich, einzelne Auswertungen wurden von Frau Dr. Kröncke und Frau Dr. Buchholz durchgeführt. Die Tabellen und Abbildungen wurden anschließend ebenfalls von Frau Dr. Kröncke, Frau Dr. Buchholz und mir erstellt.

In Revisionsprozess halfen Frau Dr. Briem Richter, Frau Dr. Lang und Frau Dr. Grabhorn zusätzlich bei der Überarbeitung des Manuskripts.

12. Danksagung

Danksagung entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

13. Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen,

14. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Hamburg, den

Unterschrift: