

4. Ergebnisse

4.1 Literatursuche

Nur 63/861 Publikationen erfüllten alle Einschlusskriterien. Ausschlussgründe waren: 1) 89/861 Publikationen wurden vor dem definierten Zeitfenster (<1987) veröffentlicht, 2) 192/861 Publikationen erfüllten nicht die geforderten Kriterien einer klinischen Studie, 3) 132/861 Publikationen analysierten nicht renale Transplantation, 4) 136/861 Publikationen studierten keine immunsuppressiven Behandlungsprotokolle, 5) 122/861 Publikationen prüften ausschließlich Mehrfachtransplantate, 6) 72/861 Publikationen analysierten < 50 Patienten pro Studienarm, 7) 42/861 Publikationen waren nicht multizentrisch angelegte Versuche, 8) 13/861 Publikationen waren Doppelpublikationen. Die ausgewählten 63 Publikationen ermittelten die Ergebnisse von 50 klinischen Studien mit durchschnittlich 344 Patienten pro Studie. Auf Grund unterschiedlich langer Nachbeobachtungszeiträume (3 Monate – 10 Jahre) wurden maximal fünf Publikationen pro Studie untersucht.

4.2 Qualitätseinschätzung der Publikationen

4.2.1 Studienqualität

Es wurde ein Punktwert von 2,3 (Streubreite 1 – 5) auf der Jadad-Skala ermittelt. Nur 14/63 (22,2%) Publikationen erreichten eine signifikante Studienqualität (Jadad-Punktwert >3). Diese wiesen gleichzeitig eine deutlich höhere Publikationsqualität, ermittelt mit CONSORT, auf (77,2% versus 66,7%, $p=0,04$). Obgleich nur randomisierte Studien für die Analysen zugelassen waren, wurde in 48/63 (76%) der Publikationen von keiner detaillierten Patientenzuordnung berichtet. Mehrheitlich (43/63, 68,3%) waren die Studien nicht verblindet. Auch in vielen doppelblind angelegten Studien (7/63, 11,1%) wurde die Methode der Verblindung nicht näher erläutert. Im Median betrug die publizierte Nachbeobachtung 12 Monate (Streubreite 3-120). Nur 13/50 (26%) Studien berichteten über einen Nachbeobachtungszeitraum von > 12 Monaten.

4.2.2 Publikationsqualität

Die Publikationen erfüllten im Mittel 69,1% der CONSORT-Qualitätskriterien für Publikationsqualität (Streubreite 33% – 100%). Informationen über die Anzahl randomisierter Patienten, das Patienten- und Transplantatüberleben sowie die Nennung unerwünschter

Wirkungen waren in über 90% der Publikationen verfügbar. Bezüglich des berichteten Transplantatüberlebens blieb in fast 1/3 der Studien jedoch unklar, wie der Tod des Patienten mit funktionierendem Transplantat bewertet wurde (zensiert: ja oder nein). Auch weitere notwendige Kriterien wurden von der Mehrheit der 63 Publikationen nicht erreicht. So gaben nur 15/63 (23,8%) Studien einen 95%-igen Konfidenzintervall für den primären Endpunkt an. Lediglich 4/37 (10,8%) Publikationen mit erweiterten Analysen berichteten darüber, ob diese im Voraus spezifiziert wurden oder „post-hoc“-Analysen waren. Rejektionsraten wurden generell in 58/63 (92,1%) der Publikationen wiedergegeben, allerdings differenzierten nur 46% zwischen den Termini „BPAR“ und „behandelte“ akute Rejektionen.

4.2.3 Verfügbarkeit der Resultate

Vier Schweregrade wurden definiert: „leicht“ (n=24), „wenig schwer“ (n=30), „schwer“ (n=7) und „sehr schwer“ (n=2).

4.2.4 Einflussfaktoren auf die Publikationsqualität

Der Qualitätsfaktor der Fachzeitschrift korrelierte signifikant mit der Studienqualität ($p=0,012$, $r=0,32$) und der Publikationsqualität ($p=0,031$, $r=0,27$). Eine negative Korrelation fand sich zwischen der Publikationsqualität und der Dauer der Nachbeobachtung ($p=0,007$, $r=-0,34$). Zwischen der Publikationsqualität und der Zahl der Patienten und dem Publikationsjahr bestand kein statistischer Zusammenhang. Die Publikationsqualität der Publikationen von nordamerikanischen, europäischen oder anderen Autoren differierte nicht.

4.2.5 Zuverlässigkeit

Die interne Konsistenz, ermittelt mit der „Einzelwert-Gesamt-Korrelation“ für die CONSORT-Elemente, wies einen Wert von minimal 0,137 für das Kriterium „Anzahl der randomisierten Patienten“ auf. Alle weiteren Kriterien korrelierten mit dem erwarteten und notwendigen Niveau von $>0,2$. Die interne Konsistenz, ermittelt mit dem Cronbach-Alpha-Test, erreichte das erwartete Niveau von $>0,7$ mit einem Wert von 0,758. Der Kappa-Wert als Maß der Übereinstimmung der Beobachter untereinander betrug minimal 0,515 und erreichte ein erforderliches Signifikanzniveau von $>0,8$ bei 14 von 19 Parametern.

4.3 Analyse der Präsentation und Definition akuter Rejektionen im Detail

4.3.1 Literatursuche

Die selektierten 44 Publikationen (veröffentlicht nach 1994) berichteten über die Resultate aus 33 Studien mit durchschnittlich 349 Patienten (Streubreite 100 – 719) und maximal 3 Publikationen pro Studie. 3/10 Publikationen zum Thema „Nachbeobachtung“ wurden eliminiert, da weder „behandelte“ Rejektionen noch „BPAR“ ausgewertet wurden. Die Gesamtanalyse basierte somit auf 41 Studienberichten.

4.3.2 Definition der akuten Rejektion

Nur 8/41 (19,5%) Publikationen definierten den Begriff „akute Rejektion“ mit ausreichender Genauigkeit, die dem Leser eine Reproduktion der Studienbedingungen erlauben würde. Ein Anstieg der Serumkreatininkonzentration wurde von allen 8 Publikationen, wenn auch in unterschiedlicher Höhe, gefordert. In 4/8 Publikationen basierte die Definition ausschließlich auf dem Anstieg der Serumkreatininkonzentration. Vier weitere Publikationen beschrieben darüber hinaus klinische Symptome wie Oligurie, Spannung über dem Transplantat und einen Anstieg der Körpertemperatur. Zusätzlich wurde in einigen Studien über eine Schwellung des Transplantats (n=3), eine verminderte Perfusion (n=1) und andere Ursachen der Transplantatfunktionsstörung berichtet.

4.3.3 Berichtete Rejektionsraten

13/41 (31,7%) Studien publizierten nur eine Diagnose der akuten Rejektion. Die Mehrheit der Publikationen (28/41, 68,3%) berichtete von „BPAR“ in Verbindung mit „behandelten“ (n=4), „klinischen“ (n=7), „vermuteten“ (n=8), „akuten“ (n=8) oder mit „klinischen“ und „vermuteten“ Rejektionen (n=1).

4.3.4 Anteil „non-BPAR“

Die Auswertung berücksichtigte 28 Studien mit insgesamt 71 Studienarmen über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt zwölf Monaten. Die Rate der „behandelten“ akuten Rejektionen betrug 32,6% (Median) und die Rate „BPAR“ 25% (Median). Die Rate „non-BPAR“ ergab 6,5% (Median) mit einer breiten Streuung (0% – 16,9%). Der relative Anteil „non-BPAR“ betrug im Median 20,5% (Streuung 0% – 75%).

4.3.5 Systematische Unterschiede in der Qualität der Präsentation von Studienergebnissen

Die Publikationen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A: Angabe nur einer Diagnose von akuter Rejektion (n=13) und Gruppe B: Angabe von mehr als einer Diagnose akuter Rejektion (n=28). Eine spezifische Definition der Rejektion wurde nur in 1/13 (7,7%) der Gruppe A angeboten, verglichen mit 7/28 (25%) der Gruppe B. Bezüglich der Anzahl der randomisierten Patienten und dem Publikationsjahr fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Studien der Gruppe B wurden in Fachzeitschriften mit einem signifikant höheren Qualitätsfaktor veröffentlicht (A: $2,7 \pm 2,8$ versus B: $5,7 \pm 6,2$, $p=0,04$).

Die Rate „BPAR“ in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Sie betrug bis zum Monat 6 in Gruppe A 20,8% und in Gruppe B 23,4% (ns). Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten lag die Rejektionsrate in Gruppe A bei 24,9% und in Gruppe B bei 26,4% (ns).

Effektivitätsanalysen wurden in 37/41 (90,2%) Studien durchgeführt (Gruppe A: 10/13 (76,9%), B: 27/28 (96,4%), ns). „BPAR“ wurde als primärer Endpunkt in 20/41 (48,8%) oder Teil eines zusammengesetzten Endpunkts in 5/41 (12,2%) angenommen.

27/35 (77,1%) Publikationen, die „BPAR“ berichteten, korrelierten den Schweregrad entsprechend der Banff-Klassifikation.

Drei Studien forderten Biopsien für alle Patienten mit „vermuteter“ Rejektion. In 8 weiteren Publikationen wurde die Diagnose „vermutete Rejektion“ im Sinne von „Episode der akuten Ablehnung, die klinisch diagnostiziert und medikamentös behandelt wurde“, verstanden; eine Biopsie wurde nicht durchgeführt oder zeigte keine Zeichen einer Rejektion entsprechend den „Banff-Kriterien“.

4.4 Amerika und Europa: Bestehen systematische Unterschiede zwischen beiden wissenschaftlichen Kulturen?

4.4.1 Literatursuche

Die selektierten 44 Publikationen, veröffentlicht nach 1994, berichteten über Resultate von 33 Studien mit durchschnittlich 349 Patienten (Streubreite 100-719) und einem Maximum von drei Publikationen pro Studie.

4.4.2 Potentielle Einflussfaktoren

Von den Publikationen waren 24/44 (54,5%) europäischen und 20/44 (45,5%) amerikanischen Ursprungs. Signifikant mehr europäische Publikationen berichteten über „behandelte“ Rejektionen und „BPAR“ (A: 8/20 (40,0%) versus E: 18/24 (75,0%), $p=0,019$).

Die Publikationen beider Kontinente wiesen ähnliche mediane Qualitätsfaktoren der Fachzeitschriften (A: 4,93 versus E: 4,62, ns) auf. Die Zahl der randomisierten Patienten betrug durchschnittlich 298,3 in amerikanischen und 391,9 in europäischen Versuchen ($p=0,049$). Die mittlere Rate „non-BPAR“ unterschied sich nicht erheblich zwischen den Kontinenten (A: 6,13% (Streubreite 0%-12,8%) versus E: 8,43% (Streubreite 0%-16,9%), ns).

