

Ist die Allokation von Nieren-Transplantaten optimal?

Eine empirische Überprüfung
anhand des DALY-Konzeptes
auf Datenbasis des
United States Renal Data System (USRDS)

Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades (Dr. rer. soc.)
des Fachbereichs Gesellschaftswissenschaften
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Monique
Zimmermann-Stenzel**

aus Mannheim
2006

Die Dissertation wurde am 09.02.2006 vom Fachbereich 03 Sozial- und Kulturwissenschaften der Justus-Liebig-Universität Giessen als Dissertation angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Peter Schmidt

Zweitgutachter: Prof. Dr. Dr. Ulrich Mueller, Universität Marburg

Tag der Disputation: 18.05.2006

Danke

möchte ich an dieser Stelle den Menschen sagen, die mich während der Zeit der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. Dr. Ulrich Mueller für die Betreuung und für die Möglichkeit, meine Arbeit auf -auch internationalen- Tagungen vorzustellen, danken. Außerdem danke ich Ihm für die Bereitstellung der USRDS-Daten im Rahmen des gemeinsamen Projektes.

Prof. Dr. Peter Schmidt danke ich für die anregenden Diskussionen während der Präsentation meiner Arbeit im Kolloquium und die freundliche Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich bei Annemarie Harms, Marie-Renée Afanou, Sabine Groos und Oleg Kostyrkin, meinen Kolleg(inn)en am Institut für medizinische Soziologie und Sozialmedizin der Universität Marburg, für die angenehme und freundliche Zusammenarbeit.

Antje Simak und Kerstin Werner möchte ich ganz herzlich für das Korrekturlesen und dafür danken, dass sie jederzeit „ein Ohr für mich hatten“.

Meinen Eltern und meinem Bruder Christoph Zimmermann möchte ich dafür danken, dass sie mich in meinem Vorhaben der Promotion immer bestärkt und mich darin unterstützt haben.

Meinem Mann Klaus Stenzel danke ich für das Korrekturlesen und die Anregungen. Außerdem möchte ich ihm dafür danken, dass er mir bei kleineren oder auch größeren technischen Problemen zur Seite stand und auch sonst jederzeit für mich da war.

I INHALTSVERZEICHNIS

II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
III	TABELLENVERZEICHNIS	8
1	EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT	9
1.1	MEDIZINISCHE HINTERGRÜNDE TERMINALER NIERENINSUFFIZIENZ	9
1.1.1	<i>Definition</i>	9
1.1.2	<i>Ursachen</i>	10
1.1.3	<i>Behandlungsmöglichkeiten</i>	12
1.1.3.1	<i>Dialyse</i>	12
1.1.3.2	<i>Transplantation</i>	13
1.1.4	<i>Historische Daten zur Nieren-Transplantation</i>	15
1.1.5	<i>Richtlinien für die Allokation von Nierenspenden</i>	16
1.1.5.1	<i>Kriterien und Allokationssystem in Deutschland</i>	16
1.1.5.2	<i>Kriterien und Allokationssystem in den USA</i>	19
1.2	EPIDEMIOLOGISCHE HINTERGRÜNDE TERMINALER NIERENINSUFFIZIENZ	22
1.2.1	<i>Prävalenz von terminaler Niereninsuffizienz: BRD, USA und internationaler Vergleich</i>	22
1.2.2	<i>Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz: BRD, USA und internationaler Vergleich</i>	25
1.2.3	<i>Krankheitslast der Gesellschaft durch terminale Niereninsuffizienz</i>	28
1.2.4	<i>Überlebenszeit von Dialyse-Patienten versus transplantierten Patienten und der generellen Bevölkerung am Beispiel der USA</i>	29
1.2.5	<i>Überlebenszeit von Spendernieren am Beispiel der USA</i>	30
1.2.6	<i>Wartezeit bis zum Erhalt einer Spenderniere und Anzahl der Transplantationen am Beispiel der USA</i>	31
1.3	DEFINITION EINER OPTIMALEN ALLOKATION VON NIERENSPENDEN UND ZIEL DIESER ARBEIT	33
1.3.1	<i>Definition einer optimalen Allokation von Nierenspenden</i>	34
1.3.2	<i>Anlass und Ziel der Arbeit</i>	40

2	FORSCHUNGSSTAND	42
2.1	SOZIALE UNGLEICHHEITEN BEI DER AUFNAHME IN DIE WARTELISTE	42
2.2	SOZIALE UNGLEICHHEITEN BEI DER ZUTEILUNG DER NIEREN-TRANSPLANTATE	48
2.3	ALLOKATION DER SPENDERORGANE IM HINBLICK AUF DIE MAXIMIERUNG DER ÜBERLEBENSZEIT UND IM HINBLICK AUF DIE MINIMIERUNG DER KRANKHEITSLAST	54
2.4	ZUSAMMENFASSUNG	54
3	DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEARS (DALYS)	56
3.1	TECHNISCHE ASPEKTE UND ANNAHMEN IN BEZUG AUF DIE BERECHNUNG VON DALYS	57
3.1.1	<i>Geschlechtsspezifische Differenzierung</i>	58
3.1.2	<i>Beeinträchtigungsgewichte</i>	60
3.1.3	<i>Altersgewichtung</i>	61
3.1.4	<i>Diskontierung der Zukunft</i>	63
3.1.5	<i>Co-Beeinträchtigungen</i>	65
3.2	YEARS LIVED WITH DISABILITY (YLDs)	66
3.3	YEARS OF LIFE LOST (YLLs)	67
3.4	ZUSAMMENFASSUNG	68
4	DATEN UND METHODEN	70
4.1	DATENGRUNDLAGE UND DATENBESCHREIBUNG	70
4.1.1	<i>Das United States Renal Data System (USRDS)</i>	70
4.1.1.1	<i>Struktur, Organisation und Aufgaben</i>	70
4.1.1.2	<i>Datenquellen und Datenerhebung</i>	73
4.1.1.3	<i>Datenqualität</i>	75
4.1.2	<i>Datenaufbereitung und Datenauswahl</i>	77
4.1.2.1	<i>Auswahl der verwendeten Dateien und Erstellung des Arbeitsdatensatzes</i>	77
4.1.2.2	<i>Umgang mit fehlenden Werten: das Verfahren der multiplen Imputation</i>	80
4.1.3	<i>Verwendete Variablen und Operationalisierungen</i>	85
4.1.4	<i>Beschreibung der untersuchten Population</i>	87

4.2	METHODEN	89
4.2.1	<i>Ereignisanalyse</i>	89
4.2.1.1	<i>Grundlagen der Ereignisanalyse</i>	90
4.2.1.2	<i>Die Cox-Regression</i>	93
4.2.1.2.1	<i>Das Proportional-Hazards Modell und seine Voraussetzungen</i>	94
4.2.1.2.2	<i>Überprüfung der Proportional-Hazards-Annahme</i>	95
4.2.1.2.3	<i>Die Partial-Likelihood-Methode</i>	100
4.2.2	<i>Vorgehensweise in dieser Arbeit und Umsetzung mit SAS®</i>	101
5	ERGEBNISSE	107
5.1	DESKRIPTIVE ERGEBNISSE HINSICHTLICH DES TRANSPLANTATIONSTATUS	107
5.1.1	<i>Transplantationsstatus nach Geschlecht</i>	108
5.1.2	<i>Transplantationsstatus nach Inzidenzalter</i>	108
5.1.3	<i>Transplantationsstatus nach Ethnizität</i>	109
5.1.4	<i>Transplantationsstatus nach Bildung</i>	110
5.1.5	<i>Transplantationsstatus nach Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn</i>	111
5.1.6	<i>Transplantationsstatus nach Haushaltseinkommen</i>	112
5.1.7	<i>Überlebensstatus nach Transplantationsstatus</i>	113
5.2	WAHRSCHEINLICHKEITEN FÜR DEN ERHALT EINES NIEREN-TRANSPLANTATS	113
5.2.1	<i>Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit, ein Nieren-Transplantat zu erhalten, ohne Kontrolle medizinischer und immunologischer Faktoren</i>	114
5.2.2	<i>Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit, ein Nieren-Transplantat zu erhalten, unter Kontrolle medizinischer und immunologischer Faktoren</i>	118
5.2.3	<i>Zusammenfassung</i>	121
5.3	REALE UND SIMULIERTE ÜBERLEBENSZEIT SEIT ESRD-BEGINN	122
5.4	REALE UND SIMULIERTE DALYS	128
5.5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	133

6	DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND SCHLUßBEMERKUNG	_____	135
6.1	GLEICHE TRANSPLANTATIONSCHANCEN FÜR ALLE PATIENTEN?	_____	135
6.2	IST DIE ALLOKATION DER NIEREN-TRANSPLANTATE OPTIMAL?	_____	140
6.3	SCHLUßBEMERKUNGEN	_____	142
7	LITERATUR	_____	145
	ANHANG	_____	164

II Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grunderkrankungen der ESRD-Neuerkrankungen 2003, BRD</i>	10
<i>Abbildung 2: Grunderkrankungen der ESRD-Neuerkrankungen 2003, USA</i>	11
<i>Abbildung 3: Prävalenz terminaler Niereninsuffizienz im Jahresvergleich, BRD und USA</i>	23
<i>Abbildung 4: Prävalenz terminaler Niereninsuffizienz 2003 im internationalen Vergleich</i>	24
<i>Abbildung 5: Inzidenz terminaler Niereninsuffizienz im Jahresvergleich, BRD und USA</i>	26
<i>Abbildung 6: Inzidenz terminaler Niereninsuffizienz 2003 im internationalen Vergleich</i>	27
<i>Abbildung 7: Überlebenszeit postmortaler Spendernieren in den USA</i>	31
<i>Abbildung 8: Anzahl der Patienten auf der Warteliste und Anzahl der Transplantationen im Jahresvergleich, USA</i>	32
<i>Abbildung 9: Wartezeit der ESRD-Patienten bis zur Erst-Transplantation (postmortale Spenderniere) im Jahresvergleich, USA</i>	33
<i>Abbildung 10: DALYs-Altersgewichtungsfunktion: relativer Wert eines in unterschiedlichen Altersjahren gelebten Lebensjahres</i>	63
<i>Abbildung 11: Struktur und Organisation des USRDS</i>	71
<i>Abbildung 12: Struktur der USRDS-Datenbank</i>	72
<i>Abbildung 13: Erstellung des Arbeitsdatensatzes</i>	78
<i>Abbildung 14: Übergangsrates $r(t)$</i>	91
<i>Abbildung 15: Kumulierte Überlebensverteilungsfunktion $F(t)$</i>	92
<i>Abbildung 16: Überlebensfunktion $G(t)$</i>	92
<i>Abbildung 17: Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen der jeweiligen Kovariaten des Cox-Modells mit der Zielvariable Wartezeit</i>	96
<i>Abbildung 18: Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen der jeweiligen Kovariaten des Cox-Modells mit der Zielvariable Überlebenszeit</i>	98
<i>Abbildung 19: Überlebenskurven der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten seit ESRD-Inzidenz, real und simuliert</i>	123
<i>Abbildung 20: Vergleich der Absolutwerte der Differenzen der Überlebenszeit (simuliert - real, Plot der Häufigkeiten)</i>	126

- Abbildung 21: Perzentilwerte der Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten bei Erhalt eines Transplantats und der real Transplantierten _____ 127*
- Abbildung 22: Reale und simulierte DALYs der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten _____ 129*
- Abbildung 23: Vergleich der Absolutwerte der Differenzen der DALYs (real - simuliert, Plot der Häufigkeiten) _____ 131*
- Abbildung 24: Perzentilwerte der DALYs der Nicht-Transplantierten bei Erhalt eines Transplantats und der real Transplantierten _____ 132*

III Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Historische Eckdaten zur Nieren-Transplantation</i>	16
<i>Tabelle 2: Durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung der generellen U.S. Bevölkerung 2002 und der prävalenten ESRD-Patienten 2003 in Jahren</i>	29
<i>Tabelle 3: DALY-Beeinträchtigungsgewichte mit dazugehörigen Beeinträchtigungsklassifizierungen und Indikatoren</i>	60
<i>Tabelle 4: Operationalisierung der verwendeten Variablen</i>	86
<i>Tabelle 5: Beschreibung der untersuchten ESRD-Population</i>	88
<i>Tabelle 6: Transplantationsstatus nach Geschlecht (in %)</i>	108
<i>Tabelle 7: Transplantationsstatus nach Inzidenzalter (in %)</i>	109
<i>Tabelle 8: Transplantationsstatus nach Ethnizität (in %)</i>	110
<i>Tabelle 9: Transplantationsstatus nach Bildung (in %)</i>	111
<i>Tabelle 10: Transplantationsstatus nach Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn (in %)</i>	112
<i>Tabelle 11: Transplantationsstatus nach Haushaltseinkommen (in %)</i>	112
<i>Tabelle 12: Überlebensstatus nach Transplantationsstatus (in %)</i>	113
<i>Tabelle 13: Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, relative Risiken</i>	115
<i>Tabelle 14: Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, unter Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen, relative Risiken</i>	119
<i>Tabelle 15: Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, relative Risiken</i>	121
<i>Tabelle 16: Reale und simulierte Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten (in Tagen)</i>	124

1 Einleitung und Ziel der Arbeit

Trotz der Unternehmungen in der Forschung ist es noch nicht möglich, Menschen, die aufgrund eines chronischen Nierenversagens auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind, eine Niere, die einem geeigneten Tier entnommen wird („Xeno-Transplantation“), oder eine Niere, die mittels eigener Stammzellen gezüchtet wird, zu transplantieren. Daher sind die betroffenen Patienten weiterhin auf die Spendernieren anderer Menschen angewiesen. Problematisch ist dies deshalb, weil die Nachfrage nach Spendernieren größer ist als das Angebot und daher die Patienten nur nach einer gewissen Wartezeit ein Organ erhalten.

Bevor jedoch auf die Verbreitung der terminalen Niereninsuffizienz eingegangen wird, sollen zunächst die medizinischen Hintergründe der terminalen Niereninsuffizienz geklärt werden.

1.1 Medizinische Hintergründe terminaler Niereninsuffizienz

1.1.1 Definition

„Chronische Niereninsuffizienz bezeichnet die unzureichende Fähigkeit beider Nieren, die harnpflichtigen Stoffwechselprodukte (z.B. Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) aus dem Körper auszuscheiden“ (Statistisches Bundesamt, 1998: 254).

Sind die glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren dauerhaft vermindert, wird allgemein von einer chronischen Niereninsuffizienz gesprochen. Die Abnahme der physiologischen Aufgaben der Nieren führt zu einer verminderten Exkretion von Stoffwechselabbauprodukten, zu einer gestörten Ausscheidung von Elektrolyten und Wasser und zu einer beeinträchtigten Sekretion bestimmter Hormone (Kuhlmann, Walb et al., 2003: 306).

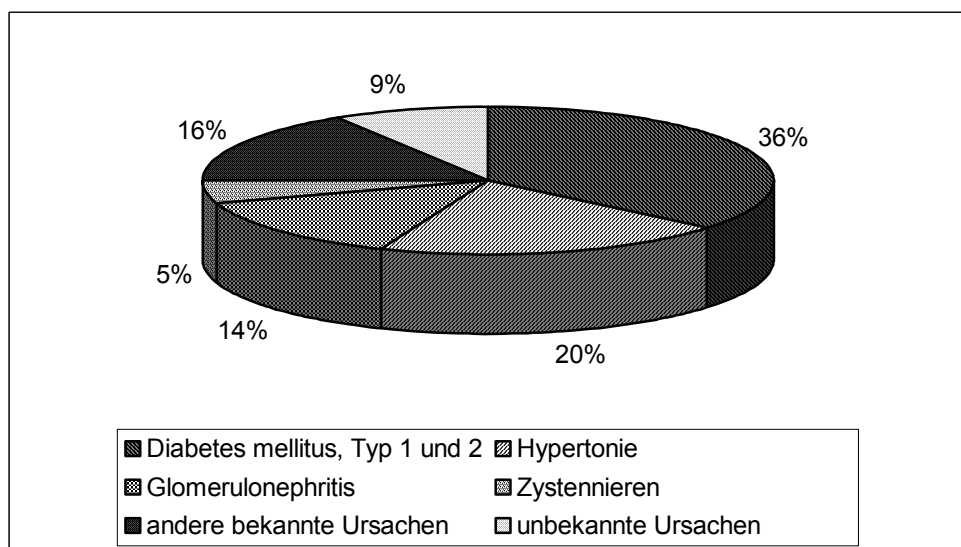
Der Schweregrad des chronischen Nierenversagens kann mehreren Stadien zugewiesen werden. Die terminale Niereninsuffizienz (engl.: „end-stage renal disease“, „ESRD“) ist nun das vierte und letzte Stadium des chronischen Nierenversagens, welches an bestimmten medizinischen Parametern festgemacht wird (Pschyrembel, 2002: 1175). „Die Terminologie „terminale

Niereninsuffizienz“ ist dann gerechtfertigt, wenn die urämischen Komplikationen auf Dauer konservativ nicht mehr therapierbar sind, bzw. eine temporäre Therapie keine anhaltende Verbesserung mehr ermöglicht“ (Keller, 2002: 339). Es kommt zu einer tödlichen Harnvergiftung (Urämie), wenn diese nicht durch Dialyse oder Nieren-Transplantation abgewendet wird (Statistisches Bundesamt, 1998: 254).

1.1.2 Ursachen

Aus verschiedenen erworbenen und angeborenen Erkrankungen heraus kann sich eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln. Zu den häufigsten Grunderkrankungen, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen, zählen Diabetes mellitus, vor allem Typ 2, Glomerulonephritis und Hypertonie.

Abbildung 1: Grunderkrankungen der ESRD-Neuerkrankungen 2003, BRD

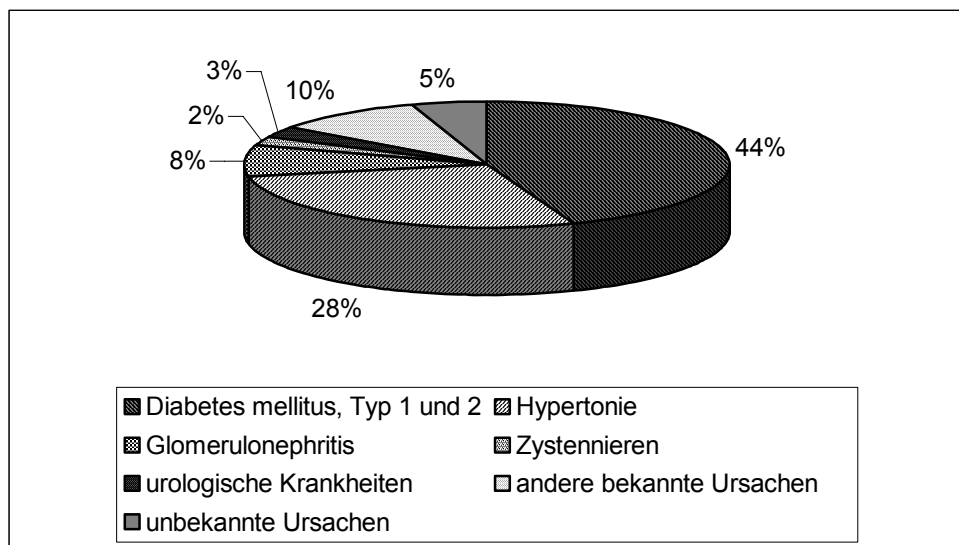


Quelle: Frei (2004: 35), eigene Darstellung

In Deutschland wurden 36% der Inzidenzfälle von ESRD im Jahr 2003 durch Diabetes mellitus verschuldet, wobei der Löwenanteil von 33% dem Diabetes Typ 2 zuzuschreiben war. 20% der Neuerkrankungen wurden durch Hypertonie und 14% durch Glomerulonephritis hervorgerufen.

Im Vergleich der Diagnoseverteilung im Zeitraum 1995 und 2003 gewann Diabetes mellitus als Grunderkrankung immer mehr an Bedeutung, aber scheint sich nun auf dem 36%-Niveau einzupendeln. Hingegen nimmt die Grunderkrankung Hypertonie kontinuierlich zu (Frei & Schober-Halstenberg, 2004: 36).

Abbildung 2: Grunderkrankungen der ESRD-Neuerkrankungen 2003, USA



Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 20), eigene Darstellung

Im Jahr 2003 wurden 44% der Neuerkrankungen in den USA durch Diabetes mellitus verursacht. Hypertonie war in 28% und Glomerulonephritis in 8% der Fälle ursächlich für die terminale Niereninsuffizienz.

Die nach Alter, Geschlecht und Ethnizität standardisierte Inzidenzrate von ESRD, die durch Diabetes mellitus verursacht wurde, ist zwischen 1993 und 2003 um 50% gestiegen. Sie ist damit schneller angewachsen als die allgemeine, ebenfalls standardisierte ESRD-Inzidenzrate und scheint sich seit etwa 2000 auf diesem Niveau einzupendeln. Die ESRD-Inzidenzrate, die der Grunderkrankung Hypertonie zuzuschreiben ist, stieg im selben Zeitraum um 19% an, während die Rate, die durch Glomerulonephritis verursacht wurde, um nahezu 10% absank (U.S. Renal Data System, 2005: 36).

1.1.3 Behandlungsmöglichkeiten

Es gibt zwei Wege, terminale Niereninsuffizienz zu behandeln und damit den Tod durch eine Harnvergiftung abzuwenden. Zum einen ist eine Nierenersatztherapie mittels Dialyse möglich. Zum anderen kann bei geeigneten Patienten eine Nieren-Transplantation angestrebt werden. Bis zum Erhalt eines geeigneten Transplantats sind jedoch alle Patienten an eine Dialyse-Behandlung als lebenserhaltende Maßnahme angewiesen.

1.1.3.1 Dialyse

In Bezug auf die Dialysebehandlung gibt es wiederum zwei verschiedene Verfahren mit jeweiligen Vor- und Nachteilen, nämlich die Hämodialyse und die Peritonealdialyse (Kuhlmann, Walb et al., 2003: 360).

Bei der Hämodialyse, einem extrakorporalem Blutreinigungsverfahren, wird dem Patienten über einen zentralen Gefäßzugang Blut entnommen. Mit Hilfe von Blutpumpen wird das zur Verhinderung der Blutgerinnung heparinisierte Blut in das „arterielle“ Schlauchsystem des Dialysegerätes gepumpt. In dem Dialysator findet nun über eine Dialysemembran der osmotische Stoffaustausch statt, d.h. die Elimination der harnpflichtigen Substanzen und anderen Stoffwechselprodukten. Über das „venöse“ Schlauchsystem verlässt das Blut den Dialysator und wird in den Blutkreislauf des Patienten zurückgeleitet (Keller, 2002: 397f.; Kuhlmann, Walb et al., 2003: 516f.; Pschyrembel, 2002: 642f.).

Anders ist dies bei dem Verfahren der Peritonealdialyse, einem intrakorporalem Blutreinigungsverfahren. Dabei werden über einen in die Bauchwand implantierten Katheter 1-3 l Dialysatflüssigkeit in die freie Bauchhöhle („Peritonealhöhle“) eingebracht und mehrmals täglich ausgetauscht. Über die körpereigene „Membran“, das Bauchfell, findet dann der Entzug von Flüssigkeit und Harngiften statt. Durch wiederholtes Wechseln des Dialysats kann ein hohes Konzentrationsgefälle und damit die Diffusion von harnpflichtigen Substanzen und anderen Stoffwechselprodukten aus dem Blut in das Dialysat aufrechterhalten werden (Keller, 2002: 409f.; Kuhlmann, Walb et al., 2003: 558f.; Pschyrembel, 2002: 1281f.).

Ein bedeutender Vorteil der Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse ist die Unabhängigkeit des Patienten vom Dialysegerät und ein durch die kontinuierliche Anwendung gleichmäßiges Niveau von Harnstoff und anderen Stoffwechselprodukten (Pschyrembel, 2002: 1281). Nachteile sind das höhere Infektionsrisiko, Unterdialyse und die täglich notwendige Durchführung. Die Hämodialyse muss hingegen nur 3-4 Mal pro Woche durchgeführt werden. Allerdings kann es durch die Hämodialyse zu Problemen wie zerebrale Krampfanfälle, Muskelkrämpfe und Kreislaufinstabilität kommen (Keller, 2002: 401ff.).

In der BRD ist jedoch die Hämodialyse im Vergleich zur Peritonealdialyse das vorwiegende Verfahren der Nierenersatztherapie (Prävalenz 2003: 96% Hämodialyse vs. 4% Peritonealdialyse) (Frei & Schober-Halstenberg, 2004: 19). Auch in den USA spielt die Hämodialyse eine deutlich wichtigere Rolle als die Peritonealdialyse (Prävalenz 2003: 92% Hämodialyse vs. 8% Peritonealdialyse) (U.S. Renal Data System, 2005: 97).

1.1.3.2 Transplantation

Neben der Dialyse-Behandlung ist die Nieren-Transplantation eine weitere Methode der Nierenersatztherapie. Für geeignete Patienten ist die Nieren-Transplantation der Königsweg der Behandlung bei terminaler Niereninsuffizienz.

Bei einer Nieren-Transplantation wird die Spenderniere außerhalb des Bauchfells, jedoch im Bauch gelegen (extraperitoneal), in die linke oder rechte Fossa iliaca, der flachen Mulde an der Innenseite der Darmbeinschaufel (Pschyrembel, 2002: 544), implantiert. Die Nierenvene und die Nierenarterie werden mit der Darmbeinvene und der Darmbeinarterie des Empfängers verbunden. Der Harnleiter der Spenderniere wird direkt in die Blasenwand des Empfängers implantiert (Kuhlmann, Walb et al., 2003: 603). Die Niere des Empfängers wird nur bei medizinischer Notwendigkeit, z.B. bei Vorhandensein eines Tumors, entfernt.

Da das Immunsystem hinsichtlich der Transplantatabstoßung und des Organüberlebens eine Schlüsselrolle spielt, soll an dieser Stelle kurz auf die Transplantationsimmunologie eingegangen werden.

Die prinzipielle Aufgabe des Immunsystems besteht in der Unterscheidung zwischen „selbst“ und „nicht selbst“ und in der Zerstörung als „fremd“ erkannter Strukturen. Das Immunsystem soll Fremdes, wie z.B. Viren und Bakterien, erkennen und zerstören, eigenes gesundes Gewebe dagegen nicht angreifen. Auf genetischer Ebene werden die dafür benötigten Erkennungsmerkmale beim Menschen vom HLA-System („human leukocyte antigens“) kodiert (Keller, 2002: 476). Hierbei werden verschiedene HLA-Klassen unterschieden; für die Nieren-Transplantation sind jedoch HLA-A, HLA-B und HLA-DR besonders wichtig. Daher werden Spender und Empfänger vor einer Transplantation auf die Übereinstimmung der HLA-Merkmale hin überprüft („HLA-Matching“) (Keller, 2002: 479; Kuhlmann, Walb et al., 2003: 588f.).

Durch die Transplantation einer Spenderniere von einem Menschen auf einen anderen wird das Immunsystem des Empfängers stimuliert, da das transplantierte Gewebe als fremd, d.h. als „nicht selbst“ erkannt wird. Diese Immunantwort gegen das Spenderorgan beruht zum einen auf den antigenen Eigenschaften des Spenderorgans und zum anderen auf der Erkennung der fremden Antigene durch immunkompetente Zellen des Empfängers.

In der Transplantationsimmunologie sind die T-Lymphozyten dabei die wichtigsten Zellen, ohne die es keine Abstoßung gäbe (Kuhlmann, Walb et al., 2003: 588). Daher müssen Patienten, die eine Spenderniere erhalten haben dauerhaft Immunsuppressiva, d.h. Medikamente zur Unterdrückung bzw. Schwächung des Immunsystems, einnehmen. Auch bei völliger HLA-Übereinstimmung wird mit Immunsuppressiva weiterbehandelt. Ein komplettes Absetzen der Medikamente ist nicht empfehlenswert, da es auch später noch zu akuten Abstoßungen oder beschleunigter chronischer Abstoßung kommen kann (Keller, 2002: 494ff.).

Neben dem HLA-Matching werden noch die PRA („panel reactive antibodies“) festgestellt. Bei diesem Test wird das Blut des Empfängers auf das Vorhandensein zytotoxischer, d.h. zellschädigender Antikörper gegen eine große Zahl von häufig vorkommenden Antikörpern getestet. Eine hohe Sensibilisierung zeigt sich in der Reaktivität gegen einen hohen Prozentsatz der angebotenen Antigene und wird als Prozent Panelreaktivität ausgedrückt. (Keller, 2002: 481).

Eine hohe Sensibilisierung kann durch Kontakt mit fremden menschlichen Gewebe, wie z.B. durch Bluttransfusion, vorherige Organtransplantation und Schwangerschaft, verursacht werden (University of Maryland Medical Center, 2005). Patienten mit hoher Panel-Reaktivität haben allerdings eine geringere Transplantationschance, da sie häufig im Crossmatch, der sogenannten Kreuzprobe im HLA-System, positiv sind, d.h. dass zytotoxische Antikörper im Blut des Empfängers gegen Lymphozyten des Spenders nachweisbar sind (Keller, 2002: 481; Pschyrembel, 2002: 324).

Von diesen immunologischen Faktoren hängt einerseits die Transplantationschance der Patienten ab. Andererseits sind sie auch für die Funktion und das Überleben des Spenderorgans entscheidend.

1.1.4 Historische Daten zur Nieren-Transplantation

Zur Einordnung in einen medizinisch-historischen Hintergrund wird in nachfolgender Tabelle ein kurzer Überblick über die geschichtlichen Eckdaten und Hintergründe der Nieren-Transplantation gegeben.

Tabelle 1: Historische Eckdaten zur Nieren-Transplantation

1902	Experimentelle Nieren-Transplantation beim Hund
1906	Xenotransplantation von Schweine- bzw. Ziegeniere auf urämische Patienten
1936	Erste LeichenNieren-Transplantation
1942-1944	Entdeckung von Immunbarrieren als Ursachen der Misserfolge bei Xeno- und Allotransplantation
1952	Erste LebendNieren-Transplantation (Verwandter; Paris)
1954	Entdeckung der Beteiligung von T-Zellen bei der Abstoßung
1965	1-Jahres-Transplantatüberleben bei LeichenNieren-Transplantation 40%
1977	Typisierung zellgebundener Antigene des HLA-Systems zur Auswahl von Allotransplantaten
1980	1-Jahres-Transplantatüberleben 80%
1981	Einführung von Ciclosporin A als Immunsuppressivum
1985-1998	Collaborative Transplant Study (Heidelberg): 1-Jahres-Transplantatüberleben bei Leichennieren etwa 85%, bei Lebendspende etwa 94%

Quelle: Keller (2002: 477)

1.1.5 Richtlinien für die Allokation von Nierenspenden

Die Allokation von Nierenorganen wird nicht willkürlich durchgeführt, sondern erfolgt nach gesetzlich festgelegten Kriterien. Die Richtlinien für die Organ-Allokation beruhen auf den Grundsätzen der Erfolgsaussicht, der Dringlichkeit und der Chancengleichheit (Gaston, Danovitch et al., 2003: 778f.; Hoppe & Schreiber, 2000: A-402f.).

1.1.5.1 Kriterien und Allokationssystem in Deutschland

In der BRD ist eine Grundvoraussetzung, dass die Blutgruppe von Spender und Empfänger kompatibel sein muss (Hoppe & Schreiber, 2000: A-403; Schreiber & Haverich, 2000: 386). Alle weiteren Kriterien werden nach Bedeutsamkeit gewichtet (Hoppe & Schreiber, 2000: A-403f.).

- (1) *Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale¹*: Eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der HLA-Merkmale wird in Hinblick auf einen langfristigen Transplantationserfolg angestrebt. In einer Punktzahl wird die Summe der Mismatches (Nicht-Übereinstimmung) der Antigene HLA-A, HLA-B und HLA-DR bzw. die Anzahl der zwischen Spender und Empfänger übereinstimmenden HLA-Antigenen ausgedrückt. Der Grad der Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger wird mit 40% gewichtet.
- (2) *Mismatch-Wahrscheinlichkeit*: Die Mismatch-Wahrscheinlichkeit, d.h. die errechnete Wahrscheinlichkeit, ein weitgehend in den HLA-Merkmalen übereinstimmendes Organ angeboten zu bekommen, wird mit 10% gewichtet. Die Grundlage für diese Berechnung stellt die Verteilung der HLA-Merkmale in der Bevölkerung dar.
- (3) *Wartezeit*: Mit dem ersten Tag der Nierenersatztherapie, d.h. mit der Dialyse-Behandlung, beginnt die Wartezeit. Die Wartezeit, die in Tagen berechnet wird, ist ein Dringlichkeitsfaktor in der Nieren-Allokation und wird mit 30% gewichtet.
- (4) *Konservierungszeit*: Eine möglichst kurze Konservierungs- und Transportzeit des Spenderorgans soll angestrebt und entsprechend bei der Allokation bedacht werden. Die Dauer der Konservierungszeit („kalte Ischämiezeit“) des Spenderorgans beeinflusst neben anderen Faktoren, die sich auf den Spender beziehen, die spontane Funktionsaufnahme des Transplantats. Die sofortige und adäquate Funktionsaufnahme ist ein entscheidender Vorteil für einen langfristigen Transplantationserfolg. Die Konservierungszeit wird mit 20% gewichtet.

Des Weiteren nehmen hochimmunisierte Patienten, Fälle hoher Dringlichkeit, Kinder und kombinierte Organtransplantationen eine Sonderstellung in der Allokation ein.

¹ „HLA-Alloantigene auf Transplantaten können als „Nichtselbst“ erkannt werden und eine immunologische Abstoßungsreaktion beim Transplantatempfänger verursachen. Vor jeder Transplantation erfolgt zur Gewährleistung einer möglichst weitgehenden HLA-Kompatibilität eine sogenannte Gewebetypisierung von Spender und Empfänger“ (vgl. Kap. 1.1.3) (Pschyrembel, 2002: 716).

Hochimmunisierte Patienten werden wegen ihrer sonst sehr viel schlechteren Chancen, ein geeignetes Organ zu erhalten, im Rahmen von Sonderprogrammen bevorzugt berücksichtigt.

Eine *hohe Dringlichkeit* besteht dann, wenn eine lebensbedrohliche Situation vorliegt oder absehbar ist. In diesen Einzelfällen ist zwar eine vorrangige Organzuteilung gerechtfertigt, muss aber besonders begründet werden. Ziel ist eine Transplantation innerhalb von sechs Wochen.

Bei *Kindern*, die sich noch im Wachstum befinden, sollte wegen befürchteter Störungen der körperlichen und seelischen Entwicklung durch Langzeitdialyse die Wartezeit so kurz wie möglich gehalten werden. Daher sind diese bei der Allokation besonders zu berücksichtigen.

Patienten, die auf eine *kombinierte Organtransplantation*, wie z.B. Niere-Leber, warten, nehmen eine Sonderstellung ein. Es erfolgt eine vorrangige Allokation von Nieren für kombinierte Organtransplantationen, wobei auch hier Indikation und Erfolgsaussicht berücksichtigt werden.

Die Allokation von Organen zur Transplantation erfolgt in Deutschland über eine unabhängige Organisation, der „Eurotransplant Foundation“. Neben Deutschland sind auch Österreich, Belgien, Luxemburg und die Niederlande Eurotransplant angeschlossen. Alle Patienten werden in eine gemeinsame Warteliste aufgenommen, wenn keine Kontraindikationen gegen eine Transplantation vorliegen (Nowak, Birck et al., 2003: 326). Auf die Evaluation von postmortalen und lebenden Organspendern und den Empfängern soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da dies für die Beantwortung der in dieser Arbeit behandelten Fragestellung nicht relevant ist. Nachzulesen ist dies z.B. bei Kuhlmann et al. (2003: 593-602).

Wird dem Vermittlungsbüro von Eurotransplant, das jederzeit besetzt ist, ein Spenderorgan gemeldet, wählt der Computer von Eurotransplant nach den eben beschriebenen Kriterien die Patienten aus, die für die Organe des gemeldeten Spenders geeignet sind. Die Ärzte der Transplantationszentren der in Frage kommenden Patienten werden sofort davon in Kenntnis gesetzt und über den medizinischen Hintergrund des Spenders informiert. Das Transplantationszentrum trifft dann mit den behandelnden Ärzten die endgültige

Entscheidung, das Organ anzunehmen. Nach der Annahme des Organs setzen sich die Ärzte sofort mit dem geeigneten Patienten in Verbindung.

Die Kosten der Nieren-Transplantation und deren Nachbehandlung wird in allen Eurotransplant angeschlossenen Ländern von den Krankenkassen getragen (Eurotransplant, 2005).

1.1.5.2 Kriterien und Allokationssystem in den USA

In den USA erfolgt die Allokation der Nieren-Transplantate nach einem Punktesystem. Grundvoraussetzung ist auch hier die Blutgruppen-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Wenn Informationen über einen Spender das Allokationssystem erreichen, werden zunächst alle Transplantationskandidaten identifiziert, die eine mit dem Spender kompatible Blutgruppe haben und als aktiv Wartende in der Warteliste verzeichnet sind. Diesen Kandidaten, deren Blutgruppe mit der des Spenders vereinbar ist, wird nach folgendem System eine bestimmte Punktzahl und entsprechende Priorität zugewiesen (Gaston, Danovitch et al., 2003: 779; United Network for Organ Sharing, 2005b).

- (1) *Wartezeit*: Die Wartezeit beginnt mit der Aufnahme in die Warteliste eines Transplantationszentrums. Für jedes Jahr auf der Warteliste wird für den Kandidaten, der die längste Wartezeit aufweist, ein Punkt vergeben. Alle anderen Kandidaten erhalten jeweils anteilig Punkte, die proportional zu allen übrigen Kandidaten in Bezug auf ihre relative Wartezeit sind.
- (2) *Antigen Mismatch*: Es werden Punkte je nach Übereinstimmung zwischen den Spender-Antigenen und den Empfänger-Antigenen in Hinblick auf HLA-B und HLA-DR vergeben. Für keinen Mismatch erhält der Kandidat sieben Punkte, für einen Mismatch fünf Punkte und für zwei Mismatches zwei Punkte.
- (3) *Panel Reactive Antibody (PRA)*: Patienten auf der Warteliste mit PRA $\geq 80\%$, d.h. hochimmunisierte Patienten, erhalten dann vier Punkte, wenn die vorläufige HLA-Kreuzprobe zwischen Spender und

potentiellem Empfänger negativ ausfällt. Dadurch soll die Transplantationschance hochsensibilisierter Patienten erhöht werden.

- (4) *Alter <18 Jahren*: Kandidaten, die jünger als elf Jahre alt sind und kein Antigen-Mismatch mit dem Spender vorliegt, erhalten vier Punkte. Den Patienten auf der Warteliste, die älter als elf, aber jünger als achtzehn Jahre alt sind und bei denen ebenfalls kein Mismatch mit dem Spender nachweisbar ist, werden drei Punkte zugeschrieben.
- (5) *(Lebend-)Spender-Status*: Hat ein Transplantationskandidat schon selbst einmal ein Organ, z.B. Niere, oder Teile eines Organs, z.B. Leber, Lunge, Pankreas etc., gespendet, werden diesem vier Punkte zugeschrieben.

Für *medizinische Dringlichkeit* werden auf regionaler und nationaler Ebene keine Punkte vergeben. Auf lokaler Ebene hat jedoch der Arzt des Kandidaten die Befugnis, dem Patienten aufgrund einer medizinischen Beurteilung Punkte für medizinische Dringlichkeit zuzuschreiben, wenn dort nur ein Transplantationszentrum ist. Existieren allerdings mehr als ein Transplantationszentrum, wird vor der Zuschreibung der Dringlichkeits-Punkte eine mit anderen Ärzten gemeinsam getroffene Entscheidung verlangt.

Prinzipiell werden die Spendernieren zuerst lokal zugeteilt. Findet sich auf *lokaler Ebene* kein geeigneter Empfänger, erfolgt die Zuteilung anhand einer regionalen Warteliste. Sollte auch auf regionaler Ebene kein passender Empfänger gefunden werden, findet die Allokation auf nationaler Ebene statt.

Dementsprechend wird den Patienten auf der Warteliste für jedes einzelne Spenderorgan eine (Gesamt-)Punktzahl durch das zuständige Transplantationszentrum zugewiesen. Die Allokation erfolgt jedoch über „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) in Zusammenarbeit mit den Transplantationszentren, Laboren, die für die Gewebe-Typisierung verantwortlich sind, und „Organ Procurement Organizations“ (OPOs). Durch einen Vertrag mit dem „U.S. Department of Health and Human Services & Resources Administration“ (HRSA) pflegt UNOS ein zentralisiertes Computer-Netzwerk, das alle OPOs und Transplantationszentren verbindet und jederzeit zugänglich ist.

Wenn nun eine postmortale Spenderniere gemeldet wird, gibt die betroffene OPO Informationen über das Spenderorgan an UNOS weiter und veranlasst dort den Start des Matching-Programms. Für jedes zu verteilende Organ generiert dieses Computer-Programm nach dem eben erläuterten Punktesystem aus dem Pool aller wartenden Patienten eine Rangliste geeigneter Kandidaten. Die Ethnizität, das Geschlecht, die Religion und der finanzielle Status der Patienten sind nicht Teil des Computer-Matching-Systems.

Die Transplantationszentren der Patienten, die an oberster Stelle der Rangliste dieser in Frage kommenden Patienten stehen, werden informiert. Abhängig von verschiedenen Faktoren, wie der Krankengeschichte des Spenders oder dem aktuellen Gesundheitszustand des potentiellen Empfängers, entscheidet der Transplantations-Chirurg, ob das Organ für den Patienten geeignet ist. Wird das Organ abgelehnt, wird das Transplantationszentrum des auf der Rangliste zweitplazierten Patienten kontaktiert. Die von dem Computer-System erstellte Rangliste wird solange abgearbeitet, bis das zu verteilende Spenderorgan tatsächlich für einen Patienten akzeptiert werden kann (Gaston, Danovitch et al., 2003; Organ Procurement and Transplantation Network, 2005; Organ Procurement and Transplantation Network & Scientific Registry of Transplant Recipients, 2004; U.S. Department of Health and Human Services, 2005; United Network for Organ Sharing, 2005a; United Network for Organ Sharing, 2005b).

Die Kosten der Nieren-Transplantation und deren Nachbehandlung wird durch das staatliches ESRD-Programm von Medicare, dem staatlichen Krankenversicherungssystem für die Über-65-Jährigen, getragen (vgl. Kap. 4.1.1.3).

1.2 Epidemiologische Hintergründe terminaler Niereninsuffizienz

Um die Relevanz und Brisanz einer optimalen Allokation von Nieren-Transplantaten zu verdeutlichen, werden im Folgenden epidemiologische Hintergründe der terminalen Niereninsuffizienz vorgestellt.

Erst durch die Darstellung der terminalen Niereninsuffizienz unter den Gesichtspunkten der Prävalenz, d.h. der Anzahl der an ESRD erkrankten Patienten, der Inzidenz, d.h. der Anzahl der Neuerkrankten in einem Jahr, und der Wartezeit bis zum Erhalt eines Transplantats wird die Bedeutsamkeit dieses Themas deutlich. Außerdem werden die ESRD-Prävalenz und Inzidenz sowohl im Zeitverlauf als auch im internationalen Vergleich dargestellt, um Tendenzen der Entwicklung beschreiben und in eine internationale Größenordnung einordnen zu können.

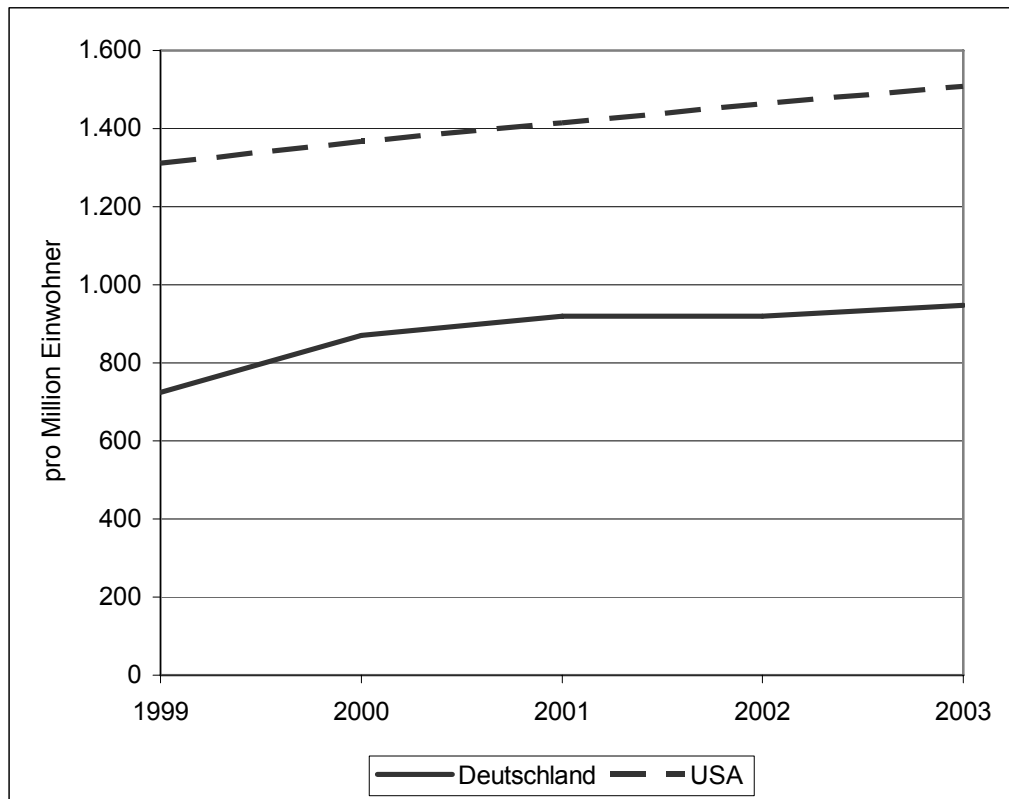
Ebenso wichtig ist der Vergleich der Überlebenszeit von Dialyse-Patienten mit der von transplantierten Patienten und der Betrachtung der Überlebenszeit von Spendernieren, da hierdurch die Vorteile, aber auch die Grenzen der Nieren-Transplantation verdeutlicht werden.

1.2.1 Prävalenz von terminaler Niereninsuffizienz: BRD, USA und internationaler Vergleich

In Deutschland nahm die Prävalenz der ESRD-Patienten im Zeitraum von 1999 bis 2003 stetig zu. So gab es im Jahr 1999 724 ESRD-Patienten pro Million Einwohner, im Jahr 2003 waren bereits 948 Patienten pro Million Einwohner an ESRD erkrankt. Dies entspricht 78.281 ESRD-Erkrankte im Jahr 2003 (Frei & Schober-Halstenberg, 2004: 7; U.S. Renal Data System, 2005: 220).

Auch in den USA ist eine stetige Zunahme der ESRD-Patienten zu verzeichnen, allerdings auf deutlich höherem Niveau als in Deutschland. Im Jahr 1999 lag die Prävalenzrate pro Million Einwohner noch bei 1312 ESRD-Patienten. Die Prävalenz stieg bis zum Jahr 2003 auf 1509 ESRD-Erkrankte pro Million Einwohner an, was 441.051 Patienten entspricht (U.S. Renal Data System, 2005: 220).

Abbildung 3: Prävalenz terminaler Niereninsuffizienz im Jahresvergleich, BRD und USA



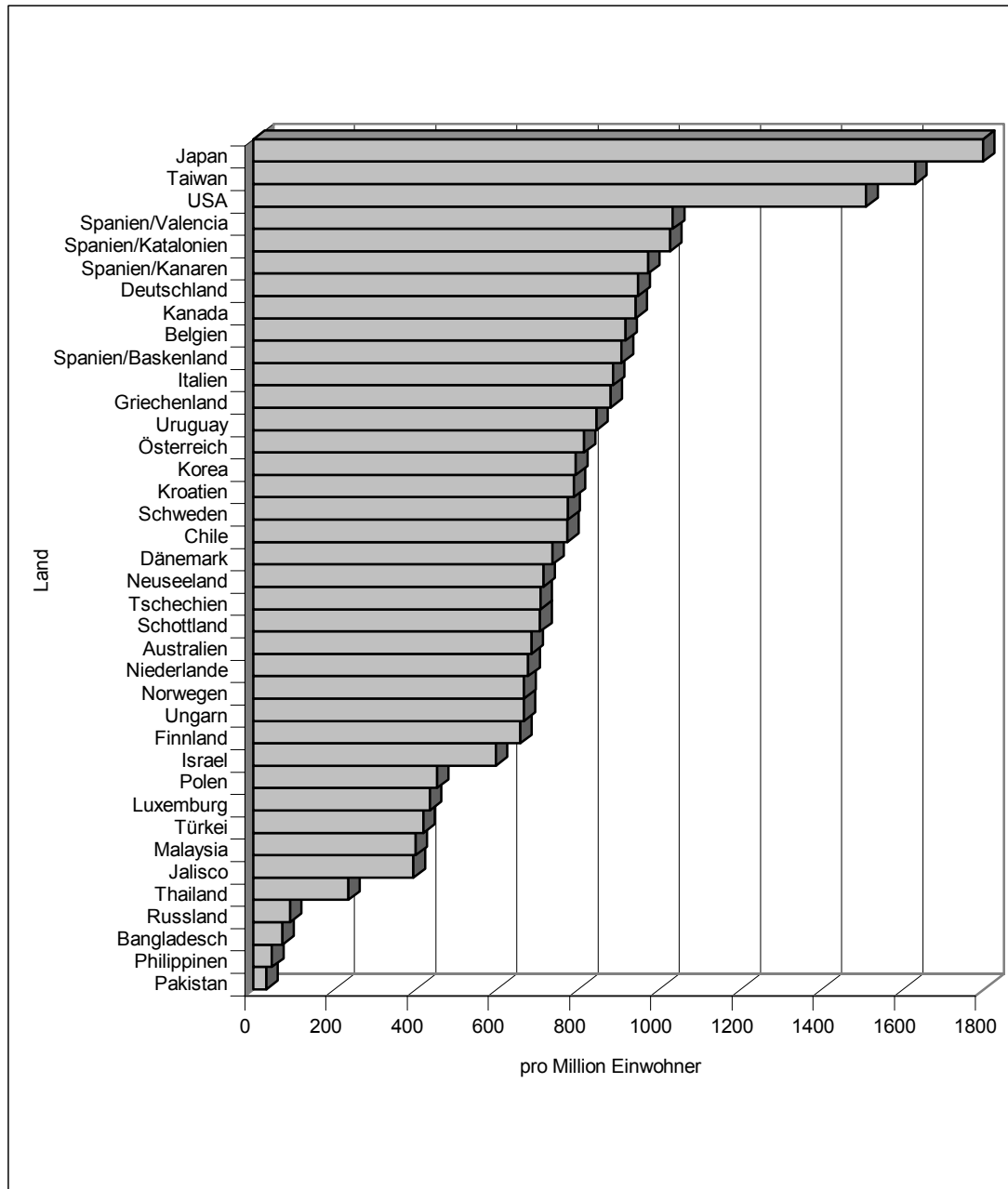
Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 220), eigene Darstellung

Die Prävalenzrate liegt in den USA deutlich höher als in Deutschland. Um die Höhe dieser Raten jedoch in einen Kontext einordnen zu können, ist ein weltweiter Vergleich der ESRD-Prävalenzraten pro Million Einwohner sinnvoll.

Anhand Abbildung 4 ist ersichtlich, dass es im weltweiten Vergleich drastische Unterschiede in der Höhe der ESRD-Prävalenzraten gibt.

Von allen Ländern, die ihre Daten des Jahres 2003 demUSRDS gemeldet haben, ist die Prävalenzrate in Japan mit 1797 ESRD-Erkrankten pro Million Einwohnern am höchsten und in Pakistan mit 32 ESRD-Erkrankten am niedrigsten. Deutschland liegt im oberen Mittelfeld, während die USA neben Taiwan und Japan zu den Spitzenreitern gehört (U.S. Renal Data System, 2005: 220).

Abbildung 4: Prävalenz terminaler Niereninsuffizienz 2003 im internationalen Vergleich



Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 220), eigene Darstellung

Bei der Interpretation ist jedoch zu beachten, dass es sich hierbei um Raten handelt, die -bis auf die jeweilige Einwohnerzahl der Länder- unstandardisiert sind und somit z.B. die unterschiedlichen Altersstrukturen der Länder nicht berücksichtigen.

Weitere Erklärungsmöglichkeiten für die starke Variation der Prävalenzraten sind die Unterschiede in der Verfügbarkeit und Qualität von Dialyse und Transplantation, die vom jeweiligen Pro-Kopf-Einkommen und der Regierungsstruktur beeinflusst werden. So sollte man bedenken, dass in Ländern mit exzellenten Überlebensraten der ESRD-Patienten die Anzahl der Patienten, die sich in ESRD-Behandlung befinden, durch die geringere Sterblichkeit anwächst (U.S. Renal Data System, 2002b: 208). Um ein genaueres Bild zu erhalten, ist der Vergleich der Inzidenzraten, d.h. der Anzahl der Neuerkrankungen je Millionen Einwohner, ebenfalls von starkem Interesse.

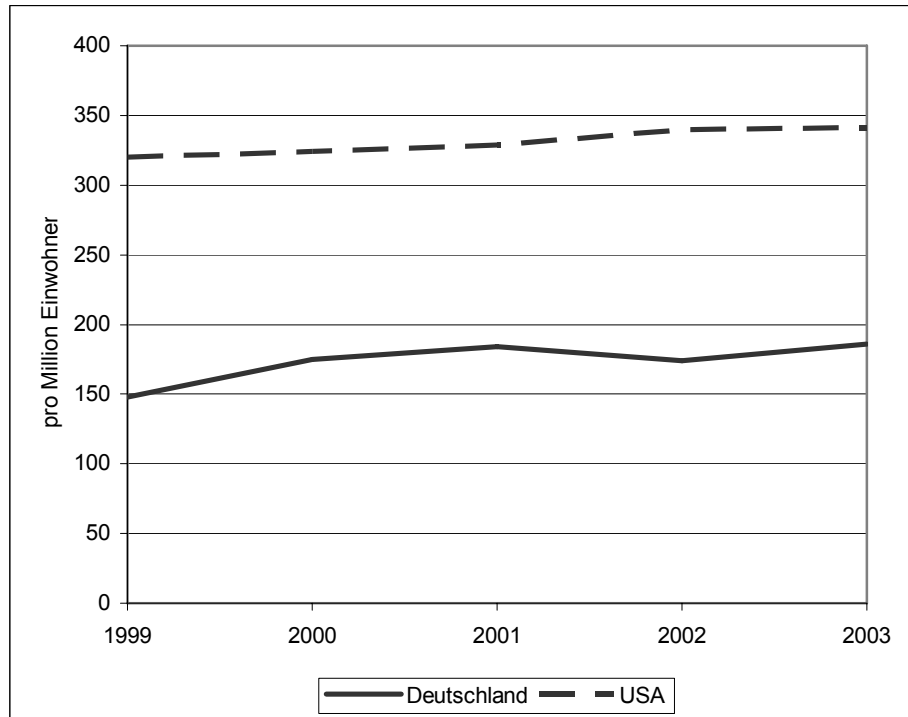
1.2.2 Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz: BRD, USA und internationaler Vergleich

Im Zeitraum von 1999 bis 2003 nahm in Deutschland die Zahl der ESRD-Neuerkrankungen leicht zu. Gab es im Jahr 1999 noch 148 Neuerkrankungen pro Million Einwohner, waren es im Jahr 2003 bereits 186 neu aufgetretene ESRD-Fälle pro Million Einwohner, was 15.360 neu erkrankten Patienten entspricht (Frei & Schober-Halstenberg, 2004: 7; U.S. Renal Data System, 2005: 218).

Auch in den USA nahm zwischen 1999 und 2003 die Anzahl der Neuerkrankungen leicht zu, allerdings auf deutlich höherem Niveau als in Deutschland (Abbildung 5). Im Jahr 1999 lag die Inzidenzrate noch bei 320 Neuerkrankungen pro Million Einwohner. Die Inzidenz stieg bis zum Jahr 2003 auf 341 Neuerkrankte pro Million Einwohner an (U.S. Renal Data System, 2005: 218). Dies entspricht 100.499 neu erkrankten ESRD-Patienten im Jahr 2003 (U.S. Renal Data System, 2005: 67).

Auch die Inzidenzrate liegt in den USA deutlich höher als in Deutschland. Anhand der Inzidenzraten pro Million Einwohner sollen diese Raten bezüglich der Größenordnung international verglichen werden.

Abbildung 5: Inzidenz terminaler Niereninsuffizienz im Jahresvergleich, BRD und USA

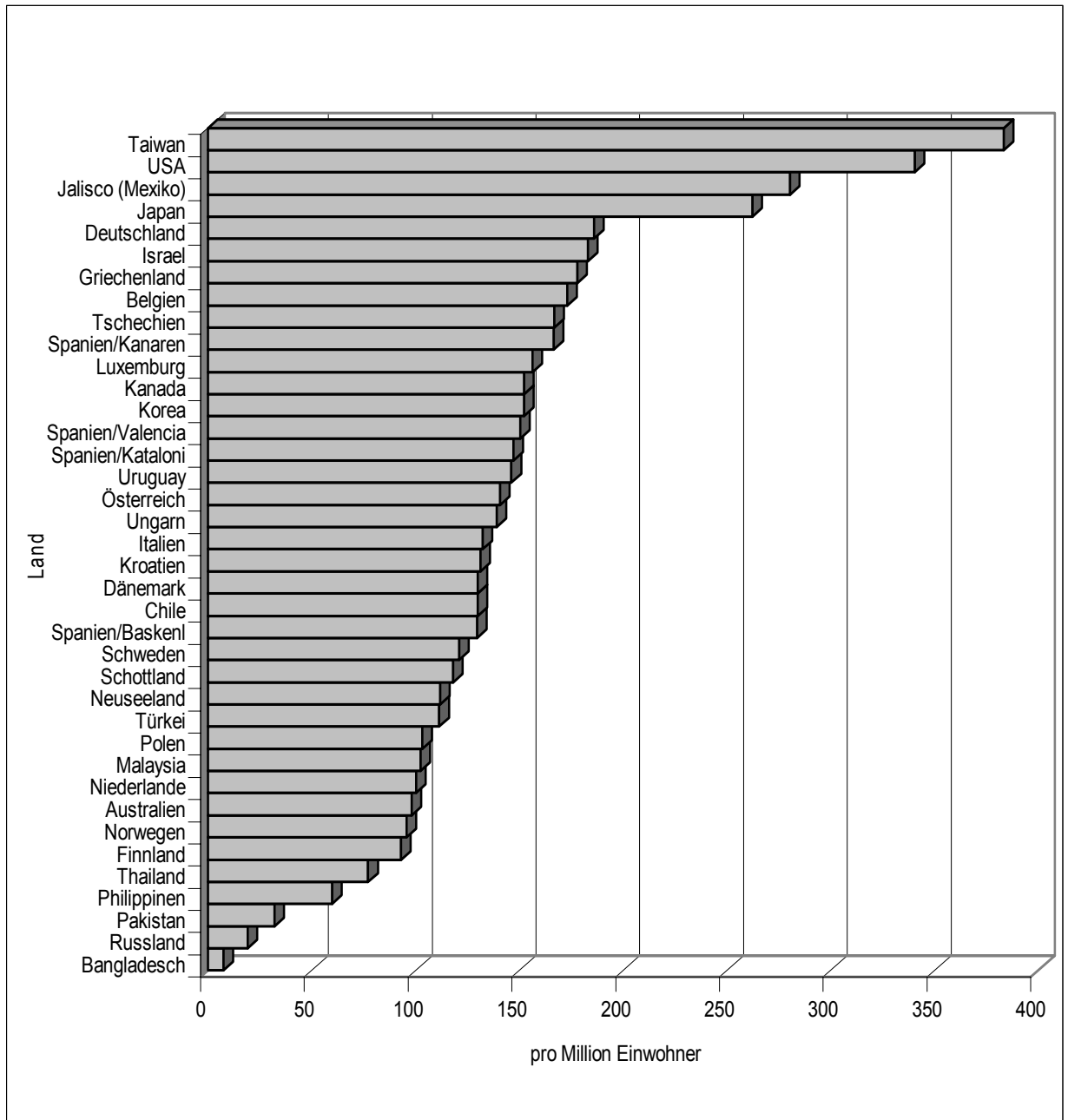


Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 218), eigene Darstellung

Abbildung 6 veranschaulicht, dass im Vergleich mit den Ländern, deren Informationen demUSRDS darüber zur Verfügung gestellt wurden, die USA im Jahr 2003 hinsichtlich der Höhe der Inzidenzrate den zweiten Platz einnehmen, während Deutschland weltweit auf Platz fünf liegt.

Dennoch ist ein deutlicher Unterschied zwischen der ESRD-Inzidenz in Deutschland (=186 Inzidenzfälle) und den vier Spitzenreitern Japan (=262 Inzidenzfälle), Jalisco (Mexiko) (=280 Inzidenzfälle), USA (=341 Inzidenzfälle) und Taiwan (=384 Inzidenzfälle) zu erkennen (U.S. Renal Data System, 2005: 218).

Abbildung 6: Inzidenz terminaler Niereninsuffizienz 2003 im internationalen Vergleich



Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 218), eigene Darstellung

1.2.3 Krankheitslast der Gesellschaft durch terminale Niereninsuffizienz

Um die Krankheitslast, die durch Krankheiten oder auch Unfälle verursacht wird, quantifizieren zu können, wurde in den 1990ern Jahren in einem gemeinsamen Projekt der Weltgesundheitsorganisation das Konzept der „disability adjusted life years“ (DALYs) entwickelt (vgl. Kap. 3). DALYs sind ein Messinstrument mit dem Ziel, die beeinträchtigungsgewichteten Lebensjahre einer Population zu erfassen. Zu beachten ist dabei, dass DALYs per Definition etwas „Schlechtes“ sind und entsprechend minimiert werden sollten, auch wenn die etwas irreführende Terminologie „disability-adjusted life years“ suggeriert, dass „life years“, also Lebensjahre, ja eigentlich etwas sind, was maximiert werden sollte. Diese Ansicht wäre auch richtig, wenn es sich um gesunde, d.h. beeinträchtigungsfreie Lebensjahre handeln würde. Beeinträchtigte Lebensjahre sollten jedoch weitgehend verhindert und damit minimiert werden.

Auf einer speziell hierfür organisierten Weltgesundheits-Konferenz mit Vertretern aus allen Regionen der Welt wurden Beeinträchtigungsgewichte für zahlreiche Krankheiten entwickelt und festgelegt (vgl. Kap. 3.1.2). Die Beeinträchtigung dialysepflichtiger Patienten und Patienten, die ein Nieren-Transplantat erhalten haben, wurde jedoch auf dieser WHO-Konferenz nicht bestimmt (Murray, 1996: 40).

Daher ließ Kaminota (2001: 101) in einer eigenen Studie die Beeinträchtigungsgewichte des Krankheitsbildes der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysebehandlung und mit Nieren-Transplantation schätzen, um die Effizienz dieser zwei Behandlungsmethoden anhand des DALY-Konzeptes vergleichen zu können.

Nach wie vor liegen jedoch bis jetzt keine offiziellen Schätzungen der Beeinträchtigung von Dialyse-Patienten und nierentransplantierte Patienten durch die WHO bzw. Weltbank vor. Daher können an dieser Stelle keine Angaben zur Krankheitslast durch terminale Niereninsuffizienz gemacht werden.

1.2.4 Überlebenszeit von Dialyse-Patienten versus transplantierten Patienten und der generellen Bevölkerung am Beispiel der USA

Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht die gravierenden Unterschiede in der durchschnittlichen verbleibende Lebenserwartung in den unterschiedlichen Altersklassen der generellen U.S. Population im Jahr 2003 und der prävalenten ESRD-Patienten des Jahres 2003 in den USA, differenziert nach deren Transplantationsstatus.

Tabelle 2: Durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung der generellen U.S. Bevölkerung 2002 und der prävalenten ESRD-Patienten 2003 in Jahren

Alter	U.S. Bevölkerung 2002	ESRD-Patienten 2003 (Prävalenz)		
		Dialyse	Transplantation	Gewinn durch Transplantation
0-14	70,9	18,3	50,0	31,7
15-19	61,1	16,0	39,7	23,7
20-24	56,3	13,9	36,2	22,3
25-29	51,6	12,0	32,3	20,3
30-34	46,8	10,5	28,5	18,0
35-39	42,1	9,0	25,2	16,2
40-44	37,5	7,8	21,9	14,1
45-49	33,0	6,8	19,0	12,2
50-54	28,6	5,9	16,3	10,4
55-59	24,4	5,0	13,8	8,8
60-64	20,4	4,3	11,5	7,2
65-69	16,8	3,7	9,6	5,9
70-74	13,4	3,1	7,9	4,8
75-79	10,4	2,6	6,7	4,1
80-84	7,8	2,2	.	.
85+	4,3	1,8	.	.

Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 125), eigene Darstellung

In allen Altersklassen liegt die durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung der generellen U.S. Bevölkerung deutlich über der der ESRD-Patienten in den USA. Doch auch innerhalb der ESRD-Patienten sind starke Unterschiede in der durchschnittlichen verbleibenden Lebenserwartung ersichtlich. So beträgt die durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung der Altersklasse der 50- bis 54-Jährigen für Dialyse-Patienten 5.9 Jahre, für transplantierte Patienten jedoch 16.3 Jahre (vgl. generelle Population: 28.6). In dieser Altersklasse wird durch

eine Transplantation im Vergleich zu einer Dialyse-Behandlung die durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung um 10.4 Jahre erhöht.

Die Tabelle zeigt, dass auch gerade jüngere ESRD-Patienten von einer Nieren-Transplantation profitieren. So liegt beispielsweise in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen die durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung von Dialyse-Patienten bei 13.9 Jahren. Durch den Erhalt einer Spenderniere kann die durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung um 22.3 Jahre erhöht werden.

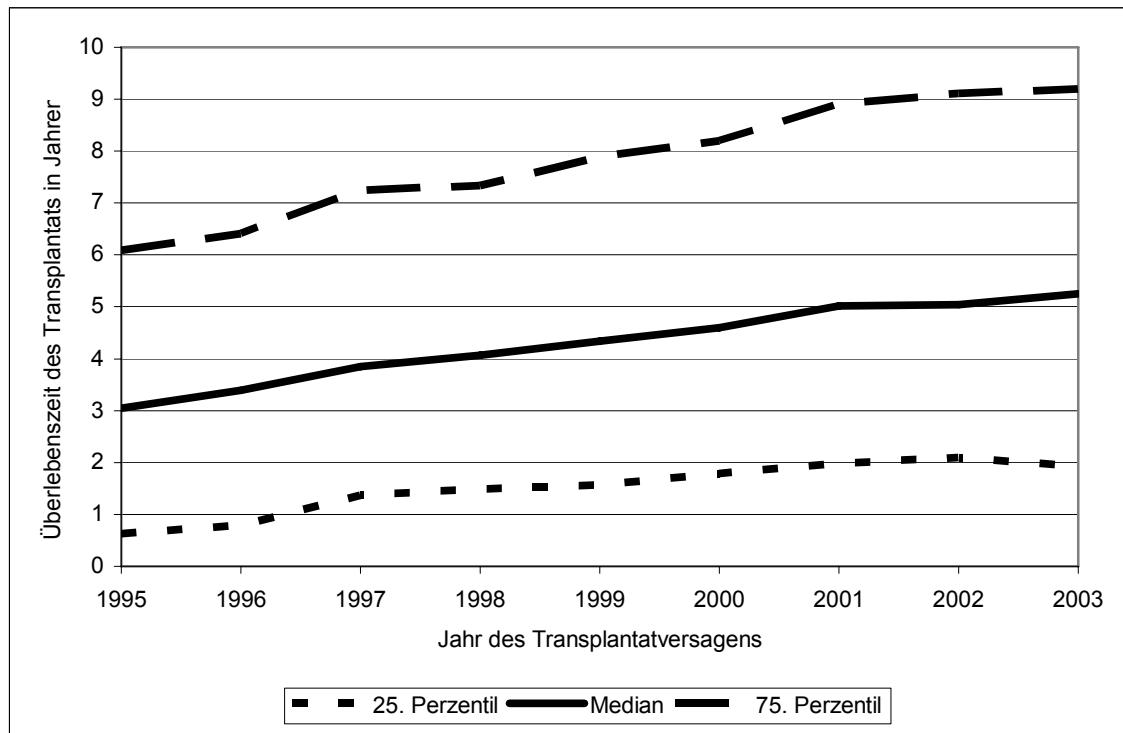
Doch selbst ältere ESRD-Patienten erzielen durch eine Transplantation einen Gewinn an Überlebenszeit. In der Altersklasse der 75- bis 79-Jährigen kann durch eine Transplantation die durchschnittliche verbleibende Lebenserwartung noch um 4.1 Jahre erhöht werden.

Dass durch eine Nieren-Transplantation im Vergleich zu einer Dialyse-Behandlung die Überlebenszeit verlängert werden kann und somit der derzeitige Königsweg der ESRD-Behandlung ist, steht außer Frage.

Allerdings sollte man bei der Interpretation der vorliegenden Zahlen bedenken, dass es sich bei den Dialyse-Patienten sowohl um Patienten handelt, die bereits auf der Warteliste stehen, als auch um Patienten, die aufgrund medizinischer Kontraindikationen erst gar nicht in die Warteliste aufgenommen wurden. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Unterschied in der durchschnittlichen verbleibenden Lebenserwartung zwischen transplantierten Patienten und Patienten mit Dialyse-Behandlung nicht nur mit der unterschiedlichen Behandlungsart zu begründen ist, sondern dass die Differenzen auch zum Teil aus dem unterschiedlichen allgemeinen Gesundheitszustand resultieren.

1.2.5 Überlebenszeit von Spendernieren am Beispiel der USA

Den ESRD-Patienten, die sich für eine Transplantation entscheiden, sollte bewusst sein, dass die Spendernieren keine unbegrenzte Überlebenszeit haben. Nach einer bestimmten Zeit, die von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, versagen die Nieren-Transplantate und die Patienten kehren zunächst zur Dialysebehandlung und ggf. auch auf die Warteliste zurück (Keller, 2002: 540f.).

Abbildung 7: Überlebenszeit postmortaler Spendernieren in den USA

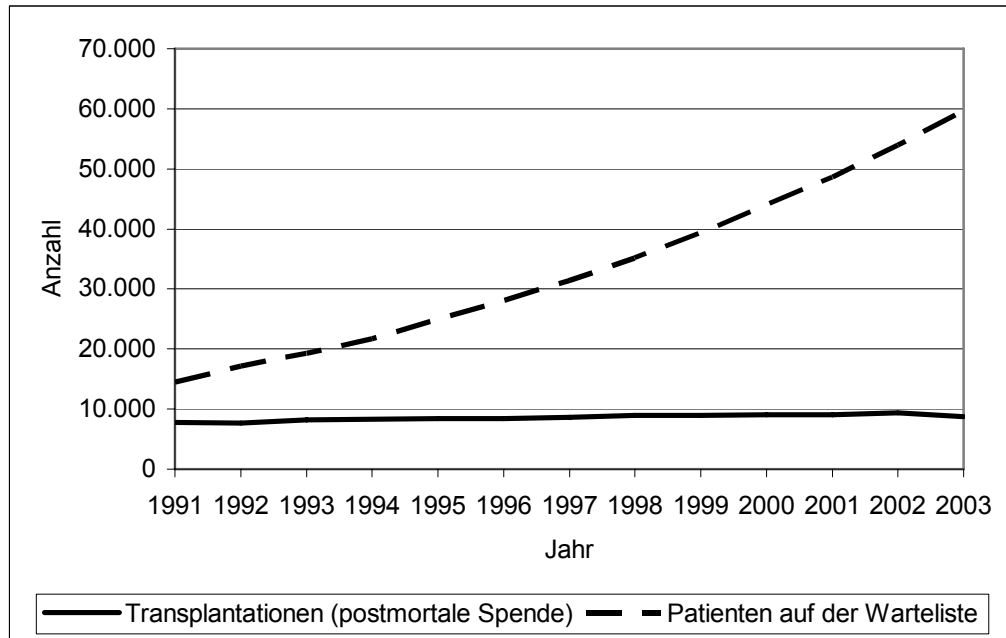
Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 151), eigene Darstellung

Diese Abbildung zeigt, dass im Zeitraum von 1995 bis 2003 das Transplantatüberleben postmortaler Spenden deutlich verbessert werden konnte. Von den Organen, die im Jahr 1995 versagten, lag die mediane Überlebenszeit bei 3.04 Jahren. Im Vergleich dazu lag die mediane Überlebenszeit der Transplantate, die im Jahr 2003 versagten, bereits bei 5.25 Jahren.

1.2.6 Wartezeit bis zum Erhalt einer Spenderniere und Anzahl der Transplantationen am Beispiel der USA

Nachfolgende Abbildung verdeutlicht zunächst die extrem zugenommenen Diskrepanzen zwischen der Anzahl der Patienten auf der Warteliste und der Anzahl der Transplantationen postmortaler Spenden in den USA.

Abbildung 8: Anzahl der Patienten auf der Warteliste und Anzahl der Transplantationen im Jahresvergleich, USA

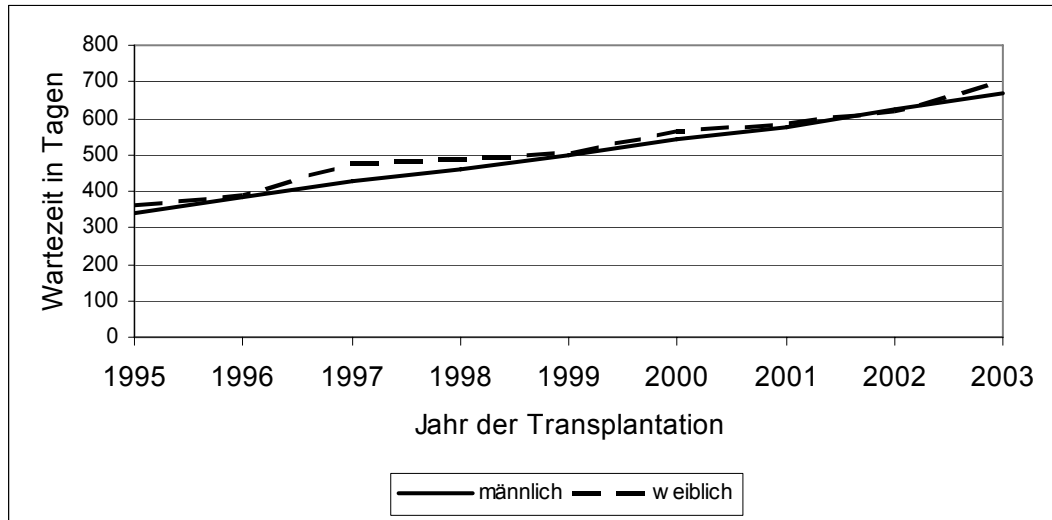


Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 147f.), eigene Darstellung

Im Jahr 1991 wurden 7.735 Transplantationen durchgeführt und dem gegenüber standen 14.466 ESRD-Patienten auf der Warteliste. Bis zum Jahr 2003 stieg die Anzahl der durchgeführten Transplantationen nur auf 8.707 an, während die Anzahl der Patienten, die auf eine Spenderniere warteten, mit 59.645 in die Höhe schnellte.

Aus dieser drastischer werdenden Diskrepanz zwischen Angebot und Nachfrage nach Nieren-Transplantaten resultiert, dass auch die Wartezeit für die Patienten zugenommen haben muss. Dass dies tatsächlich der Fall ist, zeigt die nachfolgende Abbildung.

Abbildung 9: Wartezeit der ESRD-Patienten bis zur Erst-Transplantation (postmortale Spenderniere) im Jahresvergleich, USA



Quelle: U.S. Renal Data System (2005: 148), eigene Darstellung

Diese Abbildung der medianen Wartezeiten weist zum einen darauf hin, dass Frauen eine etwas längere mediane Wartezeit haben als Männer (2003: 703 vs. 669 Tage). Zum anderen ist ersichtlich, dass die mediane Wartezeit in den USA von 1995 bis 2003 tatsächlich kontinuierlich zugenommen und sich dabei nahezu verdoppelt hat.

So mussten z.B. die Männer, die im Jahr 1995 transplantiert wurden, im Durchschnitt 340 Tage bis zum Erhalt ihres Transplantats warten. Die Männer, die im Jahr 2003 eine Spenderniere erhalten haben, hatten bereits 669 Tage darauf warten müssen.

1.3 Definition einer optimalen Allokation von Nierenspenden und Ziel dieser Arbeit

Die in Kapitel 1.2 beschriebenen epidemiologischen Hintergründe der terminalen Niereninsuffizienz haben gezeigt, dass das Krankheitsbild der ESRD in den letzten Jahren sowohl in Deutschland als auch in den USA deutlich zugenommen hat.

Da eine Nieren-Transplantation im Vergleich zur Dialyse den Königsweg der Behandlung darstellt –wie anhand des Vergleich der durchschnittlichen ferneren Lebenserwartung in Kapitel 1.2.3 ersichtlich wurde- ist es nicht verwunderlich, dass auch die Anzahl der auf der Warteliste stehenden Patienten zugenommen hat (vgl. Kap. 1.2.5). Gleichzeitig konnte jedoch die Zahl der Transplantationen postmortalen Spendernieren nicht erhöht werden. Dies macht deutlich, wie wichtig eine optimale Allokation der Nieren-Transplantate ist.

Von diesem Ausgangspunkt aus soll nun eine für die vorliegende Arbeit geltende Definition der Optimalität der Allokation von Nieren-Transplantaten gegeben werden. Anschließend wird die Fragestellung dieser Arbeit, nämlich die Überprüfung der Optimalität der Allokation von Nieren-Transplantaten, erläutert.

1.3.1 Definition einer optimalen Allokation von Nierenspenden

Ein wichtiges Konzept in der Ökonomie, speziell in der Gesundheitsökonomie, zur Bewertung des Nutzens einer Allokation von Gütern ist das Pareto-Kriterium. Vilfredo Pareto hat sich mit der Frage beschäftigt, wie man eine Gemeinschaft durch eine bloße Umverteilung von Gütern mit mehr Wohlfahrt versorgen kann, ohne dabei jemanden schlechter zu stellen (Esser, 2000a: 51). Das Pareto-Kriterium besagt, dass „eine Situation X einer Situation Y dann vorzuziehen [ist], wenn es in X wenigstens einem Beteiligten besser geht als in Y, ohne dass es irgendeinem anderen schlechter geht“ (Altmann, 1994: 16). Eine Allokation ist dann Pareto-effizient bzw. Pareto-optimal, wenn es keine alternative Verteilung gibt, die mindestens eine Person besser stellt und alle übrigen zumindest gleich gut gestellt lässt. Eine Pareto-ineffiziente bzw. nicht optimale Allokation liegt dann vor, wenn es eine alternative Allokation gibt, die zumindest eine Person besser stellt, ohne jemand anderen zu benachteiligen (Varian, 1995: 14).

Nun wird überprüft, ob dieses Kriterium der Optimalität auch auf die in dieser Arbeit relevante Verteilung von Nieren-Transplantaten übertragbar ist. Der Ausgangspunkt soll hierfür sein, dass für die ESRD-Patienten eine Transplantation als Nierenersatztherapie erstrebenswerter und damit mit einem

höheren Nutzen verbunden ist als die Dialyse, da die Transplantat-Empfänger im Durchschnitt ein geringeres Mortalitätsrisiko und damit einhergehend eine längere Überlebenszeit seit Krankheitsbeginn im Vergleich zu Nicht-Empfängern haben (vgl. Kap. 1.2.3). Außerdem ist die gesundheitliche Beeinträchtigung der Transplantat-Empfänger im Vergleich zu den Nicht-Empfängern geringer, was bei der Berechnung der „disability adjusted life years“ (DALYs) berücksichtigt wird (vgl. Kap. 3.1.2). Dass auch die Lebensqualität der Patienten, die ein Transplantat erhalten haben, höher ist im Vergleich zu den Patienten, die auf der Warteliste stehen und noch kein Transplantat erhalten haben, soll nicht das maßgebliche Thema dieser Arbeit sein und daher hier nicht vertiefend behandelt werden.

Ein knappes Gut, d.h. eine gegebene Anzahl an Nieren-Transplantaten, soll einer gegebenen Anzahl an Empfängern so zugeteilt werden, dass die Summe der durch die Transplantation gewonnenen Lebensjahre in der Population potentieller Empfänger maximiert wird. Dazu wird angenommen, dass zum einen alle Kandidaten (auf der Warteliste) gleichermaßen geeignet sind. Zum anderen sollen die Spenderorgane homogene Güter sein, d.h. das eines so gut ist wie das andere (Schmidt & Hartmann, 1997: 232). Die Allokation ist dann Pareto-optimal, wenn bei einer gegebenen Anzahl an Nieren-Transplantaten und Empfängern keine einzelne Niere anders zugeteilt werden könnte, ohne die Summe der durch die Transplantation gewonnenen Lebensjahre in der Population potentieller Empfänger zu verringern.

Bevor jedoch diese vorläufige Definition einer Pareto-optimalen Allokation der Transplantate angenommen werden kann und im Weiteren verwendet wird, muss zunächst überprüft werden, ob dieses Modell, welches seinen Ursprung in der Volkswirtschaftslehre hat, mit all seinen Annahmen auf eine medizinsoziologische Fragestellung angewendet werden kann.

Zum einen sind die Untersuchungsmethoden in der Volkswirtschaftslehre andere als in der Soziologie. In der Volkswirtschaftslehre findet die deduktive Methode Verwendung. Ziel der deduktiven Methode ist es, „Aussagen über ein vereinfachtes Abbild der ökonomischen Realität (=Modell) zu formulieren; ihr Untersuchungsgegenstand ist also das theoretische Modell (=Erkenntnisobjekt)“ (Luckenbach, 1994: 8). In der Soziologie wird hingegen die induktive Methode angewendet, wonach die Realität (=Erfahrungsobjekt) beobachtet und

beschrieben wird, um dann aus den Tatsachen auf allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu schließen, die wiederum zur Erklärung der Realität beitragen sollen.

Zum anderen ist das Pareto-Kriterium, welches mit drei Annahmen verbunden ist, ein zentrales Prinzip der Wohlfahrtstheorie (Altmann, 1994: 16). Das erste Theorem der Wohlfahrtstheorie besagt, dass unter bestimmten Voraussetzungen jede Allokation, die durch ein Marktgleichgewicht erzeugt wird, Pareto-optimal ist (Engelkamp & Sell, 2005: 371; Varian, 1995: 484). Die drei Annahmen bzw. Voraussetzungen des Pareto-Kriteriums beziehen sich darauf, welche Faktoren den Marktmechanismus stören können, so dass er zu keinem Marktgleichgewicht führt. *„Die optimale Allokation der Ressourcen ist bei Abwesenheit von Marktmängeln durch den Marktmechanismus garantiert. [...] Marktmängel können sein Marktmacht, externe Effekte und öffentliche Güter“* (Cezanne, 2005: 235). Diese Arten der Marktmängel sind Gründe dafür, warum Märkte versagen können und es somit zu keiner Pareto-optimalen Ressourcen-Allokation kommt (Pindyck & Rubinfeld, 2005: 792 ff.). Ob diese drei Arten der Marktmängel auch bei der Allokation von Nieren-Transplantaten auftreten, und somit eine Pareto-Optimalität per Definition ausgeschlossen werden muss, wird im Folgenden überprüft (Genosko, 2004: 1).

(1) *Marktmacht*: Der klassische Fall der Marktmacht ist das Monopol, d.h. eine Marktsituation, in der keine Konkurrenz herrscht. Das Monopol ist nicht Pareto-optimal, da der Marktmechanismus gestört ist und sich somit kein (Pareto-optimales) Marktgleichgewicht einstellen kann wie es in einer Situation der vollkommenen Konkurrenz der Fall wäre (Cezanne, 2005: 217; Pindyck & Rubinfeld, 2005: 792).

Vollkommene Konkurrenz kommt bei der Allokation von Nieren-Transplantaten nicht vor. Die Patienten auf der Warteliste stehen zwar genau genommen in Konkurrenz zueinander, sie können jedoch nicht wie am vollkommenen Markt um das Gut „Transplantat“ konkurrieren, da sie keinerlei Einfluss auf den Erhalt eines Spenderorgans haben (auch wenn sie gewillt und dazu in der Lage wären, einen noch so hohen Preis für das Organ selbst zu bezahlen; vgl. Kap. 1.1.5).

Ähnlich sieht es auch hinsichtlich der Nutzen- bzw. Gewinnmaximierung der Marktakteure aus. Durch das Bestreben der Marktakteure, ihren Nutzen und

ihren Gewinn zu maximieren, wird bei vollkommener Konkurrenz das Marktgleichgewicht erreicht. Natürlich sind alle Patienten auf der Warteliste (=Nachfrager) bestrebt, ihren Nutzen bzw. Gewinn (=längere Überlebenszeit seit ESRD-Beginn) zu maximieren. Sie haben jedoch keinen Einfluss auf die Nutzenmaximierung, weil sie es nicht beeinflussen können, ob sie ein Spenderorgan zugeteilt bekommen. Andererseits haben die Anbieter, d.h. die Ärzte und Organisationen, die für die Allokation der Organe zuständig sind, prinzipiell keinen Nutzen oder Gewinn von der Verteilung, unabhängig davon, wem sie das Nieren-Transplantat zuteilen.

(2) *Externe Effekte*: „Externe Effekte sind Wirkungen, die von wirtschaftlichen Aktivitäten verursacht werden, und die die wirtschaftliche Situation von Wirtschaftssubjekten positiv oder negativ beeinflussen, ohne dass der Verursacher der Wirkungen den positiven externen Effekt (externen Ertrag) entgolten bekommt, bzw. für den negativen externen Effekt (externe Kosten) aufkommen muss“ (Cezanne, 2005: 220).

Lässt sich z.B. eine Person auf eigene Kosten gegen eine ansteckende Krankheit impfen², zieht nicht nur sie selbst einen privaten Ertrag in Form ihrer persönlichen Gesundheit hieraus. Andere Personen haben nun kein Risiko mehr, sich eventuell bei dieser Person anzustecken. Die Impfung der Person übt einen positiven externen Effekt auf die Gesundheit der anderen Personen aus, die hierfür nichts bezahlen brauchen. Weil jedoch diese Impfung privat zu zahlen ist, besteht die Gefahr, dass sich manche Personen nicht impfen lassen. Die Ressourcenallokation ist bei Vorliegen solcher externer Effekte suboptimal, da diese ungeimpften Personen für ihren Nutzen bzw. Gesundheitsgewinn nichts gezahlt haben (Cezanne, 2005: 220).

Bei der Allokation von Nieren-Transplantaten liegen keine positiven oder negativen externe Effekte vor, da es keinen Einfluss auf die anderen Patienten auf der Warteliste hat, wenn ein Patient ein Transplantat erhält. Dadurch, dass ein Patient ein Transplantat erhalten hat, werden weder vorteil- noch nachteilhafte Auswirkungen auf die weiterhin auf der Warteliste stehenden Patienten „produziert“. Somit könnte unter diesem Aspekt eine optimale Ressourcenverteilung vorliegen, da der Marktmechanismus nicht durch externe Effekte gestört ist.

² Dieses Beispiel hat nur einen exemplarischen Charakter. Aspekte des Gesundheitssystems sollen daher an dieser Stelle ausgeblendet werden.

(3) *Öffentliche Güter*: Öffentliche Güter, auch Kollektivgüter genannt, werden durch zwei Merkmale gekennzeichnet, zum einen durch Nicht-Rivalität im Konsum, zum anderen durch Nicht-Ausschließbarkeit (Cezanne, 2005: 232). *Nicht-Rivalität* im Konsum bedeutet, dass ein öffentliches Gut von mehreren Benutzern gleichzeitig in Anspruch genommen werden kann, ohne dass sich diese gegenseitig beeinträchtigen. So kann z.B. die nächtliche städtische Straßenbeleuchtung ohne weiteres von mehreren Personen gleichzeitig genutzt werden, ohne dass die Personen Einbußen in Kauf nehmen müssten. Unter *Nicht-Ausschließbarkeit* wird verstanden, dass der Ausschluss einzelner Konsumenten (weil diese z.B. nichts für die Nutzung zahlen) technisch nicht oder nur mit übermäßig hohem Aufwand möglich ist. Z. B. ist es kaum möglich, eine Person von der Nutzung der städtischen nächtlichen Straßenbeleuchtung auszuschließen. In Hinblick auf öffentliche Güter kann sich kein Marktgleichgewicht einstellen, da der Marktmechanismus gestört ist.

Nieren-Transplantate sind kein privates Gut, das auf dem Markt gehandelt wird und bei dem es durch Angebot und Nachfrage zu einem Marktgleichgewicht kommen kann. Unter den zwei obig genannten Merkmalen sind Nieren-Transplantate aber streng genommen auch kein öffentliches Gut, da ja Rivalität zwischen den Patienten, die auf der Warteliste stehen, besteht. Jeder Patient möchte möglichst schnell ein Transplantat erhalten. Allerdings haben die Patienten im Gegensatz zu den Konsumenten auf dem vollkommenen Markt keine Möglichkeit der Einflussnahme darauf, wie schnell und in welcher Rangfolge ihnen ein Transplantat zugewiesen wird. Außerdem trifft das Merkmal der Nicht-Ausschließbarkeit auf die Allokation von Nieren-Transplantaten zu: ESRD-Patienten in den USA werden nach dem geltenden Allokationssystem nicht z.B. wegen ihrer ethnischen Herkunft von einer Transplantation ausgeschlossen.

Folglich kann man post-mortale Nieren-Transplantate dadurch, dass der Spender seine Organe nach seinem Tod ohne Gegenleistung der Allgemeinheit der ESRD-Patienten zur Verfügung stellt und diese über gemeinnützige Organisationen verteilt werden, im entferntesten Sinne als öffentliche Güter bezeichnen, die nicht auf einem vollkommenen Markt nach Angebot und Nachfrage gehandelt werden.

Zwei der drei möglichen Arten der Marktmängel, nämlich Marktmacht und öffentliche Güter, die zu Marktversagen führen, treffen auf die Gegebenheiten der Allokation von Nieren-Transplantaten zu. Daher kann eine Allokation von Nieren-Transplantaten per Definition nie optimal im Sinne des Pareto-Kriteriums sein, da eine optimale Allokation der Ressourcen durch den Marktmechanismus nur bei Abwesenheit von Marktmängeln garantiert ist (Cezanne, 2005: 235).

Ein weiterer Punkt, weshalb die Definition von Optimalität in dieser Arbeit nicht der Definition von Pareto-Optimalität entspricht, ist die Tatsache, dass im Modell der Pareto-optimalen Verteilung immer durch den Tausch verschiedener Güter oder Güterbündel das Tausch- oder auch Marktgleichgewicht erreicht wird. D.h., dass ein Individuum I durch Tausch mit Individuum II etwas mehr von Gut B erhält, was ihm einen größeren Nutzen einbringt, dass dieses Individuum I dafür aber Individuum II etwas von Gut A abgibt (Altmann, 1994: 17; Luckenbach, 2000: 24 ff; Varian, 1995: 469 ff). Dies ist bei der Allokation von Nieren-Transplantaten nicht möglich, da ja selbst Geld in dieser Situation keine Rolle spielt und somit ein Tausch Geld-Organ (legal³) nicht möglich ist: entweder jemand bekommt eine Niere oder er erhält keine Niere. Außerdem erfährt ein Patient auf der Warteliste in der Regel nicht davon, wenn einem anderen Patienten ein Nieren-Transplantat zugeteilt wird, so dass es auch dadurch nicht zum Tausch kommen kann.

Und für den (theoretischen) Fall, dass einem Patienten eine Niere „weggenommen“ würde, weil ein anderer Patient damit eine längere Überlebenszeit hätte, läge niemals eine paretooptimale Verteilung vor, da der vorherige Empfänger, wenn er das Transplantat abgeben müsste, schlechter gestellt wäre als vorher.

Folglich ist die Definition der Optimalität der Allokation von Nieren-Transplantaten in dieser Arbeit zwar angelehnt an, aber nicht identisch mit der Definition der Pareto-Optimalität.

Demnach ist die Allokation von Spendernieren dann optimal, wenn bei einer gegebenen Anzahl an Nieren-Transplantaten und Empfängern keine einzige Niere anders zugeteilt werden könnte, ohne die Summe der durch die

³ Theoretisch ist ein Tausch Geld-Organ schon möglich (z.B. Organhandel in der 3. Welt). Allerdings ist dies laut des geltenden Allokationssystems in westlichen Ländern illegal und daher hier auszuschließen.

Transplantation gewonnenen Lebensjahre in der Population potentieller Empfänger zu verringern. Folglich ist eine Allokation optimal, die die Summe der durch die Transplantation gewonnenen Lebensjahre maximiert.

Analog der Herleitung der Definition einer optimalen Allokation von Nieren-Transplantaten im Sinne der Maximierung der Überlebenszeit der ESRD-Patienten soll nun ein weiteres Optimalitätskriterium eingeführt werden.

Die Optimalität soll des Weiteren anhand der Krankheitslast, die von einer Dialyse-Behandlung oder Transplantation ausgeht, festgemacht werden. Zur Messung der Krankheitslast soll das von der Weltgesundheitsorganisation und der Weltbank gemeinsam entwickelte Konzept der „disability adjusted life years“ (DALYs) angewendet werden. Eine ausführliche Erläuterung dieses Gesundheitsmaßes erfolgt in Kapitel 3.

Eine Allokation von Nieren-Transplantaten ist dann optimal, wenn die Summe der Krankheitslast, die durch eine Transplantation verringert wird, minimiert wird. Die Anzahl der DALYs sollten also durch die gegebene Spendernieren-Zuteilung minimiert werden.

1.3.2 Anlass und Ziel der Arbeit

Tatsache ist nun, dass in den USA (vgl. Kap. 1.2) wie auch in Deutschland die Anzahl der jährlichen ESRD-Neuerkrankungen die Anzahl der durchgeführten Transplantationen deutlich übersteigt hat (Frei & Schober-Halstenberg, 2004: 23). Eine Verschärfung dieser Situation ist dadurch zu erwarten, dass die ESRD-Inzidenz und die Prävalenz bei etwa gleichbleibender bzw. nur schwach zunehmender Anzahl der durchgeführten Transplantationen dramatisch gestiegen sind und die medizinische Forschung mittels innovativer Methoden zurzeit auch noch keinen Ausweg aus dieser prekären Situation zeigt.

Daher ist es umso wichtiger, dass die vorhanden postmortalen Spendernieren optimal im Sinne der Maximierung der Überlebenszeit bzw. Minimierung der Krankheitslast (vgl. Kap. 1.3.1) verteilt werden. Dies zu überprüfen, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

In den USA werden im Gegensatz zu Deutschland⁴ alle ESRD-Fälle, d.h. Inzidenzen und Prävalenzen, und auch deren Behandlungsmodalitäten im Zeitverlauf durch das United States Renal Data System (USRDS) erfasst. Daher wird die Überprüfung der Optimalität der Nieren-Allokation exemplarisch nur für die USA überprüft.

Eine Grundannahme ist, dass bei einer optimalen Allokation keine Differenzen nach soziodemographischen Merkmalen der Patienten in Hinblick auf die Chance, ein Transplantat zu erhalten, existieren. Daher soll überprüft werden, ob es soziodemographische Ungleichheiten in der Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, gibt.

Eine weitere zu überprüfende Annahme ist, dass bei einer optimalen Allokation die Überlebenszeit aller ESRD-Patienten maximiert wird.

Als dritte Annahme wird überprüft, ob die Allokation optimal im Sinne der Minimierung der Krankheitslast ist. Dazu wird das Konzept der „disability adjusted lifeyears“ (DALYs; vgl. Kap. 3) herangezogen.

⁴ In Deutschland wird seit 1995 durch die QuaSi-Niere gGmbH versucht, ein dem USRDS vergleichbares System zur Erfassung der ESRD-Patienten und deren Versorgung aufzubauen. Da zurzeit die Teilnahme der Zentren freiwillig ist, werden mit einer Rückmeldung von 90% nicht alle ESRD-Patienten erfasst. In den kommenden Jahren sollen jedoch die freiwilligen Angaben durch an die Abrechnung gebundene Angaben ergänzt werden. Ziel ist es, im Längsschnitt Daten individueller Patientenbehandlungen zu sammeln, zusammenzufassen und anonym zu veröffentlichen (Frei, 2004: 1).

2 Forschungsstand

Das Thema der sozialen Ungleichheit bei der Allokation von Nieren-Transplantaten ist bereits seit den 80er Jahren Gegenstand der Forschung (Kjellstrand, 1988). Bei den Analysen wird zum einen untersucht, ob es bei der Aufnahme in die Warteliste zu sozialen Benachteiligungen kommt. Zum anderen wird überprüft, inwiefern den ESRD-Patienten mit bestimmten sozialen Merkmalen, die bereits auf der Warteliste stehen, weniger häufig ein Nieren-Transplantat zugeteilt wird.

Ein Thema, das bisher jedoch noch nicht im Hinblick auf die Allokation von Nieren-Transplantaten behandelt wurde, ist die Optimalität der Transplantat-Verteilung.

2.1 Soziale Ungleichheiten bei der Aufnahme in die Warteliste

Einige internationale Studien belegen, dass es bereits bei der Entscheidung, wer in die Transplantationswarteliste aufgenommen wird, zu Benachteiligungen von Personen mit bestimmten soziodemographischen Eigenschaften kommt, die medizinisch nicht zu begründen sind (Abbott, Glanton et al., 2003; Epstein, Ayanian et al., 2000; Garg, Furth et al., 2000; Oniscu, Schalkwijk et al., 2003; Villar, Rabilloud et al., 2004; Young & Gaston, 2002).

Die Untersuchungen befassen sich mit den Zusammenhängen zwischen (1) Geschlecht, (2) Alter, (3) Ethnizität, (4) Bildung und (5) Beschäftigungsstatus und der Aufnahme in die Transplantationswarteliste. Dabei wird zum einen der Augenmerk direkt auf die Meinung und Annahmen der Nephrologen gelegt. Zum anderen wird die Chance der ESRD-Patienten, in die Warteliste aufgenommen zu werden, fokussiert. Ein weiterer Aspekt, der jedoch nur in einer einzigen Studie bedacht wird, ist der Zusammenhang zwischen soziodemographischen Faktoren und dem Interesse der Patienten an der Aufnahme in die Transplantations-Warteliste.

Ayanian et al. (2004: 350) untersuchten die Einstellungen von 278 Nephrologen und 606 derer Patienten in den USA. Die befragten Ärzte gaben an zu glauben, dass Transplantationen das Überleben von schwarzen Patienten weniger verbessern als das von weißen ESRD-Patienten. Außerdem berichteten

schwarze Patienten seltener als weiße Patienten, von ihrem behandelnden Arzt einige oder viele Informationen über eine mögliche Transplantationen erhalten zu haben.

Auch Thamer et al. (2001) analysierten in den USA die Einstellungen von 271 per Zufallsstichprobe ausgewählten Nephrologen. Diese Nephrologen beurteilten verschiedene hypothetische Patienten-Szenarios dahingehend, ob sie die Patienten für eine Nieren-Transplantation empfehlen oder eher von einer Transplantation abraten würden. Zur Bewertung lagen den Nephrologen die Informationen über das Alter, die Ethnizität (weiß, afroamerikanisch und asiatisch), das Geschlecht, die Wohnsituation (allein vs. mit der Familie zusammenlebend), Compliance der Behandlung, Diabetes Status, verbleibender Nieren-Funktionsstatus, HIV-Status, Gewicht (mehr oder weniger als 200 lbs ~ 90 kg) und Herz-Auswurffraktion (mehr oder weniger als 25%) des jeweiligen hypothetischen Patienten vor. Dabei konnten Thamer et al. feststellen, dass auch unter Kontrolle der klinischen und sozialen Faktoren wie z.B. Gewicht, Compliance und Wohnsituation weiße Frauen (OR=0.41) und asiatische Männer (OR=0.46) eine signifikant geringere Chance haben ein Transplantat zu erhalten als weiße Männer (Thamer, Hwang et al., 2001: 284).

Da die Chancen der ESRD-Patienten, in die Warteliste aufgenommen zu werden, von den Empfehlungen ihrer behandelnden Nephrologen abhängig sind, verwundert es nicht, dass verschiedene Studien berichten, dass es innerhalb der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten bei der Aufnahme in die Warteliste zu sozialen Benachteiligungen kommt.

Eine Untersuchung in den USA belegt, dass Patienten, die jünger, besser gebildet, weiß und Vollzeit beschäftigt sind, häufiger frühzeitig in die Warteliste aufgenommen werden als ESRD-Patienten, die bereits älter sind, einer ethnischen Minderheit angehören und weniger als Vollzeit beschäftigt sind. Allerdings wurden in den berechneten Modellen nicht mögliche Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt. Daher könnte es sein, dass die gefundenen Zusammenhänge etwas abgeschwächt werden würden, wenn Vorerkrankungen berücksichtigt würden, da der allgemeine Gesundheitszustand nach soziodemographischen Faktoren variieren kann. Mitverursacht und verstärkt wird diese Gegebenheit dadurch, dass sozioökonomisch benachteiligten Patienten oftmals nicht klar ist oder ihnen auch nicht erklärt wird, wie wichtig

eine frühzeitige Aufnahme in die Warteliste ist und sie sich daher auch weniger um eine frühzeitige Aufnahme bemühen (Kasiske, London et al., 1998: 2146). In Schottland wurde der Zugang zur Warteliste anhand einer Kohorten-Studie (N=4.523) untersucht. Soziale Deprivation wurde anhand der Daten über Arbeitslosigkeit, Besitz eines PKWs, soziale Schicht und Bevölkerungsdichte anhand eines Zensus abgeleitet und für jeden Postleitzahlbereich berechnet. Soziale Deprivation, welche in sieben Kategorien klassifiziert wurde, wurde neben Geschlecht, Altersgruppe, ESRD-Ursache, Art und Jahr der ersten Nierenersatztherapie, Transplantationszentrum und die Entfernung zum Transplantationszentrum als eigenständiger Faktor berücksichtigt. In dem Gesamtmodell haben Frauen (RR=0.81) eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit in die Warteliste aufgenommen zu werden als Männer. Mit zunehmenden Alter und mit zunehmender sozialer Deprivation sinkt die Wahrscheinlichkeit signifikant, Zugang zu der Transplantations-Warteliste zu erhalten (Oniscu, Schalkwijk et al., 2003: 327). Eine nicht zu unterschätzende Schwachstelle dieser Untersuchung ist jedoch, dass in dem berechneten Modell mit Ausnahme der ESRD-Ursache keine weiteren Komorbiditäten berücksichtigt werden. Denn gerade die Vorerkrankungen und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten dürften dafür ausschlaggebend sein, ob ein Patient für eine Transplantation und damit für die Aufnahme in die Warteliste empfohlen wird.

Ob es speziell geschlechtsspezifische Benachteiligungen in Hinblick auf die Aufnahme in die Transplantations-Warteliste gibt, wird in der Studie von Bloembergen et al. (1997) untersucht. Bloembergen et al. fanden heraus, dass unter Kontrolle der Ethnizität und der ESRD-Ursache Frauen der Altersgruppe 46-55 Jahre eine 33% geringere Chance und Frauen der Altersgruppe 56-65 Jahre eine 29% geringere Chance haben, in die Warteliste aufgenommen zu werden (Bloembergen, Mauger et al., 1997: 735). Medizinische Hintergründe werden jedoch nicht weiter berücksichtigt.

Auch in der Studie von Wolfe et al. (2000), in der Daten des USRDS analysiert werden, werden Komorbiditäten vernachlässigt. Daher ist es nicht bemerkenswert, dass auch hier Frauen eine signifikant geringere Chance der Aufnahme haben. Interessanterweise werden zwar schwarze ESRD-Patienten mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit auf die Warteliste gesetzt als weiße Patienten. Jedoch weisen Asiaten eine signifikant höhere

Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Weißen auf (Wolfe, Ashby et al., 2000: 1028).

Abbott et al. (2003) fokussieren in ihrer Untersuchung der USRDS-Daten den Zusammenhang zwischen Body Mass Index (BMI), Geschlecht, Ethnizität und der Aufnahme in die Transplantations-Warteliste. Im Gegensatz zu der Studie von Wolfe et al. (2000) werden hier die Komorbiditäten und sonstige medizinisch relevante Faktoren der Patienten⁵ in einem Gesamtmodell berücksichtigt, in dem auch Interaktionseffekte zwischen BMI, Geschlecht und Ethnizität überprüft werden. Patienten mit einem BMI < 21.33 haben eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit (RR=0.82), Patienten mit einem BMI zwischen ≥ 21.33 und 28.69 haben jedoch eine signifikant größere Chance (RR=1.11) als Patienten mit einem BMI > 28.69, in die Warteliste aufgenommen zu werden. Frauen weisen auch unter der Kontrolle medizinisch relevanter Faktoren eine signifikant geringere Chance auf, in die Warteliste aufgenommen zu werden (RR=0.82). Auch eine signifikante ethnische Differenzierung konnte nachgewiesen werden. So ist die Wahrscheinlichkeit der Afroamerikaner 47% geringer als die der Patienten einer anderen ethnischen Herkunft. Ein hoher BMI beeinflusst die Rate der Aufnahme in die Transplantationsliste disproportional bei Frauen kaukasischer Abstammung (Abbott, Glanton et al., 2003: 40).

In einer weiteren Untersuchung, die ebenfalls auf Daten des USRDS beruht und die Unterschiede nach Geschlecht betrachtet, werden neben soziodemographischen Variablen wie Alter, Ethnizität, Einkommen, Bildung, Familienstand und Beschäftigungsstatus auch medizinische Variablen wie koronare Arterien-Erkrankung, hyperthrophische Kardiomyopathie, peripher-vaskuläre Krankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes Mellitus, Krebs, Kardiomegalie, „activities of daily living“⁶ und Wohnen in einem Pflegeheim kontrolliert. Auch unter Kontrolle aller genannten medizinisch relevanten Faktoren ist es für eine dialysepflichtige Frau (RR=0.82) signifikant

⁵ Folgende medizinisch bedeutsame Variablen wurden kontrolliert: Diabetes als ESRD-Ursache, hyperthrophische Kardiomyopathie, ischämische Herzkrankheit, peripher-vaskuläre Krankheit, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Krebs, Unfähigkeit zu gehen, Alter, Serum Albumin, Jahr der ersten ESRD-Behandlung

⁶ „activities of daily living“ (ADL) ist ein international anerkanntes Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustands in Bezug auf die Fähigkeit, Dinge des alltäglichen Lebens alleine zu verrichten (National Centers for Health Statistics, 2005). Es enthält die Items baden / duschen, essen, anziehen, die Toilette benutzen, zu Bett gehen und aufstehen, auf einen Stuhl setzen und von einem Stuhl aufstehen.

weniger wahrscheinlich, in die Transplantationswarteliste aufgenommen zu werden als für einen Mann (Garg, Furth et al., 2000: 962 f.). Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass der Geschlechtsunterschied eher aufgrund Einstellungs- und interpersonellen Faktoren wie Patientenpräferenzen und Patient-Versorger-Interaktionen als aufgrund biologischer und klinischer Differenzen besteht. Diese Vermutungen decken sich mit den Ergebnissen der Untersuchung von Thamer et. al (2001) über die Einstellungen von Nephrologen in den USA.

Die bisher angeführten Studien untersuchen nur, wer von den dialysepflichtigen ESRD-Patienten in die Warteliste aufgenommen wird. „Nur“ bedeutet, dass alle vorherigen Entscheidungsprozesse bis zur Aufnahme ausgeklammert werden. Doch auch gerade diese Prozesse sollten genauer untersucht werden, da ja für die Aufnahme in die Warteliste erstens der Patient unter medizinischen Gesichtspunkten geeignet sein muss und zweitens der Patient einer möglichen Transplantation zustimmen muss.

Daher unterscheiden und untersuchen Alexander et al.(1998: 1148 f.) in den USA drei Schritte bis zu einer Aufnahme in die Transplantationswarteliste:

- (1) medizinische Eignung und potentiell Interesse des Patienten an einer Transplantation
- (2) definitives Interesse des Patienten an einer Transplantation
- (3) vollständige Durchführung der Pre-Transplantations-Untersuchungen und Aufnahme in die Warteliste.

In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurde der Einfluss des Geschlechts, der Ethnizität, des Einkommens (nach der Postleitzahl zugewiesen), des Alters, der ESRD-Ursache und der Anzahl der Jahre in Dialyse-Behandlung auf den Abschluss der Schritte (1) bis (3) analysiert (Alexander & Sehgal, 1998: 1151).

Frauen schlossen im Vergleich zu Männern signifikant seltener die Schritte (1) (OR=0.90), (2) (OR=0.89) und (3) (OR=0.80) ab. Nicht nur geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Abschließens der drei Schritte zur Aufnahme in die Warteliste konnten nachgewiesen werden, sondern auch Unterschiede hinsichtlich der Ethnizität der Patienten. So zeigten

schwarze ESRD-Patienten im Vergleich zu weißen Patienten ein signifikant geringeres endgültiges Interesse an einer Transplantation (OR=0.68) und beendeten signifikant seltener den Schritt der vollständigen Durchführung der Pre-Transplantations-Untersuchungen und Aufnahme in die Warteliste (OR=0.56). Doch auch mit sinkendem Einkommen und steigendem Alter werden unter Kontrolle der bereits genannten Variablen die einzelnen Schritte zur Aufnahme in die Warteliste signifikant seltener beendet. Von Bedeutung ist auch die Zeitdauer, die die Patienten bereits in Dialysebehandlung sind. Je länger die Patienten bereits dialysepflichtig sind, desto seltener werden die Schritte der medizinischen Eignung und möglichem Interesse und die Schritte des definitiven Interesses beendet. Allerdings führt eine schon länger andauernde Dialysebehandlung dazu, dass der dritte Schritt, d.h. die Vervollständigung der Durchführung der Pre-Transplantations-Untersuchungen und die Aufnahme in die Warteliste, signifikant häufiger beendet wird (OR=1.32).

Diese Studie belegt, dass alle drei unterschiedenen Schritte eine wichtige Rolle hinsichtlich der Erklärung soziodemographischer Differenzen im Zugang zu der Transplantations-Warteliste spielen. Außerdem ist es ein bemerkenswerter Gesichtspunkt dieser Studie zu betonen, dass die medizinische Eignung nur einer von mehreren Aspekten in Bezug auf den Zugang zur Transplantations-Warteliste ist und auch gerade das eigene Interesse der Patienten an einer Transplantation mit ausschlaggebend ist, ob es zu einer Aufnahme in die Warteliste kommt. Dabei ist es sehr bezeichnend, wie stark die Entscheidungsfindung der Patienten in Bezug auf eine beabsichtigte Transplantation von deren Ethnizität, Geschlecht und Einkommen abhängt.

Da die Aufnahme in die Warteliste auch stark von den Einstellungen und soziokulturellen Hintergründen der Patienten selbst abhängt, sollte bei Untersuchungen, ob es soziale Ungleichheiten bei der Aufnahme in die Warteliste gibt, die Einstellung der Patienten in Hinblick auf eine mögliche Transplantation berücksichtigt werden. Zu unterscheiden sind dann tatsächliche soziale Ungleichheiten hinsichtlich der Aufnahme in die Warteliste und soziodemographisch differenzierte Aufnahmequoten, deren Ursachen in der Ablehnung einer Wartelisten-Aufnahme mit nachfolgender Transplantation durch die Patienten selbst begründet sind.

Diese Resultate weisen aber auch darauf hin, dass bei einer Analyse der Transplantationsraten unter soziodemographischen Gesichtspunkten nur die Patienten in Hinblick auf den Erhalt eines Transplantats untersucht werden sollten, die bereits auf der Warteliste stehen. Nur wenn bei dieser Untersuchung ausschließlich Patienten, die bereits auf der Warteliste stehen, berücksichtigt werden, können Verzerrungen, die durch die Ablehnung einer möglichen Transplantation durch die Patienten selbst entstehen können, vermieden werden.

2.2 Soziale Ungleichheiten bei der Zuteilung der Nieren-Transplantate

Wie im vorangegangenen Kapitel erläutert gibt es im Hinblick auf die Aufnahme in die Transplantations-Warteliste soziale Unterschiede, die teilweise mit medizinischer Nicht-Eignung begründet werden können, teilweise aber auch auf den Einstellungen der Nephrologen und dem Interesse der Patienten selbst an einer Transplantation beruhen.

Somit sollte es eigentlich, wenn die ESRD-Patienten einmal in die Warteliste aufgenommen wurden, keine weiteren sozialen Differenzen im Hinblick auf den Erhalt eines Spenderorgans mehr geben.

In der Studie von Alexander et al. (1998) werden nicht nur die drei Stufen bis zur Aufnahme in die Transplantationswarteliste unterschieden. Es wird auch noch eine vierte Stufe, nämlich die der Transplantation, abgegrenzt, die in Hinblick auf soziale Benachteiligungen bei der Zuteilung von Spenderorganen analysiert wird.

Selbst wenn die ESRD-Patienten bereits als medizinisch geeignet beurteilt wurden, definitiv an einer Transplantation interessiert sind, die Pre-Transplantations-Untersuchungen vollständig durchgeführt und die Patienten in die Warteliste aufgenommen wurden, gibt es noch soziale Differenzierungen in Hinblick auf das Abschließen der vierten Stufe, d.h. ob die Patienten ein Transplantat empfangen haben oder (noch) nicht. So weisen schwarze ESRD-Patienten, die bereits auf der Warteliste stehen, im Vergleich zu weißen

Patienten eine signifikant 50% geringere Chance auf, ein Transplantat zu erhalten. Auch Frauen haben im Vergleich zu Männern nicht nur eine geringere Chance in die Warteliste aufgenommen zu werden, sondern auch eine signifikant geringere Chance ein Transplantat zu erhalten, wenn sie bereits auf der Warteliste stehen (OR=0.82). Das Einkommen, gemessen am durchschnittlichen Einkommen innerhalb des Postleitzahl-Bezirks, in dem der Patient wohnt, übt jedoch auf der vierten Stufe keinen signifikanten Einfluss mehr aus. Mit zunehmenden Alter nimmt die Transplantationschance signifikant ab, auch wenn diese Patienten zuvor als geeignet eingestuft wurden. Dennoch erhöht jedes Jahr, was in Dialysebehandlung verbracht wurde, signifikant die Chance auf den Erhalt eines Spenderorgans (OR=1.20) (Alexander & Sehgal, 1998: 1151). Eine Schwachstelle dieser Resultate ist jedoch, dass außer der prinzipiellen medizinischen Eignung für eine Transplantation und die ESRD-Ursache keine weiteren medizinischen Faktoren bzw. Komorbiditäten in den Analysen berücksichtigt wurden.

Dennoch belegen weitere internationale Studien, dass es auch unter Kontrolle der Komorbiditäten zu sozialen Differenzierungen hinsichtlich des Erhalts eines Spenderorgans kommt (Bloembergen, Mauger et al., 1997; Epstein, Ayanian et al., 2000; Gaylin, Held et al., 1993; Oniscu, Schalkwijk et al., 2003; Schaubel, Stewart et al., 2000; Yeates, Schaubel et al., 2004).

Anhand der Daten des USRDS fanden Gaylin et al. (1993) heraus, dass auch unter Kontrolle von einer Vielzahl an Komorbiditäten⁷ nichtweiße Patienten, ältere Patienten, Frauen und Patienten, die in Gegenden mit durchschnittlich geringem Einkommen wohnen, eine geringere Wahrscheinlichkeit aufweisen, ein Transplantat zu erhalten (Gaylin, Held et al., 1993: 605 f.). Jedoch hat diese Studie trotz der Berücksichtigung zahlreicher Vorerkrankungen zwei entscheidende Schwachstellen. Erstens werden in der Untersuchung alle dialysepflichtigen Patienten berücksichtigt unabhängig davon, ob sie bereits in die Warteliste eingetragen wurden oder für eine Transplantation aus medizinischen abgelehnt wurden. Die persönliche Einstellung der Patienten zu einer Transplantation wurde ebenfalls nicht erfasst. Zweitens wurde nicht unterschieden, ob die Transplantatempfänger eine Lebendspende oder eine

Leichenniere erhalten haben. Diese Unterscheidung ist daher ausschlaggebend, da nicht jeder die Möglichkeit besitzt, ein Lebendspenderorgan zu empfangen. Überdies wird ein Lebendspendenorgan ausschließlich für einen bestimmten Empfänger gespendet und folgt somit einem ganz anderen Allokationsalgorithmus als Organspenden Verstorbener.

Anhand der bereits in Kapitel 2.1 beschriebenen schottischen Kohortenstudie wurden die Transplantationschancen der Patienten, die bereits in die Warteliste aufgenommen wurden, untersucht. Das Geschlecht und die soziale Deprivation⁸ haben unter Kontrolle der ESRD-Ursache, Jahr der Inzidenz, Art der Dialysebehandlung und Entfernung zum Transplantationszentrum keinen signifikanten Einfluss auf den Erhalt eines Spenderorgans. Nur das Alter bleibt ein signifikanter Einflussfaktor insofern, dass mit zunehmendem Alter der Patienten die Wahrscheinlichkeit der Transplantation abnimmt (Oniscu, Schalkwijk et al., 2003: 1263).

In der ebenfalls schon angesprochenen U.S.-Studie wurden speziell geschlechtsspezifische Differenzen in Hinblick auf den Erhalt eines Leichennieren-Organs untersucht. Dabei wurden nur Patienten in die Analysen eingeschlossen, die bereits in die Warteliste aufgenommen und somit als geeignete Transplantationskandidaten beurteilt wurden. Außerdem wurden in dem Modell das Alter, die Ethnizität und die ESRD-Ursache kontrolliert, jedoch keine weiteren Komorbiditäten. Die Autoren fanden heraus, dass Frauen im Vergleich zu Männern auch dann eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit (RR=0.74) haben, ein Transplantat zu erhalten, wenn sie bereits als medizinisch geeignete Kandidaten in die Warteliste aufgenommen wurden (Bloembergen, Mauger et al., 1997: 735).

Auch in einer kanadischen Untersuchung der Nieren-Transplantationsraten lag der Fokus auf geschlechtsspezifischen Ungleichheiten, doch wurden hier weitere Vorerkrankungen berücksichtigt. Auch unter Kontrolle des Alters, der Ethnizität, des Beginns der Nierenersatztherapie, der Region, der ESRD-

⁷ z.B.: hypertrophische Kardiomyopathie, koronare Herzkrankheit, peripher vaskuläre Krankheit, Diabetes, Übergewicht, Tabakkonsum, Fettleibigkeit, Zirrhose, Myokardinfarkt, Lungenödem, Gehirnschlag, transitorische ischämische Attacken, Pericarditis, Tumore, Hepatitis

⁸ Soziale Deprivation wurde über Arbeitslosigkeit, Besitz eines PKWs, soziale Schicht und Bevölkerungsdichte definiert, anhand der Daten eines Zensus abgeleitet und für jeden Postleitzahlbereich berechnet. Soziale Deprivation wurde in sieben Kategorien klassifiziert.

Ursache, der Dialyse-Modalität und der Komorbiditäten⁹ haben Männer eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit (RR=1.24) als Frauen, ein Leichennieren-Transplantat zu erhalten (Schaubel, Stewart et al., 2000: 2352). Außerdem fanden Schaubel et al. (2000) heraus, dass sich die Ungleichheiten zwischen Männern und Frauen mit zunehmendem Alter signifikant verstärken. Die geschlechtsspezifischen Differenzen in Bezug auf den Erhalt eines Transplantats wurden auch nach ethnischer Herkunft genauer betrachtet. Hierbei konnte belegt werden, dass in Abhängigkeit der Ethnizität sich die Ungleichheiten zwischen Männern und Frauen in Hinblick auf den Erhalt eines Spenderorgans ebenfalls verstärken¹⁰. Diese Studie hat zwar den Vorteil, dass ein größerer Umfang an Komorbiditäten kontrolliert wird. Allerdings ist es eine bedeutende Schwäche, dass in den Analysen nicht unterschieden wird, ob die Patienten bereits als geeignete und interessierte Kandidaten in die Warteliste aufgenommen wurden oder (noch) nicht.

In einer weiteren Untersuchung, die ebenfalls in Kanada durchgeführt wurde, lag das Augenmerk auf den Transplantationschancen ethnischer Minderheiten. Unter Kontrolle des Alters, des Geschlechts, des Beginns der Nierenersatztherapie, der ESRD-Ursache und Vorerkrankungen¹¹ hatten Ureinwohner Kanadas, schwarze und indische ESRD-Patienten im Vergleich zu Weißen eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer Transplantation (Yeates, Schaubel et al., 2004: 1086). Doch auch an dieser Studie bleibt zu bemängeln, dass die Patienten, die noch nicht in die Warteliste aufgenommen wurden, nicht von der Untersuchung ausgeschlossen wurden oder aber gesondert analysiert wurden.

Epstein et al. (2000) untersuchen ethnische Disparitäten in Bezug auf den Erhalt eines Nieren-Transplantats unter anderen Gesichtspunkten. In dieser US-Studie werden nicht nur das Existieren ethnischer Unterschiede analysiert, sondern auch mögliche Erklärungsansätze der Ungleichheiten nach ethnischer Herkunft überprüft. Die Autoren fanden heraus, dass ethnische Disparitäten

⁹ Folgende Komorbiditäten wurden erhoben und berücksichtigt: Angina, Myokardinfarkt, Lungenödem, Gehirnschlag, peripher-vaskuläre Krankheit, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, HIV, Tumor (Schaubel, 2000: 2351)

¹⁰ Signifikante geschlechtsspezifische Diskrepanzen in den Transplantationsraten waren verstärkt bei Indern (RR=1.67), Schwarzen (RR=1.66) und Indianern (RR=1.42) zu finden und etwas schwächer bei weißen und orientalischen Patienten (RR=1.18 bzw. RR=1.23) (Schaubel, 2000: 2352).

¹¹ Folgende Vorerkrankungen wurden berücksichtigt: Diabetes, koronare Arterienerkrankung, peripher-vaskuläre Erkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, bösartige Geschwüre

zum einen von Unterschieden in medizinischen Charakteristika her stammen, die wiederum die Eignung als Transplantationskandidat beeinflussen. Zum anderen resultieren die Unterschiede auch aus dem unterdurchschnittlichen Gebrauch („underuse“) der Transplantationen der Schwarzen und aus dem übermäßigem Gebrauch („overuse“) der Transplantationen der weißen ESRD-Patienten (Epstein, Ayanian et al., 2000: 1544).

In einigen der Untersuchungen, die ihren Schwerpunkt speziell auf geschlechtsspezifische und ethnische Differenzen gelegt haben, weisen die Autoren bereits auf die Tatsache hin, dass immunologische Faktoren hinsichtlich des Erhalts eines Spenderorgans eine sehr wichtige Rolle spielen könnten (Alexander & Sehgal, 1998: 1151; Bloembergen, Mauger et al., 1997: 737; Epstein, Ayanian et al., 2000: 1543; Schaubel, Stewart et al., 2000: 2353; Yeates, Schaubel et al., 2004: 1087). Diese immunologischen Parameter könnten einen Beitrag zur Erklärung der geschlechtsspezifischen und ethnischen Ungleichheiten leisten.

Bereits im Jahr 1988 untersuchte Kjellstrand, wie immunologische Faktoren die Chance, ein Transplantat zu erhalten, beeinflussen. Dabei konnte er feststellen, dass zum einen Frauen signifikant mehr zytotoxische Antikörper haben als Männer (Kjellstrand, 1988: 1306). Zum anderen fand er heraus, dass die höhere Transplantationswahrscheinlichkeit von Männern dann kleiner und nicht mehr signifikant wurde, wenn alle Patienten, bei denen zytotoxische Antikörpern gegen mehr als 50% zufälliger Organspender nachgewiesen wurden, von der Analyse ausgeschlossen wurden. Dies bedeutet, dass es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in dem Erhalt eines Transplantats geben würde, wenn Frauen und Männer die gleiche niedrige Anzahl an zytotoxischen Antikörpern hätten. Daraus folgert Kjellstrand, dass die Anzahl zytotoxischer Antikörper die Transplantationswahrscheinlichkeit beeinflusst (Kjellstrand, 1988: 1308).

Sanfilippo et al. (1992) schlossen in ein Gesamtmodell zur Identifizierung signifikanter Einflussgrößen der Wartezeit wichtige immunologische Variablen wie Panel Reactive Antibodies (PRA), Blutgruppenzugehörigkeit und HLA mit ein. In den jeweiligen Einzelmodellen übte sowohl das Geschlecht als auch die Ethnizität der Patienten einen hoch signifikanten Einfluss auf die Wartezeit aus (Sanfilippo, Vaughn et al., 1992: 249). So haben Männer eine signifikant

kürzere Wartezeit als Frauen und nicht-weiße Patienten eine signifikant längere Wartezeit als Weiße. In dem Gesamtmodell hat sich der Einfluss der Ethnizität zwar etwas abgeschwächt, aber dennoch bleibt dieser Effekt hoch signifikant. Anders ist dies hinsichtlich des Geschlechtseffekts. Dieser vormals hoch signifikante Unterschied zwischen Männern und Frauen verschwindet im Gesamtmodell, d.h. unter Kontrolle von PRA, HLA, Blutgruppe und anderen Faktoren, nahezu gänzlich und ist nicht mehr signifikant.

Zum gleichen Ergebnis kommen auch Wolfe et al. (2000). Sie kontrollierten in der Untersuchung von Geschlecht als Einflussfaktor auf die Transplantationswahrscheinlichkeit neben Komorbiditäten auch die PRA. Unter Hinzunahme der PRA als Kontrollvariable verschwand der vormals signifikante Geschlechtseffekt. Der Einfluss der Ethnizität blieb jedoch auch unter Hinzunahme der Blutgruppenzugehörigkeit und HLA bestehen. Schwarze, Asiaten und Natives haben eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit eine Leichenniere zu erhalten als weiße Patienten (Wolfe, Ashby et al., 2000: 1029f.).

Gadegbeku et al. (2002) führen zur Erklärung an, dass Organspenden unter Hispanics, Schwarzen und Natives weniger verbreitet sind als unter der weißen Bevölkerung. Auch Asiaten sind aus religiösen Gründen weniger zu einer Organspende bereit, obwohl der Transplantationserfolg am größten ist, wenn Spender und Empfänger dieselbe Ethnizität haben (Cheung, Alden et al., 1998: 3609f.). HLA-Mismatches treten daher häufiger bei Schwarzen als bei weißen ESRD-Patienten auf. Ferner spitzt sich das Problem dadurch zu, dass die ESRD-Inzidenzrate der Nicht-Weißen schneller wächst als die der Weißen, und demzufolge die Chance der Nicht-Weißen, ein Transplantat zu erhalten, substantiell geringer ist als die der Weißen (Gadegbeku, Freeman et al., 2002: 49S).

Daher demonstrieren Roberts et al. (2004), wie sich die Transplantationsraten zugunsten der Minderheiten erhöhen würden, wenn in den USA die Prioritäten der HLA-Matching-Kriterien verändert würden. Sie berücksichtigten hierbei auch die Funktion der transplantierten Spendernieren. Als Fazit zogen sie aus ihren Ergebnissen, dass HLA-bezogene ethnische Disparitäten vermindert werden könnten, wenn der HLA-B Locus als Priorität eliminiert würde, da dies keine signifikante Auswirkungen auf den Transplantationserfolg hat. Gleichzeitig

fanden sie heraus, dass der HLA-DR Locus ein besseres Matching-Kriterium wäre, da dies eine signifikante Verbesserung im Transplantationsergebnis hätte (Roberts, Wolfe et al., 2004: 549f.). Roberts et al. (2004) schlagen daher eine Modifizierung der Matching-Kriterien hinsichtlich der Nieren-Allokation in den USA vor.

2.3 Allokation der Spenderorgane im Hinblick auf die Maximierung der Überlebenszeit und im Hinblick auf die Minimierung der Krankheitslast

Wie die beiden vorangegangenen Kapitel gezeigt haben, sind die Einflussgrößen auf die Chance, eine Spenderniere zu erhalten, schon zahlreich und vielfach untersucht worden. So konnte belegt werden, dass die Ursache für die niedrigeren Transplantationschancen der Frauen im Vergleich zu den Männern nicht mit Diskriminierung seitens der behandelnden Ärzte und des Personals zu begründen ist, sondern dass diese Differenzen allein auf immunologische Faktoren, besonders auf dem PRA, beruhen.

Jedoch konnten die auf der Ethnizität des Patienten beruhenden Unterschiede im Erhalt eines Spenderorgans nicht durch immunologische Faktoren erklärt werden. Hier scheinen andere Größen ausschlaggebend zu sein.

Was bei den Analysen der Allokation von Nieren-Transplantaten m. E. jedoch noch nicht überprüft wurde, ist, ob die Allokation von Nieren-Transplantaten im Sinne der Maximierung der Überlebenszeit bzw. der Minimierung der DALYs, d.h. der Krankheitslast, optimal verteilt sind. Auch wurde noch keine Schätzung der Überlebenszeit eines Nicht-Transplantierten, wenn er ein Organ erhalten hätte bzw. eines Transplantierten, wenn er kein Transplantat erhalten hätte, durchgeführt.

2.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man aus den bereits durchgeführten Studien folgern, dass die Einflussgrößen der Wartezeit auf eine Transplantation bzw. die

Chance von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, schon über einen längeren Zeitraum hinweg und genau beforscht wurde.

In einigen Studien, nämlich denen, die keine oder nicht ausreichend viele medizinische und immunologische Variablen berücksichtigen, werden Ungleichheiten in der Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, hinsichtlich des Geschlechts, der Ethnizität und des sozioökonomischen Status nachgewiesen.

Unterschiede in der Transplantationschance hinsichtlich des Geschlechts konnten unter Kontrolle immunologischer Faktoren nicht mehr bestätigt werden. Jedoch sind auch unter Kontrolle immunologischer Größen ethnische Differenzen vorhanden, die nicht medizinisch begründbar sind.

Problematisch ist jedoch in einigen Untersuchungen, dass sie die Auswertungen nicht getrennt für diejenigen, die nicht auf der Warteliste stehen, und diejenigen, die bereits auf der Warteliste stehen, durchführen. Dieses zu beachten wäre deshalb wichtig gewesen, weil ESRD-Patienten aus sehr unterschiedlichen Gründen nicht auf der Warteliste stehen können, z.B., weil sie medizinisch nicht geeignet sind oder aber auch, weil die Patienten selbst aus persönlichen Gründen eine Transplantation ablehnen.

Des Weiteren wurde nicht in allen Studien berücksichtigt, dass die Allokation von Leichennieren und Lebendspenden unterschiedlich und getrennt erfolgt und daher die Analysen auch entsprechend getrennt für Leichennieren und Lebendspenden durchgeführt werden müssten.

Jedoch wurde m. E. die Optimalität der Allokation hinsichtlich der Maximierung der Überlebenszeit bzw. hinsichtlich der Minimierung der Krankheitslast, d.h. der DALYs, noch nicht untersucht.

Es gibt auch keine Publikation dazu, wie lange die Nicht-Transplantierten gelebt hätten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, und vice versa. Ferner wurden in der Literatur die DALYs nicht zur Bewertung einer optimalen Allokation herangezogen.

3 **Disability-adjusted life years (DALYs)**

Das Konzept der „disability-adjusted life years“ (DALYs) wurde zu Beginn der 1990er Jahre im Rahmen der Global Burden of Disease Study, einem gemeinsamen internationalem Projekt der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank, entwickelt (Murray & Acharya, 1997: 704). 1992, als diese Studie begann, gab es noch kein genaues Messinstrument der relativen Größe von Krankheiten und Unfällen und von den Anteilen der einzelnen Krankheiten und Unfällen, die den gesundheitsbezogenen Hauptrisikofaktoren oder sozio-ökonomischen Determinanten -nach Alter, Geschlecht und Region disaggregiert- zugeschrieben werden konnten. Diese Informationen wurden für eine Vielzahl von Zielen als unentbehrlich empfunden, wie z.B. für die Identifizierung wichtiger Gesundheitsprobleme und deren relative Größe, für vergleichende Beurteilungen der Leistungen verschiedener Gesundheitssysteme, für das Erkennen von Mustern der Gesundheitsprobleme und das Suchen nach Erklärungen für diese Muster.

Des Weiteren wurden diese Informationen für das Setzen von Prioritäten in Hinblick auf Investitionen in Gesundheitsforschung und zusammen mit anderen Informationen für die Allokation von Gesundheitsressourcen innerhalb verschiedener Gesundheitsinterventionen als erforderlich bewertet (Murray & Acharya, 1997: 707).

DALYs sind ein Messinstrument mit dem Ziel, die Krankheitslast einer Population und die Last, die durch Unfälle entstehen, zu quantifizieren. *„The DALY is a health gap measure, which combines information on the impact of premature death and of disability and on other non-fatal health outcomes. One DALY can be thought of as one lost year of ‘healthy’ life and the burden of disease as a measurement of the gap between current health status and an ideal situation where everyone lives into old age free of disease and disability”* (Murray, Lopez et al., 2001: 2).

Die Terminologie „disability-adjusted life years“ kann zu der Annahme führen, dass ein Maximum an DALYs etwas Erstrebenswertes ist. Nämlich ein „life year“, auch wenn es beeinträchtigungsgewichtet ist, wird normalerweise als etwas verstanden, was maximiert und nicht minimiert werden sollte. Jedoch

stellt ein DALY den Verlust eines gesunden Lebensjahres dar und ist somit etwas „Schlechtes“, was minimiert werden sollte (Anand & Hanson, 1998: 310). In den DALYs wird nicht nur der Verlust an Lebensjahren durch vorzeitigen Tod berücksichtigt, es fließen auch die Jahre, die in gesundheitlicher Beeinträchtigung verlebt wurden, in die Berechnung der DALYs mit ein. Ein DALY besteht somit aus der Summe zwei einzelner Komponenten, erstens aus den „years lived with disability“ (YLDs) und zweitens aus den „years of life lost“ (YLLs):

$$DALY_i = YLD_i + YLL_i$$

wobei i einen bestimmten Gesundheitszustand darstellt (Murray, 1996: 64). Bevor beschrieben wird, wie DALYs bzw. die Komponenten YLDs und YLLs genau berechnet werden, sollen einige technische Aspekte und Annahmen in Bezug auf die Berechnung von DALYs näher betrachtet werden. Im nachfolgenden Kapitel werden zunächst die grundlegenden Überlegungen, die während der Entwicklung des DALY-Konzeptes angestellt wurden, umrissen.

3.1 Technische Aspekte und Annahmen in Bezug auf die Berechnung von DALYs

Dem DALY-Konzept liegen bestimmte technische Aspekte und Annahmen zugrunde. Da es verschiedene Revisionen der DALY-Berechnung gegeben hat, ist es wichtig zu betonen, dass sich in dieser Arbeit auf die Standard-Berechnung der DALYs bezogen wird (Anand & Hanson, 1997; Essink-Bot & Bonsel, 2002; Murray, 1996; Murray & Acharya, 1997; Nord, 2002; Tsuchiya, 2002). Die Wahl fällt deshalb auf die Standard-Berechnung der DALYs, weil diese Berechnungsart der DALYs in Gesundheitsberichten der WHO allgemein verwendet wird und weil es nicht Zielstellung dieser Arbeit ist, das DALY-Konzept zu überprüfen und ggf. weiterzuentwickeln. Die Diskussion der Vor- und Nachteile unterschiedlicher Gewichtungen und Annahmen und deren Auswirkungen auf die Ergebnisse wurde bereits vielfach geführt (Anand & Hanson, 1997; Anand & Hanson, 1998; Essink-Bot & Bonsel, 2002; Murray, 1996; Murray & Acharya, 2002; Murray & Lopez, 1996d; Tsuchiya, 2002). Die

Wiedergabe und Erörterung dieser Diskussionen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und soll deshalb ausgeklammert werden.

Aspekte, die in Bezug auf die DALY-Berechnung maßgebend sind und daher im Folgenden behandelt werden, sind die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Lebenserwartung, die Gewichtung der Beeinträchtigung, die Altersgewichtung, die Diskontierung zukünftiger Gesundheitsgewinne und das gleichzeitige Auftreten mehrerer Beeinträchtigungen.

3.1.1 Geschlechtsspezifische Differenzierung

DALYs sind, wenn sie zur Schätzung der Krankheitslast herangezogen werden, ein Maß für die Kluft zwischen dem Gesundheitsstatus einer Population und einem Ideal. *„The ideal used as a reference when assessing the length of life lost in a population is a life expectancy of 82.5 years at birth for females and a life expectancy at birth of 80 years for males“* (Murray & Acharya, 1997: 711).

Die Lebenserwartung bei Geburt der Frauen liegt sowohl in den Industrieländern als auch in den Entwicklungsländern durchschnittlich über der der Männer, wobei diese geschlechtsspezifische Differenz in den Industrieländern stärker ausgeprägt ist als in den Entwicklungsländern. In dem Zeitraum von 1970 bis 1992 ist die Lebenserwartung generell gestiegen. Dabei haben sich die Unterschiede in der Lebenserwartung von Frauen und Männern in den Entwicklungsländern leicht verstärkt, in den Industrieländern jedoch durchschnittlich verringert (United Nations, 1995: 66 ff.) In reicheren Populationen mit einer geringeren Mortalität nähert sich die Lebenserwartung von Männern der der Frauen stärker an wie z.B. in Kanada (Murray & Acharya, 1997: 712).

Die beobachteten Unterschiede in der Lebenserwartung von Männern und Frauen beruhen auf komplexen Funktionen von genetischem Potential, Expositionen, Beruf, sozialer Rolle, Verfügbarkeit von Ressourcen usw.. Auch wenn ein Teil der geschlechtsspezifischen Unterschiede in Hinblick auf das Überleben nicht durch verhinderbare Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum oder berufsbedingte Expositionen erklärbar ist, erscheint eine Annäherung an den biologisch bedingten Unterschied in der Lebenserwartung

in der Zukunft möglich und steht somit im Fokus des öffentlichen Interesses (Murray, 1996: 16).

Gegenwärtig sollten nach Murray (1996: 17 f.) die biologisch bedingten Unterschiede im Überlebenspotential von Männern und Frauen in die Berechnung der erwarteten Jahre an Lebensverlust bzw. Jahre, die beeinträchtigt verlebt werden, aufgenommen werden. Er schließt aber nicht aus, dass in zukünftigen Revisionen der DALYs-Berechnung diese geschlechtsspezifische Diskriminierung, wenn sich die Lebenserwartung von Männern und Frauen immer mehr angleicht, wieder herausgenommen werden muss. *„Using a range of modeling methods, estimates of the difference between male and female maximum lifespan range from 1.9 to 3.2 years, with females having greater lifespans than males. [...] A biological difference in life expectancy at birth of 2.5 years has been chosen for the measurement of the burden of disease”* (Murray, 1996: 18).

Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels erwähnt, wurde in der „Global Burden of Disease Study“ als Referenz die Lebenserwartung der Männer auf 80 Jahre und die der Frauen auf 82,5 Jahren festgelegt. Die Referenz-Lebenserwartung der Frauen von 82,5 Jahren wurde so gewählt, weil dies der Lebenserwartung der Frauen in Japan entsprach, dem Land mit der höchsten Lebenserwartung weltweit (Murray & Acharya, 1997: 711). Unter Berücksichtigung der biologischen Differenz in der Lebenserwartung bei Geburt von 2,5 Jahren, wurde bei der Berechnung der DALYs für die Männer eine Referenz-Lebenserwartung von 80 Jahren zugrunde gelegt.

Auch wenn Kritik an der verwendeten Referenz-Lebenserwartung und an der geschlechtsspezifischen Differenz von 2,5 Jahren geübt wurde (Anand & Hanson, 1997: 690 ff.) und auch Murray et al. (1997: 712) selbst einräumen, dass es möglicherweise in der Zukunft erforderlich ist, die Standard-Lebenserwartung und die damit verbundene geschlechtsspezifische Differenzierung zu revidieren, dienen diese Werte in der vorliegenden Arbeit als Basis für die Berechnung der DALYs.

3.1.2 Beeinträchtigungsgewichte

In die Berechnung der DALYs werden nicht nur Todesfälle miteinbezogen, sondern auch gesundheitliche Beeinträchtigungen. Das zur Berechnung der YLDs benötigte Beeinträchtigungsgewicht kann Werte von 0 bis 1 annehmen, wobei der Wert 0 perfekter Gesundheit, ein Wert zwischen 0 und 1 dem Schweregrad der Beeinträchtigung und der Wert 1 dem Tod entspricht (Murray, 1996: 34).

Tabelle 3: DALY-Beeinträchtigungsgewichte mit dazugehörigen Beeinträchtigungsklassifizierungen und Indikatoren

Beeinträchtigungsklasse	Beeinträchtigungsgewicht	Indikatoren
1	0.00-0.02	Vitiligo im Gesicht, Übergewicht
2	0.02-0.12	Diarrhoe, schwere Halsentzündung, schwere Anämie
3	0.12-0.24	Unfruchtbarkeit, Erektionsprobleme, rheumatische Arthritis, Angina
4	0.24-0.36	Amputation unterhalb des Knies, Taubheit
5	0.36-0.50	rectovaginale Fistel, schwache geistige Behinderung, Down-Syndrom
6	0.50-0.70	Unipolare Depression, Blindheit, Paraplegie
7	0.70-1.00	Psychose, Demenz, schwere Migräne, Quadriplegie

Quelle: Murray (1996: 40)

Um verschiedenen Krankheiten das entsprechende Beeinträchtigungsgewicht zuzuweisen, wurde die Methode des „Person Trade-Off (PTO)“ angewendet (Murray, 1996: 35 ff.). Dabei wird zum einen die Lebensverlängerung gesunder Individuen mit der Lebensverlängerung von Individuen in einem gegebenen Gesundheitsstatus gegeneinander abgewogen. Z.B. müsste man beurteilen, ob

man es als Entscheidungsträger vorzieht, durch eine Gesundheitsintervention jeweils ein Lebensjahr für 1000 vollkommen gesunde Individuen oder jeweils ein Lebensjahr für 2000 blinde Individuen zu gewinnen. Zum anderen wird zwischen der Erhöhung der Lebensqualität von Individuen, die sich in Gesundheitsstatus i befinden, für ein Jahr in perfekter Gesundheit versus der Lebensverlängerung von gesunden Individuen um ein Jahr abgewogen.

Für die „Global Burden of Disease Study“ wurden mit Hilfe der PTO-Methode die Beeinträchtigungsgewichte 22 verschiedener Indikatoren bzw. Krankheiten auf einer speziell hierfür organisierten Weltgesundheits-Konferenz mit Vertretern aus allen Regionen der Welt entwickelt und festgelegt (Murray, 1996: 38 ff.). Das Ergebnis war eine 7-stufige Klassifizierung der Beeinträchtigungen mit dazugehörigen Beeinträchtigungsgewichten und Indikatoren des Gesundheitszustands.

Die Beeinträchtigung dialysepflichtiger Patienten und Patienten, die ein Nieren-Transplantat erhalten haben, wurde jedoch auf dieser WHO-Konferenz nicht bestimmt. In einer eigenen Studie ließ Kaminota (2001: 101) diese Beeinträchtigungsgewichte von 43 Ärzten, die sich mit der japanischen Gesundheitspolitik befasst haben, schätzen. Dazu wandte auch er die PTO-Methode an und legte den Einschätzenden die von der WHO-Arbeitsgruppe entwickelte Tabelle der 7 Beeinträchtigungsklassen und 22 Indikatoren des Gesundheitszustands vor. Die medianen Beeinträchtigungsgewichte lagen bei 0.231 für dialysepflichtige Patienten und bei 0.1 für Patienten, die ein Nieren-Transplantat erhalten hatten (Kaminota, 2001: 101 f.). Diese Beeinträchtigungsgewichte werden auch in der vorliegenden Arbeit bei der Berechnung der DALYs zugrunde gelegt.

3.1.3 Altersgewichtung

In der Berechnung der DALYs soll durch eine Altersgewichtung die relative Bedeutung von Gesundheit in verschiedenen Lebensjahren wiedergespiegelt werden (Homedes, 1995: 13). Hierbei geht es z.B. darum zu entscheiden, ob bei gleicher Prognose der 22-jährige oder der 2-jährige Patient behandelt werden sollte, wenn man nur einen von beiden behandeln könnte. In Hinblick

auf das Prinzip der Reduzierung der Dauer des Lebensverlusts müsste immer der jüngere Patient, der ja noch länger zu leben hat, behandelt werden (Murray & Acharya, 1997: 717).

Dennoch gibt es zahlreiche Untersuchungen, die belegen, dass viele Individuen bei der Prävention von Todesfällen jüngeren Erwachsenen und Heranwachsenden gegenüber sehr jungen Kindern und älteren Erwachsenen den Vorzug geben. *„These age-dependent preferences that explain the differences between preferences for saving lives at different ages and those predicted on the basis of duration of expected life lost with or without discounting are defined as age-weights“* (Murray & Acharya, 1997: 717).

Eine mögliche Erklärung für diese Präferenz ist nach dem Humankapital-Ansatz, dass die Mitglieder einer Gesellschaft den Jahren des produktiven Erwachsenenlebens eine größere Wichtigkeit beimessen (Becker, 1975; Mincer, 1974). Die Altersgewichtung der DALY-Berechnung basiert auf der Annahme, dass die Gesellschaft gewillt ist, für die Prävention des Todes eines jungen Erwachsenen relativ mehr zu bezahlen als für einen Todesfall in einem anderen Alter.

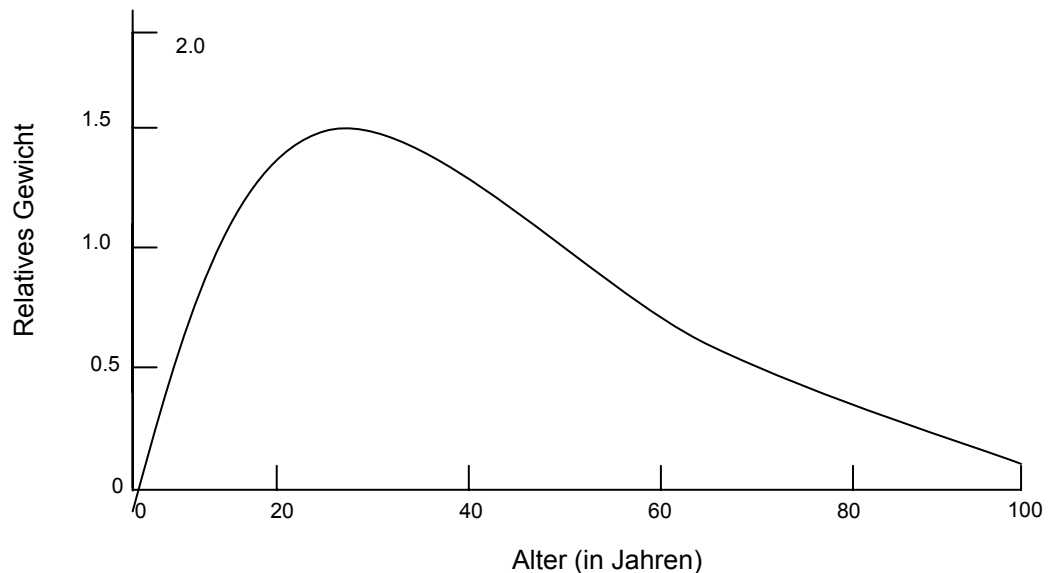
Begründet wird dies damit, dass junge Erwachsene bereits ausgebildet sind und zur gesellschaftlichen Produktion beitragen. Ihr Tod stellt somit den Verlust individuellen Nutzens und der Investition in deren Bildung dar (Murray, 1996: 55 ff.).

In dem DALY-Konzept wurde nun folgende Funktion der Altersgewichtung eingearbeitet:

$$Cxe^{-\beta x}$$

wobei C eine Konstante mit dem Wert 0,1658 und β eine Konstante mit dem Wert 0,04 ist (Murray, 1996: 61). Diese Funktion hat ein Minimum mit dem Wert 0, steigt dann bis zu einem Alter von 25 Jahren an und erreicht dort ihr Maximum, und sinkt mit zunehmendem Alter asymptotisch gegen 0.

Abbildung 10: DALYs-Altersgewichtungsfunktion: relativer Wert eines in unterschiedlichen Altersjahren gelebten Lebensjahres



Quelle: Murray (1996: 60)

3.1.4 Diskontierung der Zukunft

Vereinfacht betrachtet ist Diskontierung ein ökonomische Konzept, welches die Tatsache reflektiert, dass die meisten Individuen einen Nutzen oder Gewinn in der Gegenwart dem in der Zukunft vorziehen. „Discounting refers to the practice of valuing the same thing in the future as less [...] valuable than the present“ (Murray, 1996: 44).

Zur Erklärung der Diskontierung werden die Paradoxe der Krankheitsausrottung und Gesundheitsforschung herangezogen (Murray, 1996: 51 f.). Diese Paradoxe besagen, dass ohne Hilfe der Diskontierung aggregierter, zukünftiger Lebensjahre von der gegenwärtigen Generation verlangt wird, große Opfer für zukünftige Generationen zu bringen. Es sollte nicht sein, dass die gegenwärtige Generation ihre gesamten Gesundheitsressourcen auf Kosten aller anderen Investitionen in kurative und präventive Programme für Programme der Krankheitsausrottung und Gesundheitsforschung ausgibt. „Even if the benefits of a disease eradication or research project are not infinite, if they are very large

they will lead to unacceptable redistributions of health dollars from the current generation to future generations” (Murray, 1996: 51).

In Bezug auf die Allokation von Nieren-Transplantaten bedeutet dies, dass nicht die gesamten zur Verfügung stehenden Ressourcen in die Stammzellen-Forschung zur Erzeugung eines künstlich gezüchteten Ersatz-Organs verwendet werden sollten, auch wenn spätere Generationen davon durch kürzere Wartezeiten und eine geringere Abstoßungswahrscheinlichkeit in hohem Maße profitieren würden. Die gegenwärtige Generation sollte vielmehr ihre Ressourcen auch für präventive und kurative Maßnahmen verwenden, die für die eigene Generation wichtig sind, damit z.B. durch die Entwicklung und Gabe besserer Medikamente weniger Transplantate abgestoßen werden.

Die Basis-Berechnung der DALYs beinhaltet eine 3 % Diskontierungsrate. Die Höhe von 3% ist vollkommen willkürlich gewählt, ist aber an den Vorstellungen der Ökonomen und der Public Health Experten orientiert (Murray, 1996: 54). Die daraus resultierende Diskontierungsfunktion lautet:

$$e^{-r(x-a)}$$

wobei e der Eulerschen Zahl 2,71, r der Diskontierungsrate von 0,03, x dem Alter und a dem Alter bei Beginn der Beeinträchtigung entspricht (Homedes, 1995: 3). Damit wird erreicht, dass Lebensjahre, die erst in der Zukunft gelebt werden, einen geringeren Stellenwert erhalten als gegenwärtig gelebte Jahre.

Eine Diskontierungsrate von 3% impliziert, dass ein heute gerettetes Leben mehr wert ist als fünf Leben, die erst in 55 Jahren gerettet werden (Anand & Hanson, 1997: 695).

Gerade in Bezug auf die Allokation von Nieren-Transplantaten macht eine Diskontierung der Zukunft Sinn. So ist es in diesem Fall für einen Patienten auf der Warteliste mehr wert, heute eine Niere zu erhalten als in 20 Jahren, weil er nach 20 Jahren Dialysebehandlung möglicherweise nicht mehr leben wird.

3.1.5 Co-Beeinträchtigungen

Bei der Berechnung der DALYs werden die Beeinträchtigungsgewichte unabhängiger Komorbiditäten einfach aufaddiert, um dem Prinzip der Gleichbehandlung aller Beeinträchtigungen gerecht zu werden (Murray & Acharya, 1997: 722). *„If an individual simultaneously has more than one condition each of which has a disability weight, the composite disability weight for the combination of two conditions is simply the sum of their disability weights. This crude assumption could lead to nonsensical situations where the individual disability weight is greater than one”* (Murray, 1996: 41 f.).

Um Beeinträchtigungsgewichte, die größer als 1 sind, zu vermeiden, könnten die Beeinträchtigungsgewichte um zusätzlich auftretende Beeinträchtigungen „korrigiert“ werden. Dementsprechend wäre nach dieser Korrektur das Beeinträchtigungsgewicht der Kombination zweier Gesundheitszustände geringer als die Summe der Beeinträchtigungsgewichte, wenn jeder Gesundheitszustand separat betrachtet würde (Murray & Acharya, 1997: 722). Dies hätte jedoch zur Folge, dass in ärmeren Gesellschaften mit einer höheren Prävalenz von Co-Beeinträchtigungen *„this correction for disability weights for co-disability would entail that becoming blind in the poorer society leads to a smaller incremental increase in burden than becoming blind in the richer society”* (Murray & Acharya, 1997: 722). Das gleiche Ereignis erklärt eine größere Last in einer reicheren Gesellschaft als in einer ärmeren Gesellschaft. Aus diesem Grund werden keine Korrekturen in Bezug auf die Co-Beeinträchtigung vorgenommen (mit Ausnahme einiger weniger Fälle abhängiger Co-Beeinträchtigung) (Murray, 1996: 42).

Im Falle der Verteilung von Nieren-Transplantaten werden allein die Beeinträchtigungsgewichte für dialysepflichtiger bzw. bereits transplantierte Patienten zur Berechnung der DALYs herangezogen, weil die Patienten nur unter dem Gesichtspunkt „transplantiert – nicht transplantiert“ betrachtet werden und Komorbiditäten bzw. Co-Beeinträchtigungen ausgeklammert werden sollen.

3.2 Years lived with disability (YLDs)

„Years lived with disability“ (YLDs) ist die Zeit, die in einem Gesundheitsstatus verlebt wird, der schlechter als perfekte Gesundheit ist, gewichtet mit einem entsprechendem Gewicht des jeweiligen Gesundheitsstatus (Murray, 1996: 65). Wichtig ist es hierbei, sich die Definition von Beeinträchtigung genauer anzusehen. Murray (1996: 24) unterscheidet zwischen „impairment“, „disability“ und „handicap“.

„Impairment is defined at the level of organ system, disability in terms of the impact on the performance of an individual and handicap in the context of the overall consequences which depend on the social environment“ (Murray, 1996: 24). Z.B. wäre der Verlust eines Fingers ein „impairment“, der daraus resultierende Verlust der Feinmotorik die „disability“ und je nach Umgebung und Situation kann der Verlust der Feinmotorik mehr oder weniger weitreichende Folgen („handicap“) für die Teilnahme am beruflichen und gesellschaftlichen Leben haben (z.B. für eine Konzert-Geigerin versus einem Büroangestellten).

Bei der Berechnung der DALYs bzw. der YLDs ist die Beeinträchtigung im Sinne des Einfluss eines Gesundheitszustandes auf die Leistungsfähigkeit eines Individuums entscheidend. Je nach Schweregrad der Beeinträchtigung wird das Beeinträchtigungsgewicht gewählt und in die DALY-Berechnung miteinbezogen (vgl. Kapitel 3.1.2).

Die generelle Formel zur Berechnung der YLDs in Bezug auf eine Beeinträchtigung lautet:

$$YLDs = D \left\{ \frac{KCe^{ra}}{(r + \beta)^2} \left[e^{-(r+\beta)(L+a)} [-(r + \beta)(L + a) - 1] - e^{-(r+\beta)a} [-(r + \beta)a - 1] \right] + \frac{1-K}{r} (1 - e^{-rL}) \right\}$$

wobei a dem Alter bei Beginn der Beeinträchtigung, L der Dauer der Beeinträchtigung in Jahren, r der Diskontierungsrate von 0.03, β dem Altersgewichtung-Parameter von 0.04, K dem Altersgewichtungs-Modulierungsfaktor von 1, C der Konstante in der Altersgewichtungsfunktion von 0.1658 und D dem Beeinträchtigungsgewicht entspricht (Murray, 1996: 66).

Für den Fall eines Mädchens, das im Alter von fünf Jahren an Poliomyelitis erkrankt und dadurch bis zu ihrem Lebensende beeinträchtigt ist, kann man unter Annahme eines Beeinträchtigungsgewichts von 0.5 und einer Standard-Lebenserwartung von 82.5 Jahren wie folgt die YLDs berechnen:

$$YLDs = 0.5 \left\{ \frac{1 * 0.1658 e^{0.03 * 5}}{(0.03 + 0.04)^2} \left[e^{-(0.03 + 0.04)(77.5 + 5)} \left[-(0.03 + 0.04)(77.5 + 5) - 1 \right] - e^{-(0.03 + 0.04)5} \left[-(0.03 + 0.04)5 - 1 \right] \right] + \frac{1 - 1}{0.03} (1 - e^{-0.03 * 77.5}) \right\}$$

$$YLDs = 18,29$$

Zum Vergleich: wäre das Mädchen ceteris paribus bereits im Alter von einem Jahr erkrankt, entspräche dies 17,03 YLDs. Wäre eine Frau ceteris paribus im Alter von 25 Jahren erkrankt, würde dies 16,36 YLDs ausmachen. Bei einer Frau, die ceteris paribus im Alter von 50 Jahren erkranken würde, würden die YLDs 8,71 betragen.

3.3 Years of life lost (YLLs)

„Years of life lost“ (YLLs) ist die Zeit, die durch einen vorzeitigen Tod verloren wurde (Murray, 1996: 64 f.). Vom vorzeitigen Tod spricht man, wenn Männer vor dem vollendeten 80 Lebensjahr und Frauen vor dem vollendeten 82.5 Lebensjahr sterben (vgl. Kapitel 3.1.1). Dadurch kann der Fall auftreten, dass es negative YLLs gibt, dann, nämlich wenn z.B. ein Mann in einem Alter über 80 Jahren verstirbt.

Die generelle Formel zur Berechnung der YLLs lautet:

$$YLLs = \frac{K C e^{ra}}{(r + \beta)^2} \left[e^{-(r + \beta)(L + a)} \left[-(r + \beta)(L + a) - 1 \right] - e^{-(r + \beta)a} \left[-(r + \beta)a - 1 \right] \right] + \frac{1 - K}{r} (1 - e^{-rL})$$

wobei a dem Todesalter, L der Standard-Lebenserwartung im Alter a bzw. der verbleibenden Lebenszeit bis zum Tod, r der Diskontierungsrate von 0.03, β dem Altersgewichtungs-Parameter von 0.04, K dem Altersgewichtungs-Modulierungsfaktor von 1 und C der Konstante in der Altersgewichtungsfunktion von 0.1658 entspricht (Murray, 1996: 65).

Für den Fall eines Mädchens, dass im Alter von 5 Jahren stirbt, lassen sich die YLLs unter der Annahme einer Standard-Lebenserwartung von 82.5 Jahren wie folgt berechnen:

$$YLLs = \frac{1 * 0.1658 e^{0.03 * 5}}{(0.03 + 0.04)^2} \left[e^{-(0.03 + 0.04)(77.5 + 5)} \left[-(0.03 + 0.04)(77.5 + 5) - 1 \right] - e^{-(0.03 + 0.04)5} \left[-(0.03 + 0.04)5 - 1 \right] \right] + \frac{1 - 1}{0.03} (1 - e^{-0.03 * 77.5})$$

$$YLLs = 36,57$$

Für ein Mädchen, das im Alter von einem Jahr stirbt, nähmen die YLLs ceteris paribus einen Wert von 34,05 an. Der Tod einer Frau im Alter von 25 Jahren macht 32,73 YLLs, der Tod einer 50-jährigen Frau 17,42 YLLs aus.

Nehmen wir den Fall eines Mädchens, dass im Alter von 5 Jahren an Poliomyelitis erkrankt und dadurch bis zu ihrem Tod im Alter von 55 Jahren beeinträchtigt ist. Die DALYs werden unter der Annahme eines Beeinträchtigungsgewichts von 0.5 und einer Standard-Lebenserwartung von 82.5 Jahren wie bereits beschrieben aus der Summe der YLDs und der YLLs berechnen: $16.32 + 14.26 = 30.58$.

3.4 Zusammenfassung

Die Maßeinheit „disability adjusted life years“ (DALYs) wird seit einigen Jahren dazu angewendet, die Last menschlicher Populationen durch Krankheiten, Unfälle und Risikofaktoren zu quantifizieren. DALYs basieren auf ökonomischen

und ethischen Prinzipien und können die Politik hinsichtlich des verstärkten Angebots kosteneffektiver und gerechter Gesundheitsversorgung anleiten.

In dem Konzept der DALYs wird nicht nur die Lebenszeit berücksichtigt, die durch einen frühzeitigen Tod verloren geht und den „years of life lost“ (YLL) entspricht. Auch die Zeit, die in gesundheitlicher Beeinträchtigung verlebt wird, wird in der DALY-Komponente „years lived with disability“ (YLDs) einbezogen.

Des Weiteren werden bei der Berechnung der DALYs geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lebenserwartung, die Diskontierung zukünftiger Gesundheitsgewinne, der unterschiedliche Schweregrad der Beeinträchtigung durch den Gesundheitszustand und das Alter, in dem die Beeinträchtigung beginnt oder der Tod eintritt, bedacht.

In dieser Arbeit werden die DALYs mit dem jeweils entsprechenden Beeinträchtigungsgewicht für die Patienten berechnet, die kein Transplantat und für die Patienten, die ein Transplantat erhalten haben. Außerdem werden simulierte DALYs berechnet, d.h. die DALYs von nicht transplantierten Patienten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, und von den transplantierten Patienten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten. Beim Vergleich dieser DALYs kann dann überprüft werden, ob die Allokation der Nieren-Transplantate optimal war.

4 Daten und Methoden

4.1 Datengrundlage und Datenbeschreibung

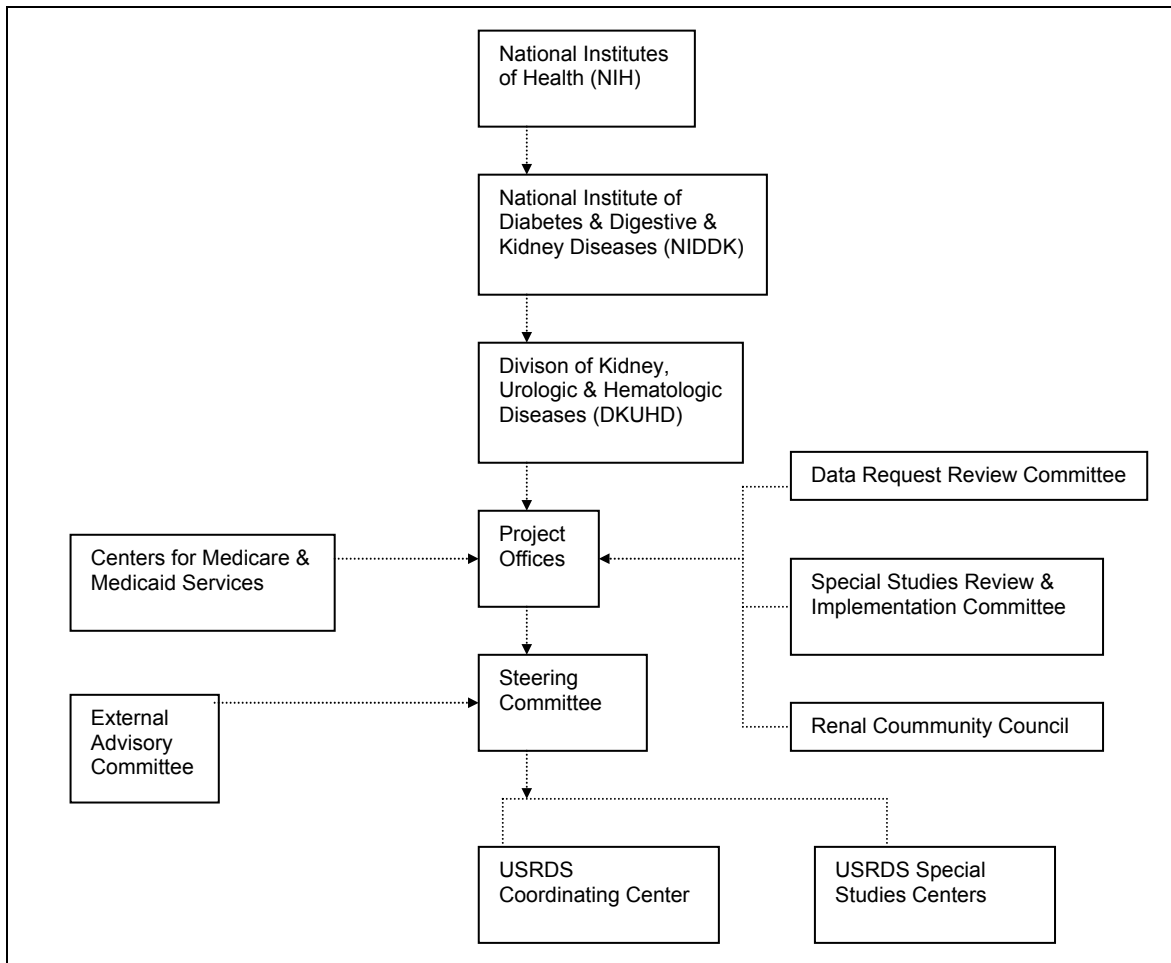
Die nachfolgenden Analysen basieren auf Daten des „United States Renal Data System“ (USRDS). Daten des USRDS wurden bereits im Rahmen des Vorgänger-Projektes „Einsatzmöglichkeiten und Validierung des globalen Gesundheitsmaßes ‚DALYs‘ mit Mikrodaten am Beispiel des USRDS“ am Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin der Universität Marburg analysiert (Gawrich, 2002). Der vorliegenden Arbeit, die im Rahmen eines weiteren Projektes am genanntem Institut entstanden ist, liegen nun aktuellere Daten des USRDS zugrunde.

Das „United States Renal Data System“ und dessen Verfahren der Datenerhebung werden im Folgenden erläutert. Danach wird beschrieben, mit welchen Daten die Analysen durchgeführt und wie diese aufbereitet und ausgewählt wurden. Abschließend werden die für die Berechnungen relevanten Variablen und die Merkmale der untersuchten Population erläutert.

4.1.1 Das United States Renal Data System (USRDS)

4.1.1.1 Struktur, Organisation und Aufgaben

Das „United States Renal Data System“ (USRDS) ist ein nationales Daten-System, welches Informationen über ESRD in den USA erhebt, analysiert und verbreitet. Das USRDS wird direkt vom „National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases“ (NIDDK) in Verbindung mit den „Centers for Medicare & Medicaid Services“ (CMS, ehemals „Health Care Financing Administration“) gefördert. Die Mitarbeiter des USRDS arbeiten mit den Teams des CMS, des „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) und den ESRD-Netzwerken zusammen, um Daten auszutauschen und um aktiv daran zu arbeiten, die Genauigkeit der Information über die ESRD-Patienten zu verbessern.

Abbildung 11: Struktur und Organisation des USRDS

Quelle: U.S. Renal Data System (2002: XII)

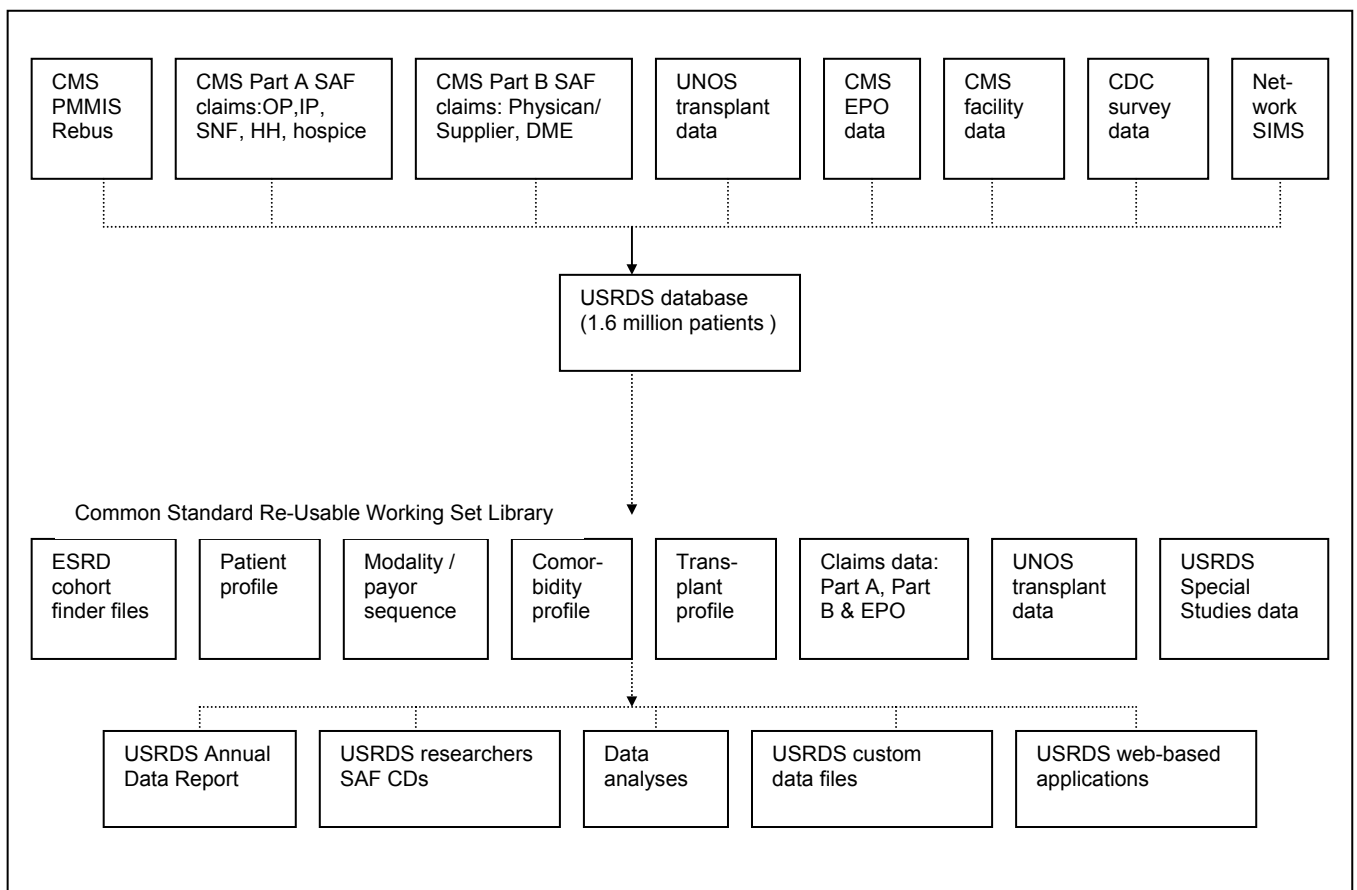
Seit 1999 ist das USRDS in vier „Special Studies Centers“ (SSC) und ein „Coordinating Center“ (CC) aufgeteilt, welche unter der Direktion des NIDDK und der „National Institutes of Health“ (NIH) stehen.

Die vier SSC umfassen das „Economic SSC“, das „Nutrition SSC“, das „Rehabilitation and Quality of Life SSC“ und das „Cardiovascular SSC“. Das „Coordinating Center“ hat als Hauptziel, alle relevanten ESRD-Daten zu nutzen, um ein integriertes und konsistentes Datenbank-System zu schaffen. Die Datenbasis des CC beinhaltet demographische Merkmale und Daten der Diagnosen der ESRD-Patienten, biochemische Werte, Inanspruchnahme der Dialyse, Informationen über die Behandlungsgeschichte, Krankenhauseinweisungen und Dienste der Ärzte und anderer Anbieter.

Die Aufgaben des USRDS werden durch fünf zentrale Ziele definiert:

- (1) die Charakterisierung der ESRD-Population,
- (2) die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der ESRD zusammen mit Trends in den Mortalitäts- und Krankheitsraten,
- (3) die Untersuchung der Beziehungen zwischen demographischen Merkmalen der Patienten, Behandlungsmodalitäten und Krankheit,
- (4) die Identifizierung neuer Bereiche für spezielle Studien zum Thema „Niere“ und Unterstützung der von den Forschern initiierten Untersuchung, und
- (5) die Bereitstellung von Datenbanken und Stichproben nationaler Daten, um die Forschung zu unterstützen.

Abbildung 12: Struktur der USRDS-Datenbank



Quelle: U.S. Renal Data System (U.S. Renal Data System, : IX)

Neben der Veröffentlichung des „Annual Data Report on End-Stage Renal Disease in the United States“ und dem “Researcher’s Guide to the USRDS

Database" gehört zu den Aufgaben des USRDS auch die Bearbeitung von Datenanfragen und das Anbieten von Standardanalyse-Dateien und speziellen Datensätzen für Forscher. Außerdem präsentiert das USRDS die Ergebnisse eigener Forschung auf nationalen Konferenzen und in Fachzeitschriften.

Weitere Informationen zur der Struktur, den Aufgaben und den Zielen des USRDS können auf der Homepage des USRDS unter <http://www.usrds.org> und im „Researcher's Guide to the USRDS Database“ (U.S. Renal Data System, 2002a) nachgelesen werden.

4.1.1.2 Datenquellen und Datenerhebung

Der Datenerhebung erfolgt auf verschiedenen Wegen durch CMS, UNOS, den „Centers for Disease Control & Prevention“ (CDC), die ESRD-Netzwerke und das USRDS selbst. Die erhobenen Daten werden dann durch das USRDS zusammengefügt, aufbereitet und gegen ein Entgelt zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt.

Für das Projekt, in dessen Rahmen diese Arbeit entstanden ist, wurden zehn CD-ROMs mit insgesamt 43 Dateien verwendet, wobei alle Dateien die gemeinsame Variable „USRDS-ID“ enthalten. Jedem Patient wurde eine USRDS-ID als ein Key zugewiesen, über den die Patientendaten aus verschiedenen Dateien miteinander verknüpft werden können (U.S. Renal Data System, 2002a).

Die Basis-Datei, in der alle seit den 1970er Jahren in den USA an ESRD erkrankten Patienten erfasst sind, ist die core_1.PATIENTS-Datei mit einer Fallzahl von 1.270.001 Patienten (Stand 31.12.2002).

In dieser Datei sind grundlegende demographische und ESRD-bezogene Daten und Angaben über den Transplantations- und Überlebensstatus enthalten. Sie enthält die Basis-Informationen über alle Patienten und kann mit weiteren Dateien über die USRDS-ID verknüpft werden.

Eine weitere Datei, für die vorliegende Fragestellung relevant ist, ist die core_1.TXWAIT-Datei (N= 219.911).

Diese Datei enthält Informationen, die bei der Aufnahme in die Warteliste durch UNOS erhoben wurden, wie z.B. das Geburtsdatum, Geschlecht und Ethnizität des Patienten, welches Organ benötigt wird (Niere oder Niere in Kombination mit anderen Organen) sowie die Daten des Beginns und des Endes der Wartezeit. Außerdem werden immunologische Variablen erhoben wie Blutgruppe, Panel Reactive Antibody (PRA) und Antigene, das Datum der Transplantation und ggf. das Datum, an dem das Organ entfernt werden musste.

Die dritte Datei, die zur Analyse herangezogen wird, ist die core_2.DMMSWV34-Datei mit 11.142 Fällen.

Dabei handelt es sich um Daten, die im Rahmen der Wellen 3 und 4 der „Dialysis Morbidity and Mortality Study (DMMS)“, zwei historische prospektive Studien, erhoben und zusammengefügt wurden. Durch das USRDS wurde eine Zufallsstichprobe von 12.000 Patienten aus der Gesamtzahl der Patienten gezogen. Daraufhin wurde den Dialyse-Einrichtungen mittels eines Patienten-Identifikation-Formulars mitgeteilt, welche Patienten für die Teilnahme an der DMMS per Zufallsverfahren ausgewählt wurden. Dieses Formular enthält Informationen zum Geschlecht, zum Geburtsdatum, zur Sozialversicherungsnummer, zur Medicare-Nummer und zur Behandlungsmodalität des ausgewählten Patienten. Anhand dieser Angaben konnten die Patienten identifiziert und deren Daten verifiziert werden. Der Studienbeginn war am 31.12.1993. Die Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass der Patient an dem Stichtag (31.12.1993) noch lebte und ein Patient war, der zur Hämodialyse Dialyse-Einrichtungen aufsucht.

Zur Datenerhebung wurden zwei verschiedene Fragebögen verwendet, (1) ein Dialyse-Einheit-/ Dialyse-Einrichtungs-Fragebogen und (2) ein klinischer Fragebogen.

(1) Der Dialyse-Einheit-/ -Einrichtungs-Fragebogen wurde von dem Personal, z.B. von einer Krankenschwester oder einem Techniker, für jede Dialyse-Einrichtung einmal ausgefüllt und dann zum ESRD-Netzwerk zurückgeschickt. Der Fragebogen umfasst strukturelle Merkmale (z.B. Netzwerknummer, Medicare-Versorgungsnummer), Name der Einrichtung technische Ausstattung, Auslastung der Geräte und Behandlungspraktiken am 31.12.1993.

(2) Der klinische Fragebogen wurde ebenfalls vom Personal der Dialyse-Einrichtung ausgefüllt. Für jeden Patient, der für die DMMS ausgewählt worden ist, wurde ein Fragebogen ausgefüllt und zum ESRD-Netzwerk zurückgeschickt. Es wurden patientenspezifische Informationen, wie z.B. Ethnizität, Bildung, Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn, Datum des Dialysebeginns, Postleitzahl des Wohnorts, Angaben zur Versicherung, Krankheitsgeschichte, Komorbiditäten, psychosoziale Evaluation, Labormesswerte und Medikamentierung, erhoben. Außerdem wurde jede Veränderung des Patienten-Status, wie z.B. Wechsel zu Peritonealdialyse, Transplantation oder Tod, seit Studienbeginn dokumentiert.

Von den 12.000 per Zufallsverfahren ausgewählten Patienten erfüllten 11.142 Patienten die weiter oben genannten Kriterien zum Einschluss in die Studie und füllten die Fragebögen aus (Ausschöpfung: 93%).

4.1.1.3 Datenqualität

Das USRDS erhält die Daten der ESRD-Patienten unter anderem durch die „Centers for Medicare & Medicaid Services“ (CMS) (vgl. Kapitel 4.1.1.1). CMS ist die föderale Agentur, die das Medicare-Programm verwaltet. Die beiden Programme „Medicare“ und „Medicaid“ wurden 1965 wegen der mangelnden medizinischen Versorgung der wirtschaftlich Schwachen durch den Kongress verabschiedet (Centers for Medicare & Medicaid Services, 2005; Schneider, Biene-Dietrich et al., 1995: 476).

„Medicaid“ ist ein Programm zur Bezahlung der medizinischen Versorgung für Personen und Familien, die bereits Unterstützungsgelder aus einem der bestehenden Fürsorgeprogramme erhalten. Es wird vom Bund und von den Einzelstaaten gemeinsam finanziert.

„Medicare“ ist eine aus Steuern und Beiträgen finanzierte Krankenversicherung für die über 65-Jährigen, die vom Bund getragen wird (Schneider, Biene-Dietrich et al., 1995: 476 f.). Seit 1972 wurde die Anspruchsberechtigung auf unter 65-Jährige, die behindert sind, und auf alle ESRD-Patienten im Rahmen eines ESRD-Programms ausgeweitet. Die ESRD-Patienten gehörten zur ersten Personen-Gruppe, der eine Medicare-Anspruchsberechtigung auf Grund eines

speziellen Gesundheitsstatus gewährt wurde (Centers for Medicare & Medicaid Services, 2005).

Für den überwiegenden Teil der ESRD-Patienten übernimmt Medicare vom ersten Behandlungstag an die Haupt-Versicherungsleistungen. Einige ESRD-Patienten, die durch ihren Erwerbsstatus über eine bereits bestehende Versicherung verfügen, sind gewöhnlich erst nach einer Wartezeit von 30 bis 33 Monaten dazu berechtigt, Medicare als ihren Hauptversicherungsträger in Anspruch nehmen zu können.

Die Daten der nicht von Krankheitsbeginn an Medicare-anspruchsberechtigten Patienten sind während der Frist bis zum Versicherungsbeginn durch Medicare nicht vollständig durch die CMS erfasst, sondern erst dann, wenn Medicare die Versicherungsleistungen übernimmt. Die CMS schließen diese Patienten vorerst nicht in die Dateien ein, die an das USRDS weitergeleitet und zu Forschungszwecken herausgegeben werden. Sind diese Patienten erst durch Medicare versichert und entsprechend vollständig erfasst, hat dieses Vorgehen dennoch keinen Informationsverlust zur Folge, da unabhängig des Versicherungsstatus für jeden ESRD-Patienten das „first ESRD service date“ (FSD) erhoben wird. Das Datum der ersten ESRD-Versorgung ist das Datum des Beginns der Nierenersatztherapie.

Patienten, die unter akutem Nierenversagen leiden und nur zeitlich begrenzt - bis zum Wiedererlangen der Nierenfunktion - eine Dialyse-Behandlung erhalten, sind per Definition keine ESRD-Patienten und werden damit von der Aufnahme in die USRDS-Datenbank ausgeschlossen (U.S. Renal Data System, 2002a: 24 f.).

Durch das ESRD-Programm im Rahmen der Medicare-Versicherung verfügen die CMS über die Daten beinahe aller ESRD-Patienten. Dadurch, dass das USRDS die Patienten-Daten durch die CMS erhält, erfasst es nahezu alle ESRD-Patienten der USA, so dass es sich bei den USRDS-Daten annähernd um eine Vollerhebung mit entsprechend zuverlässigen Daten und hoher Datenqualität handelt.

4.1.2 Datenaufbereitung und Datenauswahl

Alle Dateien werden vom USRDS im SAS[®]-Format zur Verfügung gestellt (U.S. Renal Data System, 2002a: 9 ff.). Da die vorliegenden Analysen mit dem Statistik-Programm SAS[®] durchgeführt wurden, mussten die verwendeten Dateien nicht in ein anderes Format transformiert werden. Prinzipiell ist es jedoch möglich, diese Dateien mit SAS[®] in Transport-Files umzuwandeln, die dann wiederum von anderen Programmen wie SPSS oder Excel eingelesen werden können. Doch durch die Größe der Datenmenge (insgesamt 5,7 GB) nimmt dies einige Zeit in Anspruch.

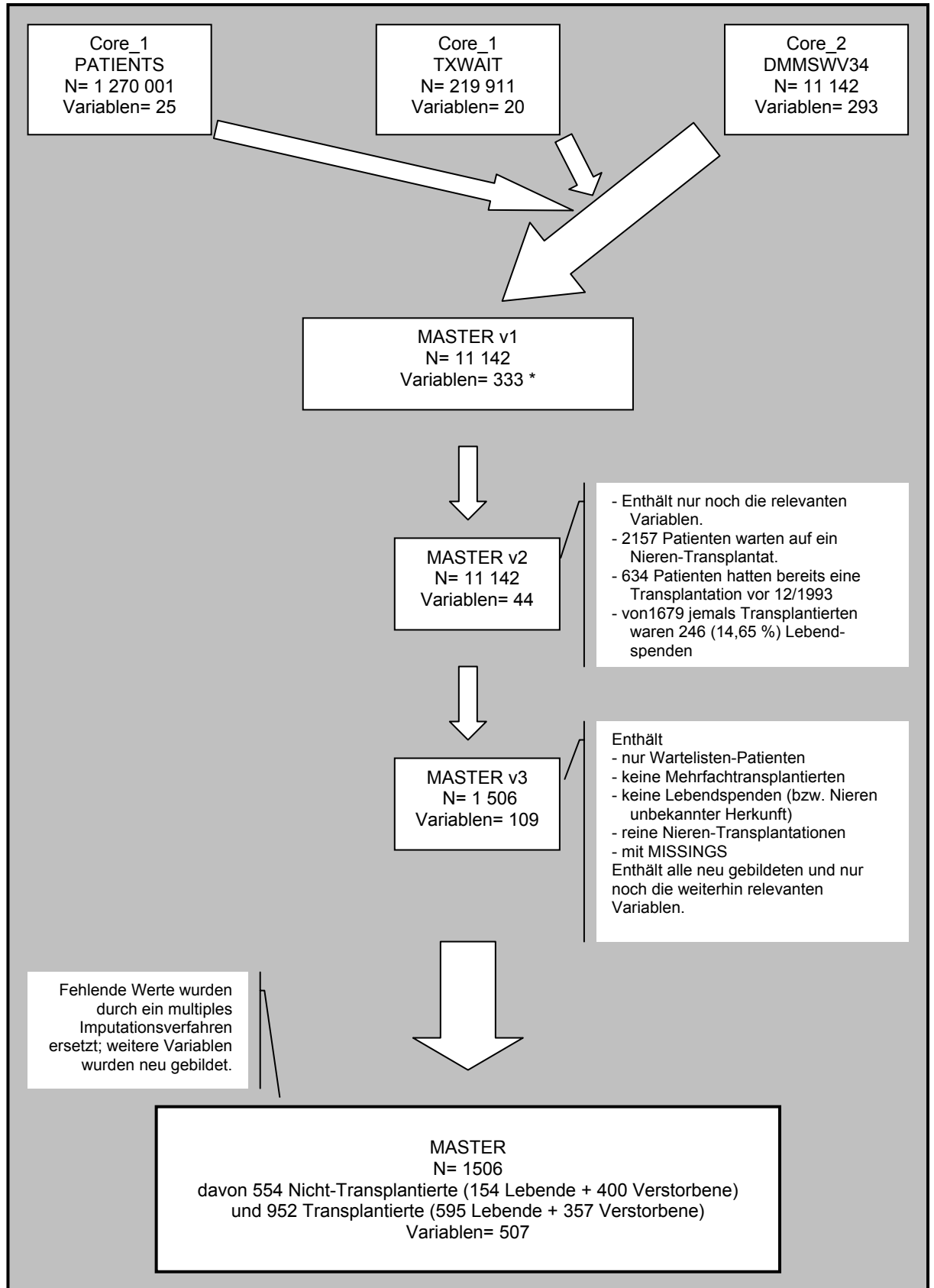
4.1.2.1 Auswahl der verwendeten Dateien und Erstellung des Arbeitsdatensatzes

Für die vorliegende Fragestellung wurden die Dateien core_1.PATIENTS, core_1.TXWAIT und core_2.DMMSWV34, deren Inhalte und Datenerhebung bereits im Kapitel 4.1.1.2 beschrieben wurden, verwendet, da sie die relevanten Variablen für die nachfolgenden Analysen enthalten.

Diese drei Dateien wurden zur Erstellung einer Datei (MASTER), die alle für die Analyse wichtigen Variablen enthält, anhand der USRDS-ID gemergt. Prinzipiell ist beim Mergen die Erhebungsstruktur der jeweiligen USRDS-Dateien zu beachten. Es kann sonst vorkommen, dass Dateien mit unterschiedlichen Patienten gemergt werden, z.B. Patienten der DMMS mit Patienten einer anderen speziellen Studie, und dadurch ein Teil der relevanten Variablen fehlende Werte aufweist, da für diese Patienten natürlich die Variablen aus der anderen Studie nicht erhoben wurden.

Um fehlende Werte, die beim Mergen aus der stark unterschiedlichen Fallzahl der einzelnen Dateien resultieren würden, zu verhindern, dienten beim Mergen der drei Dateien die ESRD-Patienten der DMMSWV34-Datei als Basis. Über die USRDS-ID konnte die DMMSWV34-Datei gezielt für die darin erfassten Patienten um die Variablen der anderen beiden Dateien ergänzt werden.

Abbildung 13: Erstellung des Arbeitsdatensatzes



* bei Addition der Variablen erhält man 338 Variablen und nicht 333 Variablen, da 5 Variablen bereits in der Master-Datei DMMSWV34 enthalten sind

Core_1= USRDS Core Standard Analysis Files 2002 Disc 1

Core_2= USRDS Core Standard Analysis Files 2002 Disc 2

Quelle: eigene Darstellung

Nach dem Zusammenspielen dieser drei Dateien zur Arbeitsdatei MASTER wurde sich auf folgende ESRD-Patienten beschränkt:

- Patienten, die bereits in die Warteliste aufgenommen wurden, und
- Patienten, die während des Beobachtungszeitraums kein oder maximal ein Nieren-Transplantat erhalten haben, und
- Patienten, die – für den Fall, dass sie transplantiert wurden – eine Leichenniere erhalten haben, und
- Patienten, die auf eine reine Nieren-Transplantation warten.

Durch die Beschränkung auf diese ESRD-Patienten verbleiben für die Analysen noch 1506 Fälle.

Die Beschränkung auf die bereits in die Warteliste aufgenommenen Patienten ist daher für die in dieser Arbeit untersuchten Fragestellung von großer Bedeutung, da es - wie bereits im Kap. 2.1 beschrieben - soziale Unterschiede hinsichtlich der Aufnahme in die Warteliste gibt. Weil die Aufnahme in die Warteliste nicht nur von medizinischen Aspekten, sondern auch von den Einstellungen der behandelnden Ärzte und der betroffenen Patienten selbst abhängt, werden die Patienten, die nicht in die Warteliste aufgenommen wurden, von der Untersuchung ausgeschlossen. Sie werden deshalb von den Analysen ausgeschlossen, da die Gründe, weshalb ein Patient nicht in die Warteliste aufgenommen wurde, wie z.B. auch wegen Ablehnung der Transplantation durch den Patienten selbst, nicht erhoben wurden und diese Gründe daher nicht berücksichtigt werden können.

Außerdem ist es wichtig, Mehrfachtransplantierte von den Untersuchungen auszuschließen, da es sich hier um Einzelfälle handelt, die z.T. aus ethischen Gründen¹² eine Sonderbehandlung hinsichtlich der Zuteilung eines Spenderorgans erhalten.

Des Weiteren werden Patienten, die ein Organ eines Lebendspenders erhalten haben, von der Untersuchung ausgeschlossen. Zum einen erfolgt die Zuteilung nicht über eine Warteliste und ist damit nicht mit der Allokation von Leichennieren vergleichbar. Zum anderen ist die Lebenserwartung mit einer Lebendspende deutlich höher als die mit einer Leichenniere (U.S. Renal Data System, 2005: 150). Somit würde es bei der Fragestellung der vorliegenden

¹² Ethische Gründe können dann vorliegen, wenn der Patient z.B. durch ärztliches Verschulden („Kunstfehler“, Fehldiagnose) eine noch funktionsfähige Niere verloren hat.

Arbeit zu schwerwiegenden Verzerrungen kommen, wenn Lebendspenden-Empfänger in die Analyse miteingeschlossen würden, da erstens das Organ eines Lebensspenders gezielt für diesen einen Empfänger gespendet wurde und somit keinem anderen Patienten zur Verfügung stand. Zweitens ist es in Hinblick auf die Überlebenszeit des Patienten und auch bezüglich des Transplantatüberlebens ein deutlicher Unterschied, ob das transplantierte Organ eine Lebendspenderorgan oder eine Leichenniere ist.

Um für die Gruppe der Patienten auf der Warteliste gleiche Ausgangsvoraussetzungen zu schaffen, werden Patienten, die auf eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation warten, von den Untersuchungen ausgeschlossen.

4.1.2.2 Umgang mit fehlenden Werten: das Verfahren der multiplen Imputation

Häufig weisen einige Variablen fehlende Werte auf. Eine Möglichkeit mit fehlenden Werten umzugehen ist, die Fälle mit fehlenden Variablen-Werten von der Untersuchung auszuschließen. Dies würde jedoch - besonders bei einem Datensatz mit vielen Variablen wie dem vorliegendem - zu einer weiteren Reduktion der Fallzahlen führen (Zhou, Eckert et al., 2001: 1541). Außerdem werden dadurch mögliche Unterschiede zwischen vollständigen und nicht vollständigen Fällen ignoriert (Lanning & Berry, 2003: 1).

Ein einfaches Verfahren, die fehlenden Werte zu ersetzen, ist das der singulären Imputation. Dabei werden die fehlenden Werte einer Variablen durch den Median oder Mittelwert, der anhand der vorhandenen Werte dieser Variablen berechnet wird, ersetzt (Lanning & Berry, 2003: 1; Sinharay, Stern et al., 2001: 319). Doch diese Methode birgt auch Nachteile:

- (1) die Variabilität der Werte wird unterschätzt,
- (2) der imputierte Wert wird nicht durch andere Werte dieser Beobachtung determiniert,
- (3) die Beziehungen zwischen den Variablen werden nicht berücksichtigt (Allison, 2000: 4; Papastefanou & Wiedenbeck, 1998: 75 f.; Zhou, Eckert et al., 2001: 1541).

Von dem Verfahren der singulären Imputation grenzt sich das der multiplen Imputation ab, dass zuerst von Rubin (Rubin, 1976; Rubin, 1978)

vorgeschlagen und entwickelt wurde. „*Multiple imputations for the set of missing values are multiple sets of plausible values; these can reflect uncertainty under one model for nonresponse and across several models*“ (Rubin, 1996: 476). Rubin lehnt die Methode der singulären Imputation ab. „*Imputing one value for a missing datum cannot be correct in general, because we don't know what value to impute with certainty (if we did, it wouldn't be missing)*“ (Rubin, 1978: 21). Daher schlägt er als theoretischen Ansatz, um Imputationen durchzuführen, die phänomenologische Bayesianische Perspektive vor. Nach dieser Perspektive haben die fehlenden Werte eine Verteilung, die durch die beobachteten Werte gegeben sind. Es soll nun kein einzelner Wert imputiert werden, sondern die vorhergesagte Verteilung der fehlenden Werte, die durch die beobachteten Werte gegeben ist (Rubin, 1976: 589; Rubin, 1978: 21).

Das Verfahren der multiplen Imputation umfasst folgende aufeinander aufbauende Schritte:

Im *ersten Schritt* wird die Datenmatrix, die die fehlenden Werte enthält, auf der Basis der geschätzten bedingten Verteilung der vorhandenen Werte mehrfach vervollständigt. In der Regel sind drei bis fünf Imputationen angemessen (Allison, 2000: 4; SAS Institute Inc., 1999: 132). „*In cases with little information, proper imputation with $m=2$ or 3 is nearly fully efficient*“ (Rubin, 1987: 114). Dadurch entstehen entsprechend der Anzahl der durchgeführten Imputationen mehrere vervollständigte Datenmatrizen. „*These replications simulate the predictive distribution of the missing values given the observed values under that particular model*“ (Rubin, 1978: 24).

Im *zweiten Schritt* wird dann jede der durch Imputation erstellte Datenmatrix analysiert. Für diese Analysen werden die gewohnten Standard-Prozeduren verwendet.

Im *dritten Schritt* werden dann die Ergebnisse, die aus den Analysen der vervollständigten Datenmatrizen resultieren, kombiniert, um Schlussfolgerungen ziehen zu können. Dazu werden z.B. die Parameterschätzwerte der Datenmatrizen gemittelt (Allison, 2000: 4; Rubin, 1978: 24 ff.; SAS Institute Inc., 1999: 1; Sinharay, Stern et al., 2001: 320; Yuan, 2000: 1).

Prinzipiell können fehlende Werte nur dann imputiert werden, wenn sie numerisch sind (Yuan, 2000: 7). Dabei können fehlende Werte sowohl stetiger Variablen, die in einem bestimmten Messbereich jeden beliebigen Wert

annehmen können, als auch die diskreter Variablen, die innerhalb eines Zählvorgangs nur ganz bestimmte Werte annehmen können, ergänzt werden. Aber auch dichotome Variablen können imputiert werden (Allison, 2000: 4). Enthält z.B. die Variable „Geschlecht“ den Wert „0“ für „Frau“ und „1“ für „Mann“, dann werden die fehlenden Werte durch Werte in einem Zahlenbereich von 0 bis 1 ergänzt. Dies bedeutet, dass durch das Verfahren der multiplen Imputation in Hinblick auf dichotome Variablen fehlende Werte durch un plausible Werte ersetzt werden. In der Praxis wird mit diesem Problem so umgegangen, dass die imputierten Werte auf den jeweils nächstliegenden beobachteten Wert gerundet werden. *„For example, if the missing value can only take values 0 and 1, but it is imputed based on a standard normal distribution, the analyst would round the imputed value to 1 if the sampled normal variate is greater than or equal to 0.5, and round the imputed value to 0 if the sampled normal variate is less than 0.5”* (Horton & Parzen, 2003: 229). Horton und Parzen (2003: 232) zeigen jedoch in ihrem Artikel, dass die Verwendung der gerundeten plausiblen imputierten Werte eine stärkere Verzerrung verursachen kann als die Verwendung der ursprünglichen un plausiblen Imputationswerte. Deshalb warnen die Autoren vor dem Runden der imputierten Werte bzw. empfehlen ein wohl überlegtes Vorgehen im Umgang mit den Imputationswerten, die nicht dem Wertebereich der beobachteten Werte entsprechen.

Allerdings wird in ihrem Artikel auch gezeigt, dass der Bias, der durch die Rundung der Werte entsteht, umso ausgeprägter ist, je größer der Anteil der fehlenden Werte ist (Horton & Parzen, 2003: 231 f.). Anders formuliert bedeutet das, dass die mögliche Verzerrung der ergänzten Werte umso kleiner ist, je geringer der Anteil der fehlenden Werte einer Variablen ist. Bei einem Anteil fehlender Werte von weniger als 10% ist die Verzerrung durch das Runden der Imputationswerte äußerst geringfügig und daher vernachlässigbar.

In der vorliegenden Arbeit wurden dichotome Variablen auf die jeweils gültigen Werte gerundet, da durch die geringe Anzahl fehlender Werte (vgl. Anhang) ein potentieller Bias durch gerundete imputierte Werte sehr schwach ausfällt. Darum wurde der Imputation plausibler Werte der Vorzug gegenüber der Imputation der originalen, un plausiblen Werte gegeben und eine mögliche, sehr geringe Verzerrung durch dieses Runden in Kauf genommen.

Die fehlenden Werte wurden zunächst mit multipler Imputation mit SAS[®] Version 8.2, in welcher die Prozedur PROC MI experimentell eingeführt wurde, ergänzt. Da die MI-Prozedur in dieser SAS-Version nur probeweise existiert, gab es dann auch bei der Umsetzung der multiplen Imputationen ab einer gewissen Anzahl an Variablen Fehlermeldungen, die programmtechnischer Art waren. Weil zu diesem Zeitpunkt bereits die SAS[®] Version 9.1 verfügbar war, konnte das Problem dadurch gelöst werden, dass dasselbe Verfahren mit der neuen Version, die nun eine erprobte und fehlerfreie MI-Prozedur hat, durchgeführt wurde.

Da der gebildete Arbeitsdatensatz ein willkürliches Missing-Muster aufweist, wurden zunächst die fehlenden Werte des Arbeitsdatensatzes nur soweit ergänzt, dass ein monotonen Muster der fehlenden Werte entstand. Fehlende Werte weisen dann ein monotonen Muster auf, wenn die Variable Y_j für das Individuum i fehlt und die nachfolgenden Variablen Y_k , $k > j$, für dieses Individuum ebenfalls fehlend sind. Das Erstellen eines solchen monotonen Missing-Musters war deshalb notwendig, da ein monotonen Missing-Muster die Voraussetzung für die Anwendung der parametrischen Regressions-Methode ist, mit welcher die übrigen fehlenden Werte imputiert wurden (Rubin, 1987: 166-168, 172; SAS Institute Inc., 2003).

Nach der Regressions-Methode wird für eine Variable ein Modell gebildet, wobei die Kovariaten aus einem Satz Effekte konstruiert werden. Basierend auf diesem gebildeten Regressions-Modell wird ein neues Regressions-Modell von der letzten vorhergesagten Verteilung der Parameter simuliert. Dieses Modell wird dann dazu gebraucht, die fehlenden Werte jeder einzelnen Variablen zu imputieren (Rubin, 1987: 166-167; SAS Institute Inc., 2003; Yuan, 2000: 2 f.). Die Berücksichtigung der Kovariaten spielt bei der Modellbildung eine wichtige Rolle. Von den Eigenschaften und auch der Anzahl der Variablen, die in die Modellbildung miteinbezogen werden, hängt die Genauigkeit der imputierten Werte ab. *„Having recorded variables highly correlated with missing variables implies that it is relatively easy to predict missing values from observed values“* (Rubin, 1978: 22).

Wie eingangs beschrieben, werden durch multiple Imputationen je nach Anzahl der Imputationen drei bis fünf Datensätze gebildet, die separat analysiert werden. Die daraus resultierenden Ergebnisse werden dann kombiniert.

In dieser Arbeit wurde jedoch mit dem Verfahren der multiplen Imputation, bei der die Regressions-Methode verwendet wurde, nur eine einzige Imputation durchgeführt. Daraus ergibt sich, dass nur ein Datensatz mit imputierten Werten erzeugt wird, der dann alleinig zu den Analysen herangezogen wurde. Dies erschien angesichts der Komplexität der Berechnungen und Simulationen sinnvoll, da berechtigte Zweifel bestanden, ob die SAS-Prozedur PROC MIANALYZE es tatsächlich leisten kann, mehr als „einfache“ Regressionsergebnisse, nämlich auch die Ergebnisse der realen und simulierten Schätzungen der Überlebenszeit, zusammenzuführen und auszuwerten.

Gegen die Durchführung nur einer einzigen Imputation könnte man einwenden, dass es ja eben die Grundüberlegung bei der Entwicklung der multiplen Imputation war, einen fehlenden Wert durch mehrere Werte zu imputieren, d.h. entsprechend viele Datensätze zu erstellen, um die Unsicherheit und die Varianz der Werte zu reflektieren. Um die erforderliche Anzahl an Imputationen, die für das Erhalten exzellenter Ergebnisse benötigt werden, zu kennen, hat Rubin (1987: 114) nachfolgende Formel entwickelt:

$$(1 + \gamma_0 / m)^{-1/2}$$

wobei m die Anzahl der Imputationen wiedergibt und γ dem Anteil der Befragten entspricht, deren Informationen fehlen. Rubin (1987: 114) zeigt, dass bei einem Anteil fehlender Werte von 30% mit einer einzigen Imputation eine Effizienz von 88% erzielt werden kann. Werden in diesem Fall statt einer einzigen fünf Imputationen durchgeführt, kann die Effizienz auf 97% gesteigert werden.

Bei dem vorliegenden USRDS-Arbeitsdatensatz weist eine Variable einen Anteil fehlender Werte von 11% auf. Bei den anderen Variablen liegt der Anteil größtenteils bei etwa 4%. Wenn bei diesen Anteilen $m=1$ Imputation durchgeführt wird, führt dies zu folgender Effizienz:

$$(1 + .11/1)^{-1/2} = 0.9491$$

$$(1 + .04/1)^{-1/2} = 0.9805$$

Dies bedeutet, dass mit einer einzigen Imputation wegen des geringen Anteils fehlender Werte eine Effizienz von 95% bzw. für den Großteil der Variablen eine Effizienz von 98% erzielt werden konnte.

Somit ist es in diesem Fall absolut befriedigend, nur eine Imputation (mit der Regressions-Methode) durchzuführen.

4.1.3 Verwendete Variablen und Operationalisierungen

Zur Untersuchung der Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Spenderorgans wird als abhängige Variable der Transplantationsstatus mit den Ausprägungen „nicht-transplantiert“ vs. „transplantiert“ herangezogen. Bis zum Studienende am 31.12.2001 wurde erfasst, ob und ggf. wann die ESRD-Patienten ein Transplantat erhalten haben.

Zur Schätzung des Mortalitätsrisikos und der Überlebenszeit seit ESRD-Beginn wird als abhängige Variable die Überlebenszeit seit ESRD-Beginn verwendet. Der Beginn von ESRD ist hierbei definiert als die Inanspruchnahme der ersten ESRD-Leistung. Der Überlebensstatus der Patienten wurde ebenfalls bis zum 31.12.2001 dokumentiert.

Als unabhängige Variablen zur Erklärung der Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Transplantats und zur Erklärung der Überlebenszeit seit ESRD-Beginn werden verschiedene soziodemographische Variablen in die Modellbildung miteinbezogen (vgl. Tab. 4). Des Weiteren werden Einflüsse biomedizinischer und immunologischer Faktoren kontrolliert. Alle unabhängigen Variablen wurden zum Studienbeginn am 31.12.1993 erhoben.

Die untersuchten soziodemographischen Variablen umfassen Inzidenzalter, Geschlecht, Ethnizität, Bildung, Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn und Haushaltseinkommen. Kontrolliert wurde zusätzlich der Familienstand als Indikator sozialer Unterstützung, da belegt wurde, dass die Compliance bei Verheirateten höher ist als bei alleinlebenden (Rogers, 1996: 327).

Die Kontrolle medizinischer und immunologischer Variablen ist daher von großer Bedeutung, weil z.B. das Vorliegen von Komorbiditäten die

Tabelle 4: Operationalisierung der verwendeten Variablen

Dimension	Variable	Codierung	
<u>Abhängige Variablen</u>	Transplantationsstatus	0=nicht-transplantiert 1=transplantiert	
	Überlebenszeit seit ESRD-Beginn in Tagen	Status am Beobachtungsende (31.12.2001) Gemessen in Tagen seit der ersten ESRD-Leistungs-Inanspruchnahme bis zum Beobachtungsende am 31.12.2001	
<u>Unabhängige Variablen</u> soziodemographisch	<i>erhoben zu Studienbeginn am 31.12.1993</i> Inzidenzalter	1. Gemessen in 5-Jahres-Altersgruppen 2. gemessen als kontinuierliche Variable	
	Geschlecht	0=Frau 1=Mann	
	Ethnizität	native, asiatisch, schwarz, weiß; 0-1-Dummy-Codierung	
	Bildung	<12 Jahre, High School- Abschluss, College-Besuch ohne Abschluss, College-Abschluss	
	Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn	Vollzeit beschäftigt Teilzeit beschäftigt Vollzeitschüler/-student Teilzeitschüler/-student in Rente nicht außerhalb des Hauses beschäftigt / Hausfrau arbeitslos arbeitsunfähig	
	Medianes Haushaltseinkommen nach ZIP-Code	Medianes Haushaltseinkommen der einzelnen Postleitzahl-Gebiete im Jahr 1999 nach dem US Census Bureau	
	Familienstand	ledig verheiratet verwitwet geschieden getrennt	
	<i>biomedizinisch</i>	Cholesterin	mg/dl
		Hämoglobin	g/dl
		Albumin	mg/dl
Kreatinin		mg/dl	
Diastolischer / systolischer Blutdruck		Zahlenangabe	
Body Mass Index (BMI)		Berechnet aus kg/m ² m	
Tabakkonsum		Nicht-Raucher, aktiver Raucher, ehemaliger Raucher seit weniger als ein Jahr, ehemaliger Raucher seit mehr als einem Jahr; 0-1-Dummy-Codierung	
<i>Krankheitsgeschichte der letzten 10 Jahre vor Studienbeginn</i>	Ja-nein	0-1-Dummy-Codierung	
	Myokardinfarkt	0-1-Dummy-Codierung	
	Angina Pectoris	0-1-Dummy-Codierung	
	Bypass Operation	0-1-Dummy-Codierung	
	Perikarditis	0-1-Dummy-Codierung	
	Kongestive Kardiomyopathie	0-1-Dummy-Codierung	
	Koronare Herzerkrankung	0-1-Dummy-Codierung	
	Transitorisch-ischämische Attacke	0-1-Dummy-Codierung	
	Gehirnblutung, Gehirnfarkt, Schlaganfall	0-1-Dummy-Codierung	
	Peripher vaskuläre Krankheit	0-1-Dummy-Codierung	
<i>immunologisch</i>	Blutgruppe	ABO	
	Lymphozyten	%	
	Neutrophile	%	
	Weiße Blutkörperchen insgesamt	x10 ³ /mm ³	
	HLA (Human Leukocyte Antigens)	Anzahl der Mismatches	
	PRA (Panel Reactive Antibody)	Anzahl	

Quelle: U.S. Renal Data System; eigene Darstellung

Transplantationschance beeinflussen kann und verschiedene Erkrankungen ebenfalls einen Effekt auf die Überlebenszeit ausüben können.

Dass immunologische Faktoren die Wartezeit und damit die Transplantationschance der ESRD-Patienten beeinflussen, wurde bereits in Kap. 1.1.3.2 erläutert. Daher sollten alle Analysen die vorhandenen immunologischen Werte berücksichtigen.

Die Tabelle 4 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Operationalisierung der verwendeten Variablen.

4.1.4 Beschreibung der untersuchten Population

Nachfolgende Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Merkmale der untersuchten Stichprobe.

Von allen untersuchten ESRD-Patienten (N=1.506) haben in dem Beobachtungszeitraum 952 Patienten ein Transplantat erhalten. Von denjenigen, die keine Spenderniere erhalten haben, sind im Beobachtungszeitraum 72% verstorben. Mit einem Anteil von 38% gab es in der Gruppe der Transplantierten deutlich weniger Todesfälle.

Die Subgruppe der Transplantierten (N=952) ist deutlich männerdominierter (62% Männer vs. 38% Frauen) als die Subgruppe der Nicht-Transplantierten (N=554).

Die meisten ESRD-Patienten erkrankten im Alter von 40 bis 59 Jahren. Von den Patienten, die im Beobachtungszeitraum ein Transplantat erhalten haben, erkrankte ein großer Teil bereits im Alter von 20 bis 39 Jahren.

Anhand der Tabelle kann man erkennen, dass die untersuchte Population von weißen und schwarzen ESRD-Patienten dominiert wird und Patienten asiatischer und nativer Herkunft zahlenmäßig kaum eine Rolle spielen.

Tabelle 5: Beschreibung der untersuchten ESRD-Population

	Nicht- Transplantierte N=554	Transplantierte N=952
Männer	55%	62%
Frauen	45%	38%
Geburtsjahr (Median, Spannweite)	1943 1914 bis 1975	1948 1918 bis 1979
<i>Inzidenzalter</i>		
10 bis 19 Jahre	2%	5%
20 bis 39 Jahre	32%	40%
40 bis 59 Jahre	48%	45%
60 bis 79 Jahre	18%	10%
<i>Ethnizität</i>		
weiß	50%	51%
asiatisch	3%	5%
schwarz	45%	43%
native	2%	1%
<i>Bildung</i>		
< 12 Jahre	34%	25%
High School Abschluss	38%	44%
sonstiger College-Besuch	16%	17%
College Abschluss	12%	14%
<i>Beschäftigungsstatus vor ESRD</i>		
Vollzeit beschäftigt	11%	9%
Teilzeit beschäftigt	13%	15%
Vollzeitschüler / -student	13%	14%
Teilzeitschüler / -student	25%	27%
in Rente	5%	6%
zu Hause beschäftigt / Hausfrau	13%	11%
arbeitslos	8%	6%
arbeitsunfähig	12%	12%
<i>Einkommen</i>		
< 28.827 \$	29%	23%
>= 28.827 < 36.577 \$	25%	25%
>= 36.577 < 46.237 \$	24%	26%
>= 46.237 \$	22%	27%
Todesfälle	72%	38%
Sterbealter (Median)	56 Jahre	55 Jahre

Quelle: U.S. Renal Data System; eigene Berechnungen

Der größte Teil der untersuchten ESRD-Patienten nannte als höchsten Bildungsabschluss einen High School Abschluss. In der Gruppe der Nicht-Transplantierten machen die Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren ebenfalls einen großen Anteil aus.

Von den Patienten haben die meisten angegeben, vor ESRD-Beginn ein Teilzeitschüler bzw. -student gewesen zu sein (25% der Nicht-Transplantierten vs. 27% der Transplantierten). Nur sehr wenige waren vor Krankheitsbeginn bereits Rentner oder arbeitslos.

Die Tabelle zeigt die Einkommenssituation der Wohngebiete, in denen die Patienten jeweils leben. Die Einkommensklassen wurden anhand der Einkommensverteilung der gesamten Stichprobe gebildet und in vier gleich große Klassen eingeteilt. Daraus resultiert eine in etwa gleichmäßige Verteilung der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten auf diese vier Einkommensklassen.

4.2 Methoden

Wie aus den Ausführungen des vorherigen Kapitels ersichtlich ist, sind die vorliegenden Daten Ereignisdaten. Bei Ereignisdaten handelt es sich um spezielle, besonders informationshaltige Längsschnittdaten, die auch über Zeitverläufe bzw. Verweildauer, wie z.B. die Länge des Zeitintervalls seit Krankheitsbeginn bis zum Erhalt eines Transplantats oder bis zum Tod, Auskunft geben (Diekmann & Mitter, 1984: 11).

Um die Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Ereignisses wie z.B. eine Transplantation oder Tod innerhalb eines Zeitintervalls zu analysieren, wurden spezielle Methoden entwickelt, nämlich die der Ereignisanalyse, häufig auch Verweildauer-, Verlaufsdaten- oder Survival-Analyse genannt. Es gibt - je nach Fragestellung und entsprechender Datengrundlage - verschiedene ereignisanalytische Modelle. Die nachfolgende Beschreibung wird sich jedoch auf die für diese Arbeit relevante Grundbegriffe der Verweildaueranalyse und das Cox-Modell beschränken.

4.2.1 Ereignisanalyse

Um die Cox-Regression, welche in dieser Arbeit verwendet wird, genauer erläutern zu können, werden zunächst die Grundlagen und einige Begriffe der Ereignisanalyse und dann die Cox-Regression selbst beschrieben.

4.2.1.1 Grundlagen der Ereignisanalyse

Den Einfluss soziodemographischer Variablen auf die Chance bzw. Risiko, dass ein Ereignis wie der Erhalt eines Transplantats oder der Tod eintritt, kann man auch mit Hilfe der herkömmlichen statistischen Methoden wie der logistischen Regression berechnen. Wenn man jedoch Ereignisdaten untersucht, hat man bekanntlich nicht nur die Angabe, ob ein Ereignis eingetreten ist, sondern auch wann bzw. nach welcher Verweildauer es eingetreten ist. Die Zeit bzw. die Verweildauer ist eine wichtige Information, die verloren gehen würde, wenn man sich auf die Methode der logistischen Regression beschränkt. Um diese Zeitangaben bzw. die Verweildauer berücksichtigen zu können, wurden die Methoden der Ereignisanalyse entwickelt.

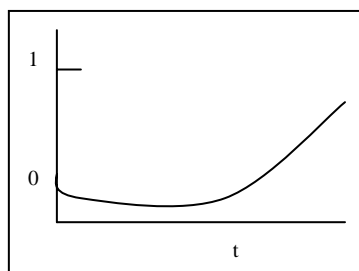
Ereignisdaten haben zwei weitere Besonderheiten, die schwierig mit konventionellen statistischen Methoden zu handhaben sind (Allison, 1995: 4). Die erste Besonderheit ist der Umgang mit Zensierungen, d.h. wenn ein Ereignis nicht oder außerhalb des Beobachtungszeitraums eintritt. Zu unterscheiden sind hierbei links- und rechtszensierte Daten. Ist der Beginn der ersten Episode unbekannt, weil er vor dem Beobachtungsbeginn liegt, spricht man von linkszensierten Daten. Dies wäre der Fall, wenn man z.B. die Zeit bis zum Erhalt eines Transplantats untersuchen möchte und nicht wüsste, wann die Patienten in die Warteliste aufgenommen wurden, sondern nur die Information darüber hätte, dass sie seit Beginn der Beobachtung bereits auf der Warteliste stehen. Bleibt jedoch das Ende der letzten Episode offen, so sind die Daten rechtszensiert. Dies bedeutet, dass bis zum Ende des Beobachtungszeitraums noch kein Ereignis, wie z.B. Transplantation oder Tod, eingetreten ist und man nicht weiß, wann es eintreten wird (Blossfeld & Rohwer, 2002: 40 f.; Cox & Oakes, 1984: 4 f., 178; Diekmann & Mitter, 1984: 23). Mit ereignisanalytischen Methoden ist es möglich, auch zensierte Fälle in die Analyse einzuschließen.

Die zweite Besonderheit ist der Umgang mit zeitabhängigen Kovariaten. Solche unabhängigen Variablen, die mit der Zeit variieren können, sind z.B. Familienstand und Berufsstatus (Allison, 1995: 4 f.). Die Zeitabhängigkeit von Kovariaten kann in ereignisanalytischen Modellen berücksichtigt werden.

Mit Hilfe ereignisanalytischer Methoden kann man den Einfluss erklärender Variablen auf die untersuchte Verweildauer analysieren. Dazu ist das Verständnis der Konzepte der Übergangsrate (auch: Hazard-Rate), der Überlebensfunktion und der kumulierten Überlebensverteilungsfunktion notwendig.

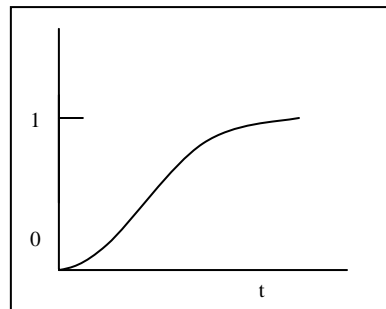
Die Übergangsrate $r(t)$ kann als bedingte Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des untersuchten Ereignisses zum Zeitpunkt t interpretiert werden. Die Bedingung besteht darin, dass das relevante Ereignis nicht schon zu einem früheren Zeitpunkt eingetreten sein darf (Rohwer, 2000: 564). Somit informiert die Übergangsrate über die Intensität der Neigung zum Zeitpunkt t oder das Risiko zum Zustandswechsel (Hinde, 1998: 65 f.). Die Rate ist jedoch keine Wahrscheinlichkeit, weil sie zwar nur positive, aber auch größere Werte als eins annehmen kann (Diekmann & Mitter, 1984: 38). *„Die Übergangsrate ist deswegen von zentraler Bedeutung, weil sie erstens Gegenstand der Hypothesenbildung ist und zweitens den Verlauf des Prozesses in eindeutiger Weise festlegt“* (Diekmann & Mitter, 1984: 39). Außerdem können Gruppen von Individuen anhand der jeweiligen Übergangsrate verglichen werden (Cox & Oakes, 1984: 16).

Abbildung 14: Übergangsrate $r(t)$



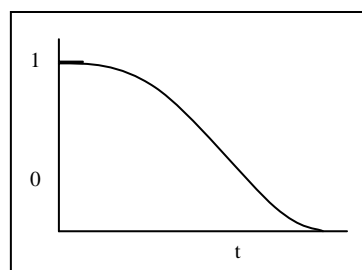
Quelle: eigene Darstellung

Mit der Übergangsrate steht nun die kumulierte Überlebensverteilungsfunktion in Zusammenhang. Die kumulierte Überlebensverteilungsfunktion $F(t)$ gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass bis zum Zeitpunkt t ein Ereignis eingetreten ist (Blossfeld & Rohwer, 2002: 34; Diekmann & Mitter, 1984: 40).

Abbildung 15: Kumulierte Überlebensverteilungsfunktion $F(t)$ 

Quelle: eigene Darstellung

Die Überlebensfunktion $G(t)$ ist nun komplementär zur kumulierten Überlebensverteilungsfunktion, da sie die Wahrscheinlichkeit angibt, dass eine Person den Zeitpunkt t erlebt (Diekmann & Mitter, 1984: 40; Hinde, 1998: 63 f.). „We can imagine a population of individuals (or other units of analysis) all beginning a certain episode with origin state j at the same point in time $t=0$. Then, as time goes on, events occur (i.e. individuals leave the given origin state). Exactly this process is described by the survivor function” (Blossfeld & Rohwer, 2002: 34). Der Kaplan-Meier-Schätzer ist eine gebräuchliche nicht-parametrische Methode, um Überlebensfunktionen zu schätzen und diese als Überlebenskurven darzustellen (Allison, 1995: 30).

Abbildung 16: Überlebensfunktion $G(t)$ 

Quelle: eigene Darstellung

Je nach Formulierung des Risikos des Ereigniseintritts in Abhängigkeit von den Kovariaten und der Zeit werden parametrische, nicht-parametrische und semi-parametrische Methoden unterschieden (Diekmann & Mitter, 1984: 15).

Von parametrischen Verfahren spricht man dann, wenn die Beziehung zwischen dem Eintreten eines Ereignisses einerseits und den Kovariaten und der Zeit andererseits durch eine mathematische Gleichung beschrieben wird¹³.

Nicht-parametrische Verfahren finden dann Anwendung, wenn in einem voraussetzungsärmeren Modell die Art der funktionalen Beziehung offen gelassen wird.

Wird nur der Einfluss der Kovariaten in bestimmter parametrischer Weise dargestellt und für die Zeitabhängigkeit hingegen beliebige Funktionen zugelassen, spricht man von semi-parametrischen Verfahren. *„Der semi-parametrische Ansatz beruht auf der Modellannahme eines allgemeinen, nicht weiter spezifizierten (also nicht-parametrischen) Verlaufsmusters der Hazardfunktion, welche durch Kovariateneinfluss individuell modifiziert wird. Die Effekte der Kovariate werden demnach in parametrischer Weise modelliert“* (Diekmann & Mitter, 1984: 95). Die große Flexibilität dieses Ansatzes ist ein entscheidender Vorteil der semi-parametrischen Verfahren. Zumeist ist es ja das Ziel einer Untersuchung, die Stärke kausal bedeutsamer Effekte zu ermitteln. Es ist, ohne - wie bei den parametrischen Verfahren - Annahmen über die genaue mathematische Funktion der Verweildauerabhängigkeit treffen zu müssen, mit semi-parametrischen Verfahren möglich, das Gewicht der Kovariaten zu schätzen.

Im Folgenden wird die in dieser Arbeit verwendete Cox-Regression, ein semi-parametrisches Verfahren, beschrieben. Die Cox-Regression wurde zur Analyse der vorliegenden Daten herangezogen, da es durch weniger starke Annahmen robuster ist als die parametrischen Verfahren.

4.2.1.2 Die Cox-Regression

In seinem Papier von 1972 stellt Cox zwei bedeutende Innovationen vor. Erstens schlägt er ein Modell vor, das als Proportional-Hazards-Modell bekannt wurde. Zweitens schlägt er eine neue Schätzmethode vor, die später Partial-Likelihood-Methode genannt wurde (Cox, 1972). Die Cox-Regression setzt sich

¹³ Zu den parametrischen Verfahren zählen z.B. das Gompertz-(Makeham-)Modell, das Exponentialmodell, das Sichel-Modell und das Weibull-Modell (Diekmann / Mitter, 1984).

nun aus dem Proportional-Hazards-Modell und der Partial-Likelihood-Methode zusammen (Hougaard, 2000: 77).

4.2.1.2.1 Das Proportional-Hazards Modell und seine Voraussetzungen

Das Proportional-Hazards-Modell hat folgende Form (Cox & Oakes, 1984: 99):

$$h_i(t) = \exp(\beta_1 z_{i1} + \beta_2 z_{i2} + \dots + \beta_n z_{in}) h_0(t)$$

Die Hazardfunktion ist nun das Produkt aus dem Term, der mögliche Einflüsse der Kovariaten auf die Hazardfunktion spezifiziert, und der Baseline-Hazard-Funktion $h_0(t)$.

Die Baseline-Hazard-Funktion ist unspezifisch und stellt das nicht-parametrische Verlaufsmuster der Hazardfunktion dar. Sie beschreibt die Abhängigkeit des Hazards von der Zeit t (Hougaard, 2000: 78). Die Baseline-Hazard-Funktion kann als Hazard-Funktion von Individuen angesehen werden, deren Kovariaten die Ausprägung 0 haben (Allison, 1995: 113; Blossfeld & Rohwer, 2002: 228; Kalbfleisch & Prentice, 1980: 32 f., 70).

Hintergrund der Modellierung dieser Hazardfunktion ist das Anliegen, die Einflüsse der Kovariaten $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ ohne weitere Annahmen über das Verlaufsmuster der Baseline-Hazard-Funktion schätzen zu können (Diekmann & Mitter, 1984: 96).

Das Modell nach Cox ist deshalb ein Proportional-Hazards-Modell, „*because the effects of covariates can only induce proportional shifts in the transition rate but cannot change its shape*“ (Blossfeld & Rohwer, 2002: 228). Es wird vorausgesetzt, dass die Hazard-Funktionen für verschiedene Ausprägungen einer Kovariaten im Hinblick auf die Zeit proportional zueinander verlaufen (Therneau & Grambsch, 2000: 39 f.).

Angenommen, es soll die Variable „Geschlecht“ mit ihren Ausprägungen „männlich“ und „weiblich“ als unabhängige Variable in Hinblick auf ein bestimmtes Risiko näher betrachtet werden. Nach der Proportionalitätsannahme müssten dann die Risiken für Männer und Frauen im Zeitverlauf proportional zueinander sein, d.h. dass die geschlechtsspezifischen

Hazard-Funktionen parallel verlaufen müssten (Hougaard, 2000: 78). Das Cox-Modell sollte daher nur dann Anwendung finden, wenn die Proportionalitätsannahme gegeben ist.

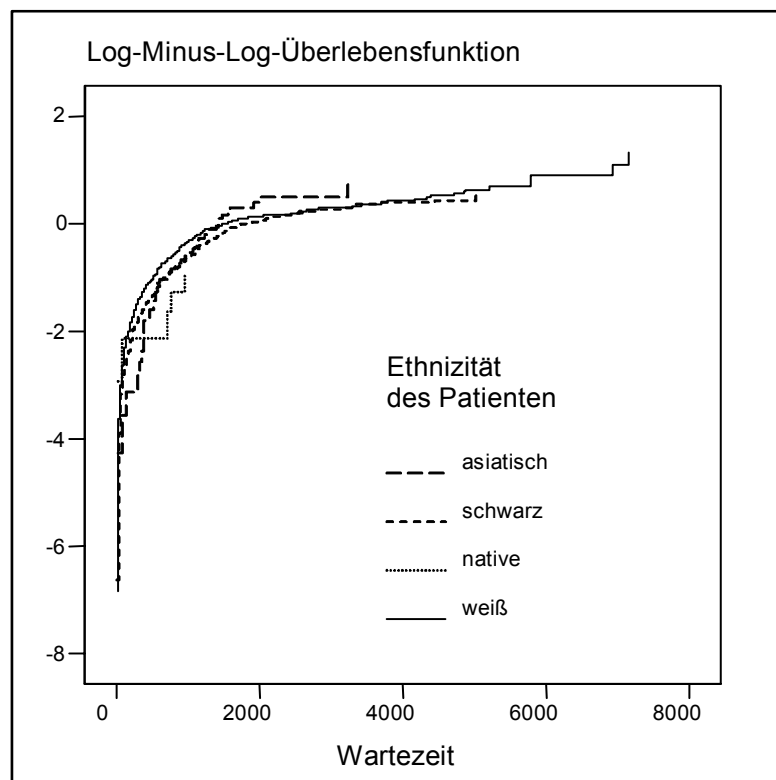
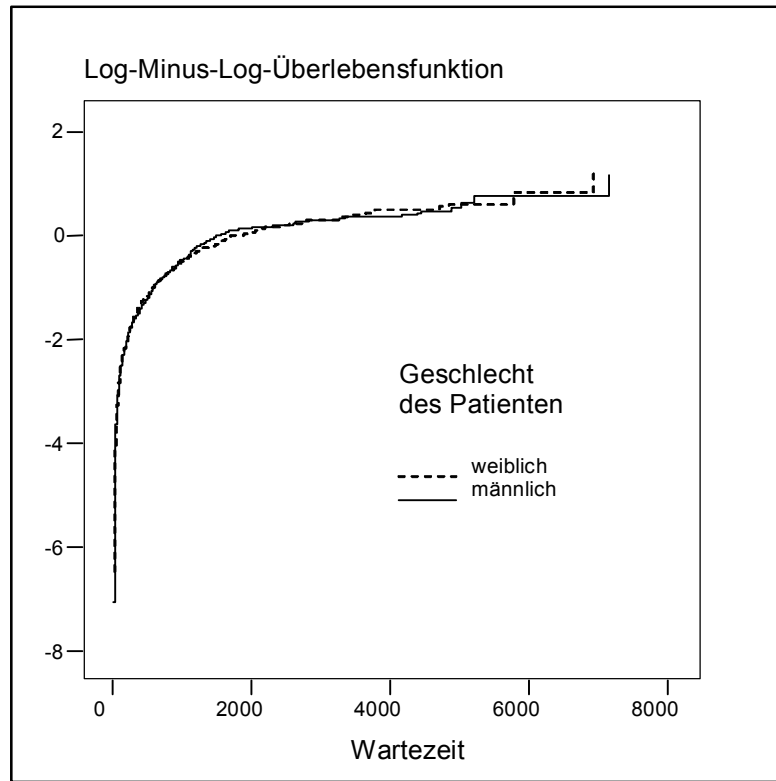
4.2.1.2.2 Überprüfung der Proportional-Hazards-Annahme

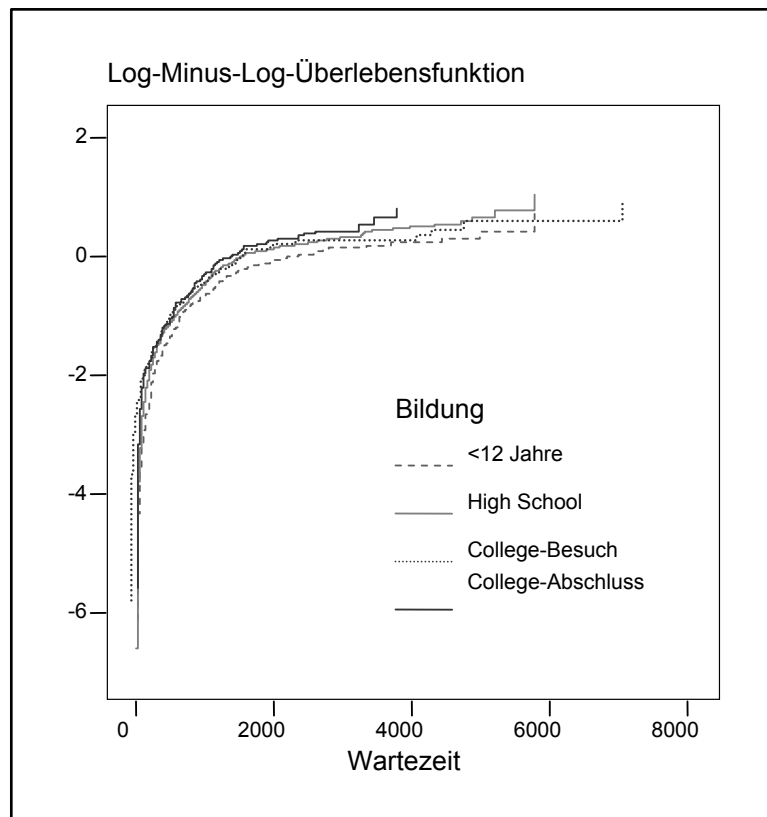
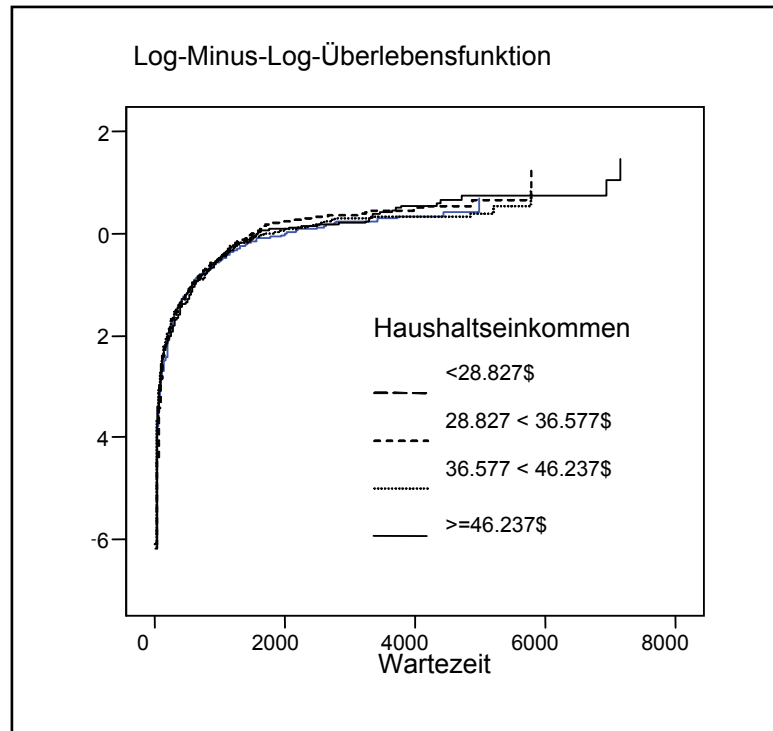
Eine gängige Methode zur Überprüfung der Proportional-Hazards-Annahme als Voraussetzung für eine angemessene Verwendung des Cox-Modells ist die graphische Darstellung der Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen für die verschiedenen Ausprägungen einer kategorisierten Variablen. Verlaufen diese Überlebensfunktionen parallel, kann die Proportional-Hazards-Annahme angenommen werden (Allison, 1995: 55, 168 f.).

Da die Proportionalität der Hazards für die Kovariaten aller berechneten Modelle überprüft werden muss, werden im Folgenden die Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen der unabhängigen Variablen Geschlecht, Ethnizität, Haushaltseinkommen und Bildung mit der abhängigen Variablen Wartezeit dargestellt.

Wichtig ist hierbei, dass die Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen genau der Modelle mit den entsprechenden abhängigen und unabhängigen Variablen abgebildet und überprüft werden, die anschließend berechnet werden.

Abbildung 17: Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen der jeweiligen Kovariaten des Cox-Modells mit der Zielvariable Wartezeit





Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

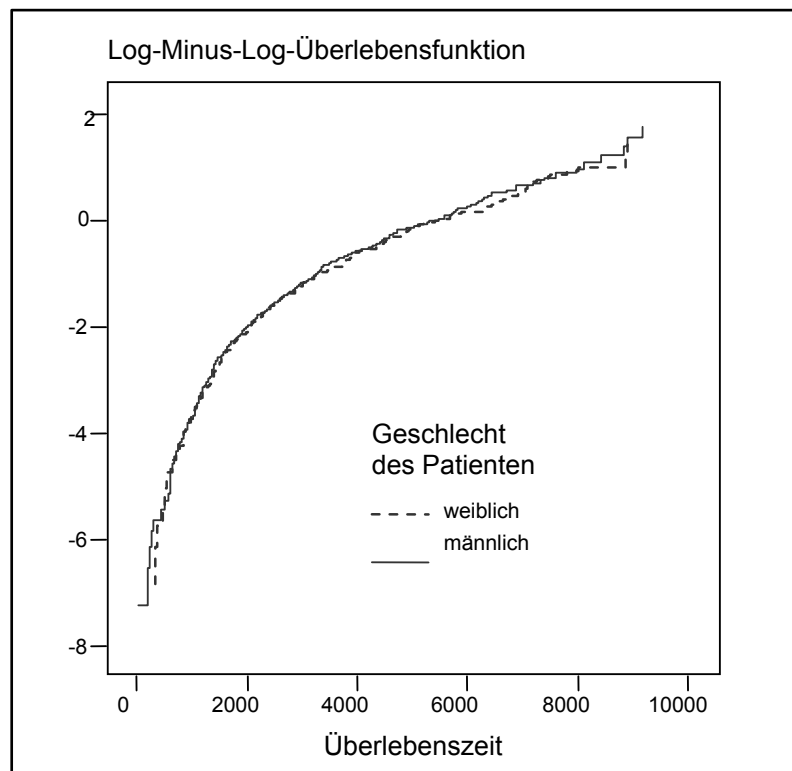
Wie anhand der Abbildungen erkennbar ist, weisen die Log-Minus-Log-Überlebenskurven von männlichen und weiblichen ESRD-Patienten hinsichtlich

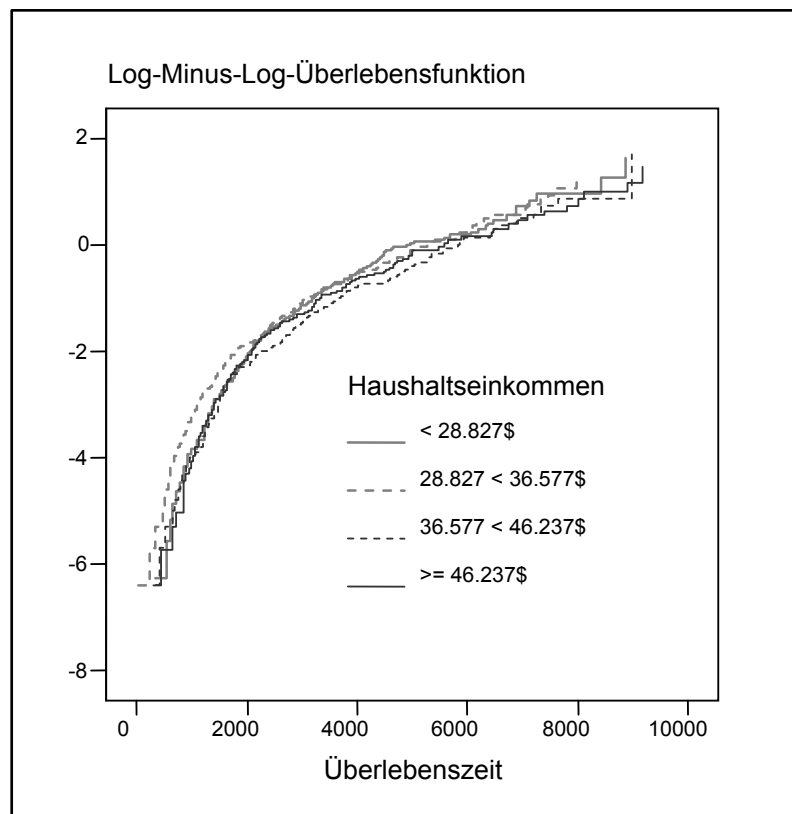
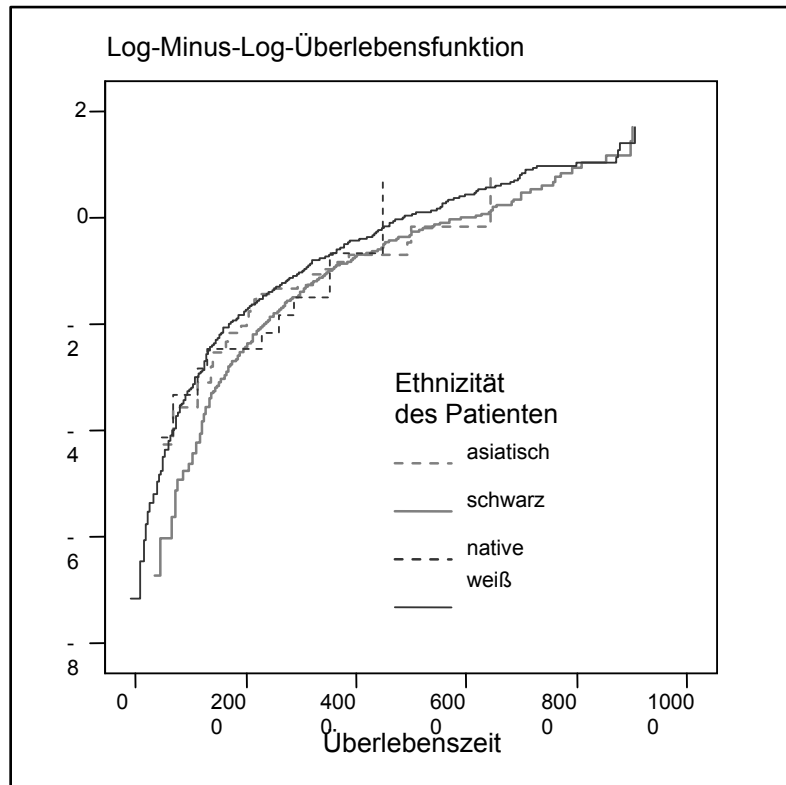
der Wartezeit - von dem Beginn des Zeitverlaufs einmal abgesehen - einen nahezu parallelen Verlauf auf. Auch die Proportionalitätsannahme der Kovariaten Ethnizität, Haushaltseinkommen und Bildung bezüglich der Wartezeit können bestätigt werden kann.

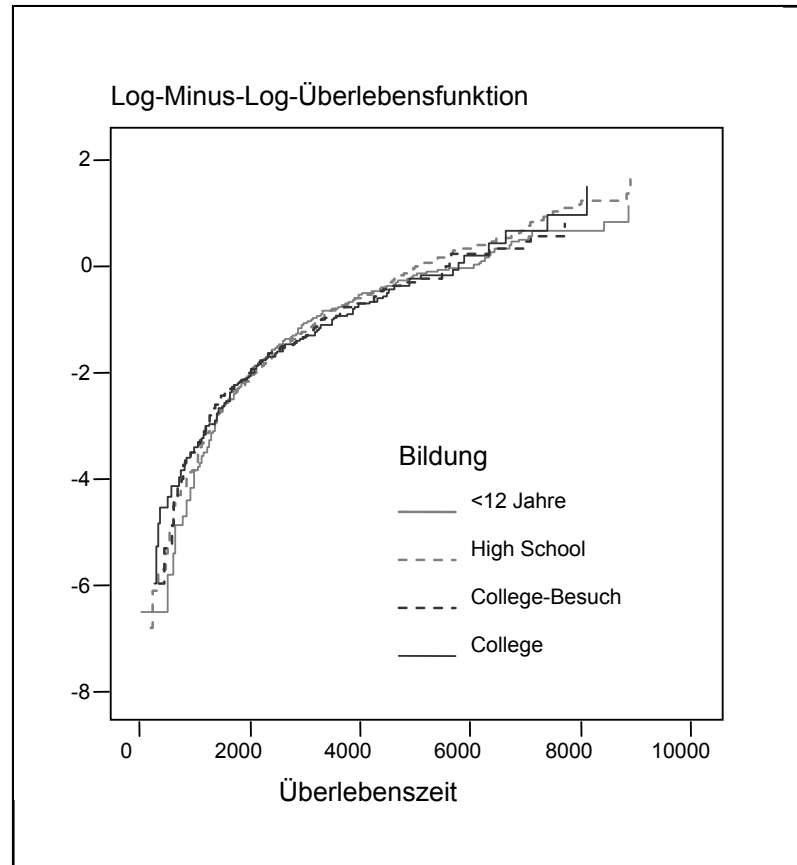
Es ist somit angemessen, dass Cox-Modell zur Schätzung der des Einflusses des Geschlechts, der Ethnizität, des Haushaltseinkommens und der Bildung auf die Dauer der Wartezeit anzuwenden.

Da in weiteren Cox-Modellen die Überlebenszeit seit ESRD-Beginn die zu erklärende Variable ist, werden die Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen der erklärenden Variablen Geschlecht, Ethnizität, Haushaltseinkommen und Bildung mit der Zielvariablen Überlebenszeit seit ESRD-Beginn abgebildet und verglichen. Verlaufen auch in diesen Modellen die Kurven proportional zueinander, ist die Verwendung des Cox-Modells angemessen.

Abbildung 18: Log-Minus-Log-Überlebensfunktionen der jeweiligen Kovariaten des Cox-Modells mit der Zielvariable Überlebenszeit







Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Auch hier wird durch den Kurvenverlauf, der - von der Anfangszeit einmal abgesehen - proportional ist, gezeigt, dass die Anwendung des Cox-Modells geeignet ist.

4.2.1.2.3 Die Partial-Likelihood-Methode

Die Partial-Likelihood-Methode dient zur Schätzung des Einflusses der Kovariaten auf die abhängige Variable (Therneau & Grambsch, 2000: 40). Das Besondere an der Partial-Likelihood-Methode nach Cox ist, dass die β -Koeffizienten des Proportional-Hazards-Modell geschätzt werden können, ohne dass die Baseline-Hazard-Funktion $h_0(t)$ spezifiziert werden muss. Die Likelihood-Funktion des Proportional-Hazards-Modells kann in zwei Teile zerlegt werden. Der eine Teil hängt sowohl von $h_0(t)$ als auch von β ab. Der andere Teil hängt alleinig von β ab. Die Partial-Likelihood bezieht sich nun auf den Teil, der nur von β abhängt (Allison, 1995: 114; Hougaard, 2000: 79 f.; Kalbfleisch & Prentice, 1980: 77). „In the Cox partial likelihood the

corresponding function is a step function“ (Hougaard, 2000: 82). Sie ist nur von der Rangfolge abhängig, in der die Ereignisse eintreten, nicht aber von der eigentlichen Zeit. Somit ist sie keine kontinuierliche Funktion, was nachteilig ist, „*meaning that a small change in t can lead to a large change in β* “ (Hougaard, 2000: 82 f.).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Cox-Regression trotz des Nachteils, dass die Likelihood-Funktion keine kontinuierliche, sondern eine Stufen-Funktion ist, ein flexibles Modell ist. Es ist sehr gut dazu geeignet, relative Risiken zu schätzen und zu beschreiben (Hougaard, 2000: 98 f.).

4.2.2 Vorgehensweise in dieser Arbeit und Umsetzung mit SAS[®]

In dieser Arbeit wird erstens anhand der Cox-Regression die Chance geschätzt, ein Transplantat zu erhalten. Als unabhängige Variablen gehen sowohl soziodemographische als auch biomedizinische und immunologische Variablen in die Berechnung mit ein (vgl. Kap. 4.1.3).

In einem zweiten Schritt werden – ebenfalls durch Verwendung der Cox-Regression – Einflussfaktoren auf das Mortalitätsrisiko geschätzt. Dabei werden soziodemographische und biomedizinische Variablen berücksichtigt. Als die Mortalität beeinflussende Faktoren konnten folgende Variablen identifiziert werden: Inzidenzalter, Ethnizität, Berufsstatus vor ESRD-Beginn, Albumin, Cholesterin, Kreatinin, Body Mass Index, Tabak-Konsum, Diabetes Mellitus (vgl. Anhang). Die Ermittlung der Faktoren, die einen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko ausüben ist jedoch nicht vorrangiges Ziel dieser Untersuchung. Sie werden allerdings für weitere Berechnungen benötigt.

In einem dritten Schritt wird dann geschätzt, wie lange diejenigen Patienten, die bis Beobachtungsende kein Transplantat zugeteilt bekamen, gelebt hätten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten. Außerdem wird die Überlebenszeit der Transplantat-Empfänger geschätzt, wenn sie kein Transplantat bekommen hätten. Für diese Schätzungen ist es notwendig, die vorher identifizierten Einflussfaktoren auf das Mortalitätsrisiko konstant zu halten, damit nur der

Einfluss des Transplantationsstatus einen Effekt auf die Überlebenszeit ausübt (Nielsen, 1997).

In SAS[®] ist dies möglich, indem man innerhalb der PHREG-Prozedur das BASELINE- und das COVARIATES-Statement hinzufügt (Allison, 1995: 171). Das BASELINE-Statement produziert die erwartete Überlebenskurve, die sogenannte Baseline-Survivor-Funktion, für ein Individuum, dessen Kovariaten alle den Wert „0“ annehmen. Mit den damit geschätzten β -Koeffizienten besteht nun die Möglichkeit, die geschätzte Überlebensfunktion für einen beliebigen Satz von Kovariatenausprägungen zu generieren (Allison, 1995: 165; Therneau & Grambsch, 2000: 264). Das COVARIATES-Statement benennt nun die Datei, in der die Kovariaten mit den entsprechenden Werten enthalten sind, d.h., dass man auf die Datei zurückgreift, in der man vorher die Werte der interessierenden Kovariaten spezifiziert hat.

Zum einen erfolgt die Schätzung der Überlebenszeit auf der Aggregatebene. Unter Aggregatebene wird die Betrachtung und Vergleich der zwei Gruppen, der Transplantierten und der Nicht-Transplantierten, verstanden. Dabei werden die Mittelwerte der Kovariaten, die einen Effekt auf die Mortalität ausüben, in eine Datei geschrieben und dann zur Schätzung verwendet.

Die simulierten Überlebenskurven der Nicht-Transplantierten, d.h. wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, werden so geschätzt, dass die Kovariate „Anzahl der erhaltenen Transplantate“ den Wert „1“ erhält und den anderen die Mortalität beeinflussenden Kovariaten die Mittelwerte aller Patienten zugewiesen werden.

Wird die reale Überlebenskurve der Nicht-Transplantierten geschätzt, wird der Variablen „Anzahl der erhaltenen Transplantate“ der Wert „0“ zugewiesen. Analog wird auch für die Schätzung der simulierten Überlebenszeit der Transplantierten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, verfahren, nur dass dann die Kovariate „Anzahl der erhaltenen Transplantate“ den Wert „0“ erhält.

Wird die reale Überlebenszeit der Transplantierten geschätzt, wird dieser Kovariaten der Wert „1“ zugewiesen.

Folglich werden auf der Aggregatebene insgesamt vier Überlebenskurven geschätzt:

- (1) die reale der Nicht-Transplantierten,
- (2) die simulierte der Nicht-Transplantierten,
- (3) die reale der Transplantierten und
- (4) die simulierte der Transplantierten.

Abschließend werden die Verläufe der vier Überlebenskurven in einer Graphik miteinander verglichen.

Eine Fehlallokation in Hinblick auf die Maximierung der Überlebenszeit läge auf der Aggregatebene dann vor, wenn erstens die simulierte Überlebenskurve der Nicht-Transplantierten die reale Überlebenskurve der Transplantierten schneiden würde oder oberhalb von ihr verlaufen würde, und wenn zweitens die reale Überlebenskurve der Nicht-Transplantierten die simulierte Überlebenskurve der Transplantierten schneiden würde oder oberhalb von ihr verlaufen würde.

Zum anderen wird die Schätzung der Überlebenszeit auf der Individualebene durchgeführt. Dazu werden die realen, ursprünglichen Werte der Kovariaten, die die Mortalität beeinflussen, von allen einzelnen Individuen in eine Datei geschrieben und dann zur Schätzung herangezogen¹⁴. Zur Schätzung der Überlebenskurve eines nichttransplantierten Patienten, wenn er ein Transplantat erhalten hätte, wird auf seine unveränderten Werte der mortalitätsbeeinflussenden Kovariaten und auf die Kovariate „Anzahl der erhaltenen Transplantate“, der dann der Wert „1“ zugewiesen wird, zurückgegriffen.

Damit man die Veränderung der Überlebenszeit durch eine Transplantation quantifizieren kann, werden zusätzlich für die Nicht-Transplantierten und für die Transplantierten die jeweils realen Überlebenskurven geschätzt¹⁵. Entsprechend erfolgt die Schätzung der einzelnen Überlebenskurven der Transplantat-Empfänger, wenn sie kein Spenderorgan erhalten hätten. Allerdings erhält dabei die Variable „Anzahl der erhaltenen Transplantate“ in

¹⁴ Die Schätzungen der realen und simulierten Überlebenskurven basieren auf den Koeffizienten, die aus der Cox-Regression zum Einfluss auf die Überlebenszeit resultieren.

¹⁵ Die Schätzung der jeweils realen Überlebenskurve erfolgt analog der Schätzung der simulierten Überlebenskurve, nur dass der Variablen „Anzahl der erhaltenen Transplantate“ der reale Wert zugewiesen wird (bei den Nicht-Transplantierten „0“, bei den Transplantierten „1“)

diesem Fall den Wert „0“. Im Unterschied zur Schätzung auf der Aggregatebene wird auf der Individualebene für jeden einzelnen Patienten eine Überlebenskurve geschätzt.

Folglich werden auf der Individualebene für jeden Patienten zwei Überlebenskurven geschätzt: (1) die reale und (2) die simulierte. Da ein abschließender graphischer Vergleich der Verläufe aller (insgesamt 3012!) Überlebenskurven unmöglich ist, wird für jeden Patienten die Differenz zwischen realer und simulierter Überlebenszeit berechnet. Wegen der unterschiedlichen Fallzahlen der transplantierten (N=952) und der nicht transplantierten (N=554) Patienten wird anhand eines Wilcoxon-Rangsummentests überprüft, ob sich die Nicht-Transplantierten und die Transplantierten in Hinblick auf den Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen realer und simulierter Überlebenszeit signifikant unterscheiden (Der & Everitt, 2002: 53 f.). Eine Fehlallokation läge dann vor, wenn Wilcoxon-Rangsummentest ergeben würde, dass die Differenzen zwischen realer und simulierter Überlebenszeit bei den Nicht-Transplantierten signifikant größer sind als die der Transplantierten.

Zusätzlich werden anhand eines T-Tests die Mittelwerte der Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten, wenn sie kein Transplantat empfangen hätten, auf signifikante Unterschiede hin geprüft. Eine Fehlallokation läge dann vor, wenn der Mittelwert der Überlebenszeit der Transplantierten, wenn sie kein Organ erhalten hätten, größer wäre als der Mittelwert der Nicht-Transplantierten, die tatsächlich kein Spenderorgan erhalten haben.

Außerdem werden anhand dieses T-Tests die Mittelwerte der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten hinsichtlich der (absoluten) Differenz zwischen der realen und simulierten Überlebenszeit verglichen. Eine Fehlallokation läge dann vor, wenn der Mittelwert der Differenz der Nicht-Transplantierten größer wäre als der der Transplantierten.

Da man anhand der durchgeführten Vergleiche des Mittelwerts und des Medians nicht überprüfen kann, ob nicht doch in geringerem Ausmaß eine Fehlallokation vorliegt und welche Prozentzahl der Fälle dies betrifft, werden noch die Perzentile der Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, und der real Transplantierten gebildet. Dann werden die untersten Perzentile der real Transplantierten mit den obersten

Perzentilen der Nicht-Transplantierten verglichen und überprüft, ob und an welcher Stelle sich die Perzentilwerte überschneiden. Gäbe es keine Überschneidung der Perzentilwerte der real Transplantierten mit den Perzentilwerten der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, d.h. wären die Perzentilwerte der real Transplantierten immer größer als die der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, wäre keine Fehlallokation vorhanden. Eine Fehlallokation von z.B. 10% läge dann vor, wenn die obersten zehn Perzentile der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, einen höheren Wert hätten als die untersten zehn Perzentile der real Transplantierten.

In einem vierten Schritt wird für jeden einzelnen Patienten die reale und die simulierte Anzahl an DALYs berechnet (vgl. Kap. 3). Bei diesem Vorgehen werden für jeden Patienten die DALYs zum einen mit der Beeinträchtigung eines transplantierten Patienten gewichtet und zum anderen mit dem Beeinträchtigungsgewicht eines Dialyse-Patienten berechnet.

Um zu überprüfen, ob es Fehlallokationen in Hinblick auf die Minimierung (!) der DALYs gibt, werden getrennt nach Nicht-Empfängern und Empfängern eines Spenderorgans der Mittelwert, der Median, der Modus und die Spannweite der realen und simulierten DALYs berechnet und verglichen. Außerdem werden jeweils für die Nicht-Transplantierten und für die Transplantierten der Mittelwert, der Median, der Modus und die Spannweite der Differenz zwischen realen und simulierten DALYs berechnet und gegenübergestellt. Ob es signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten gibt, wird anhand eines T-Tests untersucht. Inwiefern sich die Absolutwerte der Differenzen zwischen realen und simulierten DALYs von Nicht-Transplantierten und Transplantierten unterscheiden, wird – wie bereits beim Vergleich der Absolutwerte in den Differenzen zwischen realer und simulierter Überlebenszeit - anhand des Wilcoxon-Rangsummentests überprüft. Eine Fehlallokation liegt dann vor, wenn der Mittelwert, der Median, der Modus und die Spannweite der realen DALYs der Nicht-Transplantierten kleinere Werte haben als die simulierten DALYs der Transplantierten. Entsprechend ist es ein Nachweis für eine Fehlallokation, wenn Mittelwert, Median, Modus und Spannweite der simulierten DALYs der Nicht-Transplantierten kleinere Werte als diese Kennwerte der realen DALYs der Transplantierten annehmen. Stellt

sich beim Vergleich der Differenz zwischen realen und simulierten DALYs der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten heraus, dass diese Maßzahlen der zentralen Tendenz und der Streuung der Nicht-Transplantierten betragsmäßig größere Werte haben als die der Transplantierten, so wäre dies ein Hinweis auf eine Fehlallokation der Spendernieren.

Durch die Vergleiche des Mittelwerts, des Medians, des Modus und der Spannweite ist jedoch nicht feststellbar, ob nicht doch in geringem Umfang und ggf. in welchem Ausmaß eine Fehlallokation vorliegt. Daher werden die Perzentile der DALYs der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, und die der real Transplantierten gebildet. Dabei ist zu beachten, dass die obersten Perzentile, d.h. die Patienten mit den meisten DALYs, jeweils diejenigen repräsentieren, die die höchste Anzahl an DALYs aufweisen und somit den größten Verlust an beeinträchtigungsfreier Lebenszeit erleiden. Dann werden die obersten Perzentile der real Transplantierten mit den untersten Perzentilen der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, verglichen und überprüft, ob und an welcher Stelle sich die Perzentilwerte überschneiden. Gäbe es keine Überschneidung der Perzentilwerte der real Transplantierten mit den Perzentilwerten der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, d.h. wären die Perzentilwerte der real Transplantierten immer kleiner als die der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, wäre keine Fehlallokation vorhanden. Eine Fehlallokation von z.B. 10% läge dann vor, wenn die untersten zehn Perzentile der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, einen niedrigeren Wert hätten als die obersten zehn Perzentile der real Transplantierten.

5 Ergebnisse

Zunächst wird ein deskriptiver Überblick darüber gegeben, ob es nach soziodemographischen Variablen Unterschiede bei dem Erhalt eines Spenderorgans gegeben hat. Zu beachten ist jedoch bei dieser bivariaten Analyse, dass die Effekte von Drittvariablen nicht berücksichtigt und kontrolliert werden können. D.h., dass diese Beschreibung zwar erste Hinweise darauf geben wird, ob es soziale Differenzierungen hinsichtlich der Zuteilung eines Transplantats gibt. Aber woher diese Unterschiede im Erhalt eines Spenderorgans tatsächlich herrühren, kann anhand der bivariaten Auswertung nicht herausgefunden werden.

Anschließend werden die Ergebnisse der Cox-Regression in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeiten für den Erhalt eines Transplantats unter soziodemographischen Gesichtspunkten dargestellt. Dies dient der (nun multivariaten) Überprüfung, ob es hinsichtlich der Allokation der Nieren-Transplantate in den USA zu sozialen Ungleichheiten kommt, die bereits in einigen internationalen Studien belegt wurden (vgl. Kap. 2).

Danach werden die geschätzten realen und simulierten Überlebenszeiten aller Patienten seit ESRD-Beginn vorgestellt und verglichen.

Abschließend werden die realen und simulierten DALYs der Transplantierten und Nicht-Transplantierten verglichen, um beurteilen zu können, ob es in Hinblick auf die Maximierung der Überlebenszeit seit ESRD und Minimierung der DALYs zu Fehlallokationen gekommen ist.

5.1 Deskriptive Ergebnisse hinsichtlich des Transplantationstatus

Im Folgenden wird anhand von bivariaten Tabellenanalysen eine erste Übersicht darüber gegeben, inwiefern es in Hinblick auf soziodemographische Merkmale wie Geschlecht, Alter bei Inzidenz und Ethnizität und in Hinblick auf sozioökonomische Variablen wie Bildung, Beschäftigungsstatus und Haushaltseinkommen Unterschiede im Transplantationsstatus gibt. Des Weiteren werden Unterschiede im Überlebensstatus nach dem Transplantationsstatus untersucht.

5.1.1 Transplantationsstatus nach Geschlecht

Betrachtet man den Transplantationsstatus differenziert nach dem Geschlecht des Patienten, so kann man feststellen, dass es deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede gibt ($\text{Chi}^2=8.39$ / $\text{df}=1$ / $p=.004$). Von den Frauen konnten bis zum Beobachtungsende 58,9% transplantiert werden. Von den männlichen ESRD-Patienten haben deutlich mehr, nämlich 66,2% ein Spenderorgan erhalten.

Tabelle 6: Transplantationsstatus nach Geschlecht (in %)

		<i>Transplantationsstatus</i>	
		nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952
Geschlecht			
Frau	N=610	41,1	58,9
Mann	N= 896	33,8	66,2
		Wert	df
Pearson Chi ²		8,387	1
			Signifikanz ¹
			,004

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Dennoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass diese Differenzen allein auf einen Geschlechtseffekt zurückzuführen sind, da wichtige Drittvariablen wie das Inzidenzalter, medizinisch und immunologisch relevante Faktoren nicht kontrolliert werden können.

5.1.2 Transplantationsstatus nach Inzidenzalter

Wird der Zusammenhang zwischen Transplantationsstatus und Inzidenzalter geprüft, ist erkennbar, dass mit zunehmender Inzidenzaltersgruppe der Anteil derjenigen, denen ein Nieren-Transplantat zugeteilt wird, stetig geringer wird ($\text{Chi}^2=42.16$ / $\text{df}=13$ / $p=.000$). So werden 73,6% der Inzidenzaltersgruppe der 20 bis 24-Jährigen transplantiert, aber nur 40,4% derjenigen, die im Alter von 65 bis 69 Jahren an ESRD erkranken, erhalten ein Spenderorgan.

Tabelle 7: Transplantationsstatus nach Inzidenzalter (in %)

	Transplantationsstatus		
	nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952	
Inzidenzalter			
10-14 (N=13)	(7,7)	92,3	
15-19 (N=41)	(22,0)	78,0	
20-24 (N=87)	26,4	73,6	
25-29 (N=127)	31,5	68,5	
30-34 (N=149)	32,9	67,1	
35-39 (N=190)	33,7	66,3	
40-44 (N=203)	38,9	61,1	
45-49 (N=187)	33,7	66,3	
50-54 (N= 174)	40,2	59,8	
55-59 (N=143)	38,5	61,5	
60-64 (N=124)	48,4	51,6	
65-69 (N=57)	59,6	40,4	
70-74 (N=10)	(60,0)	(40,0)	
75-79 (N=1)	(100,0)	(0)	
	Wert	df	Signifikanz¹
Pearson Chi²	42,161	13	,000

Wert in Klammern: Fallzahl ≤ 10

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Trotzdem muss bedacht werden, dass diese Differenzen nicht allein auf dem Inzidenzalter basieren werden und jedoch weitere bedeutende Faktoren wie Komorbiditäten nur mit multivariaten Verfahren kontrolliert werden können.

5.1.3 Transplantationsstatus nach Ethnizität

In Hinblick auf den Transplantationsstatus nach ethnischer Herkunft der Patienten ist besonders auffällig, dass nur 31,3% der Natives bis zum Beobachtungsende ein Transplantat erhalten haben. Im Vergleich dazu erfolgte bei 64,2% der weißen, 61,8% der schwarzen und sogar 69,8% der asiatischen ESRD-Patienten eine Transplantation¹⁶. Im Vergleich zu den Weißen scheinen Schwarze und vor allem Natives benachteiligt zu sein, wohingegen Asiaten sogar scheinbar bevorzugt werden ($\text{Chi}^2=12.61 / \text{df}=4 / \text{p}=.013$).

¹⁶ Patienten anderer Ethnizität sollen wegen der geringen Fallzahl von N=6 nicht näher betrachtet werden.

Tabelle 8: Transplantationsstatus nach Ethnizität (in %)

		<i>Transplantationsstatus</i>	
		nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952
Ethnizität			
weiß	N=771	35,8	64,2
schwarz	N=654	38,2	61,8
asiatisch	N=64	30,2	69,8
native	N=17	68,8	31,3
		Wert	df
Pearson Chi²		12,612	4
			Signifikanz¹
			,013

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Ob die Ursachen dieser Differenzen jedoch alleinig in der Ethnizität begründet liegen oder ob dabei nicht auch Komorbiditäten und immunologische Faktoren eine wichtige Rolle spielen, kann - wie bereits erläutert - anhand dieser bivariaten Tabellenanalyse nicht überprüft werden.

5.1.4 Transplantationsstatus nach Bildung

Bei der Untersuchung des Transplantationsstatus nach dem Bildungsstand der Patienten ist nur ein Unterschied, der dennoch sehr deutlich ausfällt, zu erwähnen.

Von denjenigen Patienten, die die Schule nur 12 Jahre oder weniger besucht und damit keinen High School Abschluss erworben haben, haben nur 55,7 % eine Spenderniere erhalten. Im Vergleich zu denjenigen, die mindestens einen High School Abschluss erreicht haben, liegt der Anteil transplantiertes gering Gebildeter um 10 %-Punkte niedriger ($\text{Chi}^2=14.11 / \text{df}=3 / p=.003$).

Tabelle 9: Transplantationsstatus nach Bildung (in %)

		<i>Transplantationsstatus</i>	
		nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952
Bildung			
< 12 Jahre	N=410	44,3	55,7
College-Abschluss	N=214	33,0	67,0
sonst. College-Besuch	N=254	34,0	66,0
High School Abschluss	N=628	34,0	66,0
		Wert	df
Pearson Chi ²		14,109	3
			Signifikanz¹
			,003

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Jedoch kann man auch hier anhand der bivariaten Auswertung nicht feststellen, ob der Effekt tatsächlich von der Bildung direkt herrührt oder ob er durch Drittvariablen wie z.B. ein schlechterer Gesundheitsstatus verursacht wird.

5.1.5 Transplantationsstatus nach Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn

Als weiteres sozioökonomisches Merkmal wird der Beschäftigungsstatus der Patienten, bevor sie an ESRD erkrankt sind, in Bezug auf den Transplantationsstatus ausgewertet.

Bei Betrachtung dieser Tabelle ist besonders auffällig, dass 78,8% derjenigen, die sich bereits vor ESRD-Beginn in Rente befanden, ein Transplantat erhalten haben. Der geringste Anteil derjenigen, die während des Beobachtungszeitraums ein Spenderorgan empfangen haben, ist mit rund 58% bei den Vollzeitbeschäftigten, bei den Arbeitslosen und bei den nicht außerhalb des Hauses Beschäftigten bzw. Hausfrauen zu finden ($\text{Chi}^2=16.72$ / $\text{df}=8$ / $p=.033$).

Hierbei dürften jedoch das Alter bei Inzidenz und damit verbundene Komorbiditäten eine entscheidende Rolle spielen.

Tabelle 10: Transplantationsstatus nach Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn (in %)

		Transplantationsstatus	
		nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952
Beschäftigungsstatus			
Vollzeit beschäftigt	N=133	41,7	58,3
Teilzeit beschäftigt	N=211	30,5	69,5
Vollzeitschüler/-student	N=213	34,4	65,6
Teilzeitschüler/-student	N=408	36,9	63,1
in Rente	N=53	21,2	78,8
zu Hause beschäftigt/Hausfrau	N=167	41,6	58,4
arbeitslos	N=83	42,7	57,3
arbeitsunfähig	N=168	36,5	63,5
anderer	N=79	46,2	53,8
		Wert	df
Pearson Chi ²		16,723	8
			Signifikanz¹
			,033

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

5.1.6 Transplantationsstatus nach Haushaltseinkommen

Anhand dieser Ergebnisse kann man ganz deutlich erkennen, dass mit zunehmender Haushaltseinkommensklasse der Anteil der Transplantat-Empfänger ansteigt ($\text{Chi}^2=9.64 / \text{df}=3 / \text{p}=.022$). In der niedrigsten Klasse des Haushaltseinkommens liegt der Anteil derjenigen, die ein Spenderorgan empfangen haben, bei 57,4%. In der höchsten Haushaltseinkommensklasse liegt dieser Anteil rund 10%-Punkte höher.

Tabelle 11: Transplantationsstatus nach Haushaltseinkommen (in %)

		Transplantationsstatus	
		nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952
Einkommen			
< 28.827	N=376	42,6	57,4
28.827 bis < 36.577	N=377	37,4	62,6
36.577 bis < 46.237	N=377	35,3	64,7
>= 46.237	N=376	31,9	68,1
		Wert	df
Pearson Chi ²		9,644	3
			Signifikanz¹
			,022

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Doch auch hier gilt, dass Effekte von Drittvariablen nicht kontrolliert werden können und somit die Ergebnisse der Tabellenanalyse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

5.1.7 Überlebensstatus nach Transplantationsstatus

Wie zu erwarten ist der Zusammenhang zwischen Überlebensstatus und Transplantationsstatus hoch signifikant ($\text{Chi}^2=168.70 / \text{df}=1 / p=.000$). Von den Patienten, die kein Transplantat erhalten haben, sind 72,2% im Beobachtungszeitraum verstorben. Dieser Anteil lag bei denjenigen, denen ein Spenderorgan zugeteilt wurde, mit 37,5% deutlich niedriger.

Tabelle 12: Überlebensstatus nach Transplantationsstatus (in %)

		<i>Transplantationsstatus</i>	
		nicht transplantiert N=554	transplantiert N=952
<i>Überlebensstatus</i>			
lebend	N=749	20,6	79,4
verstorben	N=757	52,8	47,2
		Wert	df
		168,697	1
			Signifikanz ¹
			,000

1) asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

5.2 Wahrscheinlichkeiten für den Erhalt eines Nieren-Transplantats

Da die in Kapitel 5.1 beschriebenen Ergebnisse der bivariaten Tabellenanalysen bereits auf signifikante Unterschiede nach Geschlecht, Inzidenzalter, Ethnizität, Bildung, Beschäftigungsstatus und Haushaltseinkommen hinweisen, Effekte von wichtigen Drittvariablen dabei aber nicht kontrolliert werden können, werden diese Zusammenhänge nochmals mit multivariaten Verfahren untersucht.

Dazu wird die Cox-Regression herangezogen, um zunächst soziodemographische Einflussfaktoren der Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, zu bestimmen.

In einem ersten Schritt erfolgt die Analyse anhand der Einzelmodelle und des Gesamtmodells ohne Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen.

In einem zweiten Schritt wird ein Gesamtmodell soziodemographischer Einflussfaktoren unter Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen berechnet. Die Anzahl der Panel Reactive Antibodies (PRA), die aus immunologischer Sicht sehr wichtig in Hinblick auf die Gewebeverträglichkeit ist, wird zusätzlich in einem dritten Schritt und einem weiteren Gesamtmodell einbezogen.

5.2.1 Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit, ein Nieren-Transplantat zu erhalten, ohne Kontrolle medizinischer und immunologischer Faktoren

Um den Einfluss soziodemographischer Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, analysieren zu können, werden zum einen für die einzelnen soziodemographischen Einflussfaktoren wie Ethnizität, Bildung, Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn, und Haushaltseinkommen Einzelmodelle gebildet, in denen das Geschlecht und das Inzidenzalter des Patienten kontrolliert werden.

Zum anderen wird ein Gesamtmodell dieser soziodemographischer Variablen berechnet, indem auch das Geschlecht und das Inzidenzalter berücksichtigt werden. Einflüsse von Komorbiditäten und anderen medizinisch und immunologisch relevanten Variablen werden nicht kontrolliert.

Tabelle 13: Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, relative Risiken¹⁾

	Ethnizität	Bildung	Beschäftigungsstatus vor ESRD	Ein-kommen	Familien-stand	Gesamt-modell
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Geschlecht (<i>Ref.: Frau</i>)	1.302***	1.313***	1.297***	1.292***	1.290***	1.292***
Inzidenzalter	0.995*	0.995	0.995*	0.995	0.994*	0.993*
<i>Ethnizität (Ref.: weiß)</i>						
asiatisch	1.031					1.027
schwarz	0.815**					0.842*
native	0.382*					0.418
<i>Bildung (Ref.: < 12 Jahre)</i>						
College-Abschluss		1.445***				1.289*
sonstiger College-Besuch		1.280**				1.206
High School Abschluss		1.276**				1.247**
<i>Beschäftigungsstatus vor ESRD (Ref.: arbeitsunfähig)</i>						
zu Hause beschäftigt			0.878			0.886
Vollzeit beschäftigt			0.913			0.865
Teilzeit beschäftigt			1.115			1.035
Vollzeitschüler/-student			0.968			0.944
Teilzeitschüler/-student			0.840*			0.893
in Rente			0.950			1.011
arbeitslos			0.903			0.920
<i>Einkommen</i>				1.000		1.000
<i>Familienstand (Ref.: verheiratet)</i>						
geschieden					1.000	1.041
ledig					0.873	0.881
getrennt					0.940	1.050
verwitwet					0.772	0.849

1) Ohne Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen
 N=1506, davon 554 Nicht-Transplantierte und 952 Transplantierte
 * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001
 Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

In Modell 1 der Tabelle 13 wird der Einfluss der Ethnizität auf die (relative) Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, unter Kontrolle des Geschlechts und des Inzidenzalters geschätzt. Schwarze ESRD-Patienten haben eine 18,5% signifikant geringere Wahrscheinlichkeit als Weiße. Noch deutlicher ist diese Diskrepanz hinsichtlich der Natives: diese haben sogar eine 61,8% signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, im Vergleich zu den Weißen. Hinsichtlich asiatischer ESRD-Patienten sind keine signifikanten Unterschiede in der Transplantationswahrscheinlichkeit in Referenz zu weißen Patienten zu erkennen.

Das zweite Modell stellt den Einfluss der Bildung auf die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Inzidenzalters dar. Die Transplantationswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem College-Abschluss ist 44,5% signifikant höher als die der Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren. Ebenfalls diejenigen mit sonstigem College-Besuch, d.h. diejenigen, die zum Befragungszeitpunkt noch das College besucht haben oder aber das College ohne Abschluss verlassen haben, haben eine 28% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zugeteilt zu bekommen, im Vergleich zu denjenigen, die weniger als 12 Jahre eine Bildungseinrichtung besucht haben. Doch auch diejenigen, die einen High School Abschluss erreicht haben, weisen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Transplantation von 27,6% auf im Vergleich zu den Patienten mit einer Bildung von weniger als zwölf Jahren.

Der Effekt des Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn auf die Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, wird anhand eines dritten Modells untersucht. In diesem Modell ist nur ein einziger Wert signifikant, nämlich der der Teilzeitschüler/-studenten. Diese haben eine 16% geringere Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten als diejenigen, die vor ESRD-Beginn als arbeitsunfähig galten.

Der Einfluss des Haushaltseinkommens auf die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, wird in Modell 4 analysiert. Es kann jedoch kein signifikanter Effekt belegt werden.

Das Modell 5 beinhaltet als Gesamtmodell alle Variablen der Einzelmodelle. An dieser Stelle sollen auch die Effekte des Geschlechts und der des Inzidenzalters auf die Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Transplantats aufgezeigt werden.

Männer haben im Vergleich zu den Frauen auch unter Kontrolle aller anderen soziodemographischen Variablen eine 29,2% signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Spenderniere zugeteilt zu bekommen. Bedeutsam ist hierbei, dass es sich um einen hochsignifikanten Effekt handelt. Ob es sich hierbei um einen reinen Geschlechtseffekt handelt oder ob medizinische und immunologische Faktoren dabei eine Rolle spielen, kann an dieser Stelle noch nicht bestimmt werden.

Neben dem Geschlecht ist auch das Alter bei ESRD-Inzidenz ein signifikanter Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, wenn auch der Effekt des Inzidenzalters deutlich schwächer ausfällt. Mit jedem zunehmendem Altersjahr bei Krankheitsbeginn nimmt die Wahrscheinlichkeit, Empfänger eines Transplantats werden, um 0,7% ab.

Hinsichtlich der Ethnizität bleibt in dem Gesamtmodell nur noch die signifikante Differenz zwischen schwarzen und weißen ESRD-Patienten bestehen. So haben Schwarze eine 15,8% geringere Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten.

Auch bezüglich der Bildung gibt es klare Unterschiede zwischen dem Gesamtmodell und dem entsprechenden Einzelmodell. Die im Einzelmodell noch sehr starke und hoch signifikante Differenz zwischen Patienten mit College-Abschluss und Patienten, die weniger als zwölf Jahre eine Schule besucht haben, bleibt zwar signifikant, wenn auch auf etwas niedrigerem Signifikanzniveau. Aber die Effektstärke hat dennoch deutlich abgenommen. So haben Patienten mit College-Abschluss im Vergleich zu denjenigen, die weniger als zwölf Bildungsjahre aufweisen, in dem Gesamtmodell eine 28,9% höhere Transplantationswahrscheinlichkeit. Im Einzelmodell war dieser Effekt mit einer Differenz in den Wahrscheinlichkeiten von 44,5% stärker ausgeprägt. Zwischen den Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren und den Patienten mit sonstigem College-Besuch, die zum Befragungszeitpunkt noch das College besucht haben oder das College ohne Abschluss verlassen haben, besteht in dem Gesamtmodell keine signifikant unterschiedliche Transplantationswahrscheinlichkeit mehr. Dagegen bleibt der Einfluss des High School Abschlusses sowohl in seiner Signifikanz als auch in seiner Stärke gleich: Patienten mit High School Abschluss haben eine 24,77% höhere Transplantationswahrscheinlichkeit als Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren.

Hinsichtlich des Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn gibt es in dem Gesamtmodell keinen einzigen signifikanten Einflussfaktor mehr.

Das Einkommen bleibt auch in dem Gesamtmodell ohne Einfluss auf die Transplantationswahrscheinlichkeit.

5.2.2 Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit, ein Nieren-Transplantat zu erhalten, unter Kontrolle medizinischer und immunologischer Faktoren

Zur Untersuchung des Einflusses soziodemographischer Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit der ESRD-Patienten, ein Nieren-Transplantat zu erhalten, werden in zwei weiteren Gesamtmodellen medizinisch und immunologisch relevante Variablen kontrolliert.

Dabei ist zu unterscheiden, dass in dem zweiten Gesamtmodell zusätzlich zu den bereits in dem ersten Gesamtmodell berücksichtigten medizinischen und immunologischen Faktoren noch die immunologische Variable „Panel Reactive Antibody (PRA)“ kontrolliert wird.

Die gesonderte Betrachtung der PRA ist dahingehend interessant, dass ein hoher PRA-Prozentwert¹⁷ zu einer längeren Wartezeit führt und daher die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation im Vergleich zu denjenigen, die nur einen niedrigen PRA-Wert aufweisen, abnimmt.

Im Gesamtmodell 1 der Tabelle 14 sind die Effekte soziodemographischer Einflussfaktoren auf die Transplantationswahrscheinlichkeit unter Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen ohne PRA abgebildet.

Der hochsignifikante Geschlechtseffekt bleibt auch unter Kontrolle der genannten Komorbiditäten und weiteren medizinisch und immunologisch relevanten Variablen bestehen: die Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, ist für Männer um 32% höher als für Frauen.

Auch der signifikante Einfluss des Inzidenzalters verschwindet in diesem Modell nicht. Mit jedem zunehmenden Inzidenzaltersjahr nimmt die Wahrscheinlichkeit, eine Spenderniere zugeteilt zu bekommen, um 0,8% ab.

¹⁷ Ein höherer PRA-Wert resultiert aus einer Sensibilisierung des Patienten durch vorherige Bluttransfusionen, Transplantationen oder Schwangerschaften.

Tabelle 14: Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, unter Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen, relative Risiken^{1) 2)}

	Gesamtmodell 1	Gesamtmodell 2
Geschlecht (<i>Ref.: Frauen</i>)	1.320***	1.027
Inzidenzalter	0.992*	0.986***
<i>Ethnizität (Ref.: weiß)</i>		
asiatisch	1.056	0.971
schwarz	0.838*	0.840*
native	0.376*	0.340*
<i>Bildung (Ref.: < 12 Jahre)</i>		
College-Abschluss	1.287*	1.364*
sonstiger College-Besuch	1.182	1.212
High School Abschluss	1.250**	1.243**
<i>Beschäftigungsstatus (Ref.: arbeitsunfähig)</i>		
Zu Hause beschäftigt	0.838	0.810
Vollzeit beschäftigt	0.858	0.863
Teilzeit beschäftigt	1.071	1.030
Vollzeitschüler / -student	0.922	0.921
Teilzeitschüler / -student	0.874	0.883
in Rente	0.976	1.081
arbeitslos	0.897	0.827
<i>Einkommen</i>	1.000	1.000
<i>Familienstand (Ref.: verheiratet)</i>		
geschieden	1.022	1.034
ledig	0.873	0.814*
getrennt	1.031	1.078
verwitwet	0.856	0.807

1) Im Gesamtmodell 1 wurden folgende Komorbiditäten, medizinisch und immunologisch relevante Faktoren kontrolliert: Cholesterin, diastolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck, Kreatinin, Albumin, Body Mass Index, Tabak-Konsum, Bypass-Operation, Gehirnblutung / Gehirnfarkt / Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, kongestive Kardiomyopathie, Perikarditis, Lungenödem, peripher vaskuläre Krankheit, transitorisch ischämische Attacken, Diabetes (nicht zwingenderweise ESRD-Ursache), Myokardinfarkt, Angina, Blutgruppe, Lymphozyten-Anteil in %, Anteil der neutrophilen Granulozyten / Leukozyten in %, HL-A-Antigen HL-B-Antigen HL-DR-Antigen, Gesamtzahl weißer Blutkörperchen.

2) Im Gesamtmodell 2 wurde - neben den bereits im Gesamtmodell 1 berücksichtigten Komorbiditäten, medizinisch und immunologisch relevante Faktoren - als weitere Variable die Anzahl der Panel Reactive Antibodies (PRA) kontrolliert.

N=1506, davon 554 Nicht-Transplantierte und 952 Transplantierte

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Hinsichtlich der Ethnizität sind zwei Größen auch in diesem ersten Gesamtmodell signifikant. Schwarze ESRD-Patienten haben eine 16,2% und Natives sogar eine 62,4% geringere Transplantationswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Weißen, wenn Komorbiditäten und weitere medizinisch und immunologisch relevante Variablen (ohne PRA) in die Berechnungen miteinbezogen werden.

Der Bildungsabschluss erweist sich auch nach diesen Modellberechnungen als signifikanter Einflussfaktor auf die Transplantationswahrscheinlichkeit. Patienten

mit einem High School Abschluss (RR=1.250) und Patienten mit einem College-Abschluss (RR=1.287) haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zugeteilt zu bekommen, als Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren.

In diesem Gesamtmodell 1 üben der Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn und das Haushaltseinkommen keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Spenderorgans aus.

In Gesamtmodell 2 werden neben den bereits in Gesamtmodell 1 kontrollierten Komorbiditäten und weiteren medizinisch und immunologisch relevanten Variablen die Panel Reactive Antibodies, die – wie bereits erwähnt – die Wartezeit beeinflussen, berücksichtigt.

Durch die Kontrolle der PRA verschwindet der ehemals stark ausgeprägte und hochsignifikante Geschlechtsunterschied nahezu vollkommen und ist auch nicht mehr signifikant. Es gibt keinen Unterschied mehr zwischen Männern und Frauen in Hinblick auf den Erhalt einer Spenderniere, wenn der Einfluss der Panel Reactive Antibodies auf die Transplantationswahrscheinlichkeit miteinbezogen wird.

Der Effekt des Inzidenzalters nimmt hingegen noch etwas an Stärke zu und wird in diesem Gesamtmodell hochsignifikant. Mit jeder Zunahme des Inzidenzalters um ein Jahr nimmt die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, um 1,4% ab.

Die ethnische Herkunft des Patienten bleibt auch unter Kontrolle der Panel Reactive Antibodies ein signifikanter Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation. So haben schwarze Patienten eine 16% und Natives sogar eine 66% geringere Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Transplantats.

Im Gesamtmodell 2 bleibt der Bildungseffekt ebenfalls weiterhin bestehen. Die signifikanten Diskrepanzen in der Transplantationswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren einerseits und Patienten mit High School Abschluss und solchen mit College-Abschluss andererseits liegen bei 24,3% bzw. für letztere bei 36,4%.

Der Beschäftigungsstatus und das Haushaltseinkommen üben auch in diesem Gesamtmodell keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation aus.

5.2.3 Zusammenfassung

Tabelle 15: Soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit von ESRD-Patienten, ein Transplantat zu erhalten, relative Risiken¹⁾

	Gesamtmodell 1	Gesamtmodell 2	Gesamtmodell 3
Geschlecht (Ref.: Frauen)	1.292***	1.320***	1.027
Inzidenzalter	0.993*	0.992*	0.986***
<i>Ethnizität (Ref.: weiß)</i>			
asiatisch	1.027	1.056	0.971
schwarz	0.842*	0.838*	0.840*
native	0.418	0.376*	0.340*
<i>Bildung (Ref.: < 12 Jahre)</i>			
College-Abschluss	1.289*	1.287*	1.364*
sonstiger College-Besuch	1.206	1.182	1.212
High School Abschluss	1.247**	1.250**	1.243**
<i>Beschäftigungsstatus (Ref.: arbeitsunfähig)</i>			
zu Hause beschäftigt / Hausfrau	0.886	0.838	0.810
Vollzeit beschäftigt	0.865	0.858	0.863
Teilzeit beschäftigt	1.035	1.071	1.030
Vollzeitschüler/-student	0.944	0.922	0.921
Teilzeitschüler/-student	0.893	0.874	0.883
in Rente	1.011	0.976	1.081
arbeitslos	0.920	0.897	0.827
<i>Einkommen</i>	1.000	1.000	1.000
<i>Familienstand (Ref.: verheiratet)</i>			
geschieden	1.041	1.022	1.034
ledig	0.881	0.873	0.814*
getrennt	1.050	1.031	1.078
verwitwet	0.849	0.856	0.807

1) Im *Gesamtmodell 1* wurden keine medizinisch und immunologisch relevanten Faktoren kontrolliert.

Im *Gesamtmodell 2* wurden folgende Komorbiditäten, medizinisch und immunologisch relevante Faktoren kontrolliert: Cholesterin, diastolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck, Kreatinin, Albumin, Body Mass Index, Tabak-Konsum, Bypass-Operation, Gehirnblutung / Gehirnfarkt / Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, kongestive Kardiomyopathie, Perikarditis, Lungenödem, peripher vaskuläre Krankheit, transitorisch ischämische Attacken, Diabetes (nicht zwingenderweise ESRD-Ursache), Myokardinfarkt, Angina, Blutgruppe, Lymphozyten-Anteil in %, Anteil der neutrophilen Granulozyten / Leukozyten in %, HL-A-Antigen HL-B-Antigen HL-DR-Antigen, Gesamtzahl weißer Blutkörperchen.

Im *Gesamtmodell 3* wurde - neben den bereits im Gesamtmodell 2 berücksichtigten Komorbiditäten, medizinisch und immunologisch relevante Faktoren - als weitere Variable die Panel Reactive Antibodies (PRA) kontrolliert.

N=1506, davon 554 Nicht-Transplantierte und 952 Transplantierte

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Anhand der Gegenüberstellung der drei Gesamtmodelle der Tabelle 15 kann man zusammenfassend festhalten, dass es in Hinblick auf die Ethnizität und der Bildung des Patienten soziale Unterschiede im Erhalt eines Transplantats gibt, auch wenn medizinisch und immunologisch relevante Faktoren kontrolliert werden. Schwarze Patienten und Natives haben eine signifikant geringere

Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten im Vergleich zu weißen Patienten. Die Patienten mit mittlerem oder höherem Bildungsniveau¹⁸ haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit der Transplantation als Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren. Diese Ethnizitäts- und Bildungseffekte bleiben auch unter Kontrolle medizinischer und immunologischer Variablen bestehen.

Besondere Beachtung verdient jedoch der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Transplantationswahrscheinlichkeit. In den ersten beiden Gesamtmodellen, d.h. sowohl ohne als auch unter Kontrolle medizinischer und immunologischer (ohne PRA) Variablen, ist der Effekt des Geschlechts sehr stark ausgeprägt und hoch signifikant. Männer scheinen mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit ein Transplantat zu erhalten als Frauen.

Im dritten Gesamtmodell, d.h. unter zusätzlicher Kontrolle der PRA, verschwindet dieser Effekt jedoch nahezu und ist auch nicht mehr signifikant. Der (vermeintliche) Geschlechtseffekt auf die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, wird also durch die Panel Reactive Antibodies hervorgerufen und nicht durch eine tatsächlich vorliegende Differenzierung nach dem Geschlecht selbst.

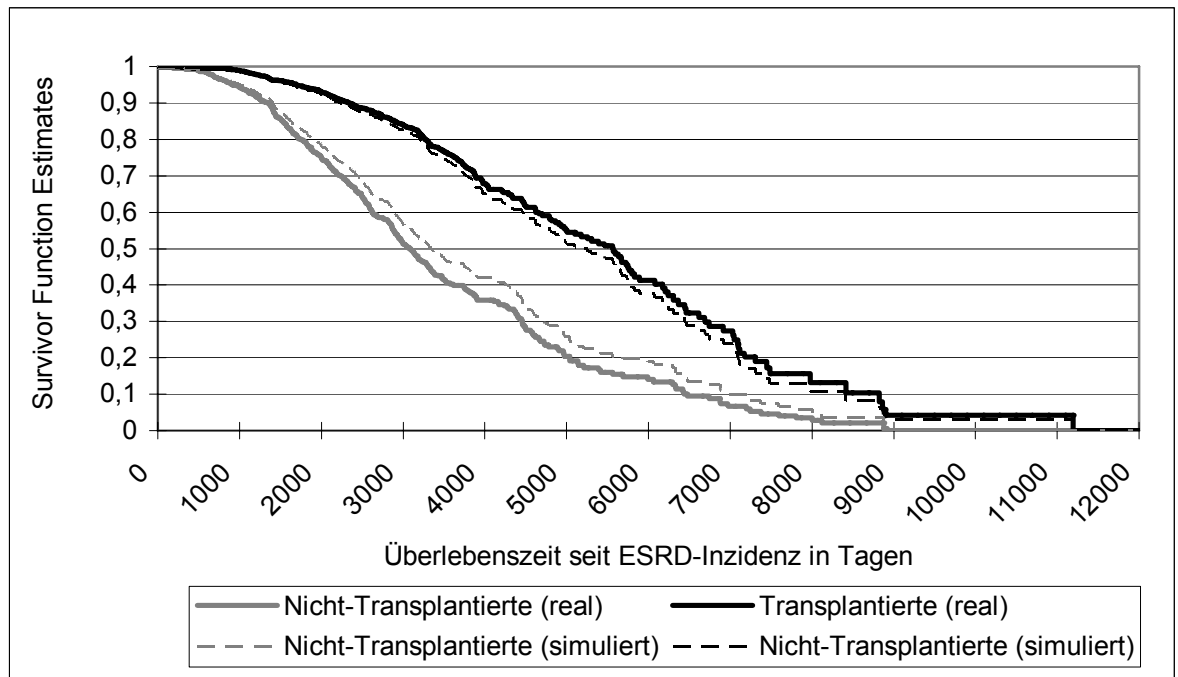
5.3 Reale und simulierte Überlebenszeit seit ESRD-Beginn

Im vorherigen Kapitel wurde belegt, dass auch unter Kontrolle medizinisch und immunologisch relevanter Variablen soziale Differenzierungen nach Inzidenzalter, Ethnizität und Bildung in der Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, existieren.

In diesem Kapitel werden nun die Ergebnisse zur Überprüfung der Optimalität der Nieren-Allokation in Hinblick auf die Maximierung der Überlebenszeit seit ESRD-Beginn dargestellt.

¹⁸ Gemeint ist hier mit einem mittleren Bildungsniveau das Vorliegen eines High School Abschlusses und mit einem höherem Bildungsniveau der Erwerb eines College-Abschlusses. Als niedrig wird das Bildungsniveau dann bezeichnet, wenn Patienten weniger als zwölf Bildungsjahre aufweisen.

Abbildung 19: Überlebenskurven der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten seit ESRD-Inzidenz, real und simuliert



Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

In dieser Graphik sind jeweils die realen und simulierten Überlebenskurven der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten seit ESRD-Beginn abgebildet. Die Variablen, die die Mortalität beeinflussen¹⁹, werden bei den Schätzungen der realen und simulierten Überlebenskurven bzw. der Überlebenszeit konstant gehalten.

Die Überlebenskurve der real Nicht-Transplantierten verläuft deutlich unter der der real Transplantierten. Folglich bringt eine Transplantation einen deutlichen Gewinn an Überlebenszeit für die auf eine Nierenersatztherapie angewiesenen Patienten ein.

Die simulierte Überlebenskurve der Nicht-Transplantierten, d.h. die Überlebenskurve, wenn die Nicht-Transplantierten ein Spenderorgan erhalten hätten, liegt zwar über deren reale Überlebenskurve. Folglich hätten Nicht-Transplantierte durch eine Transplantation ebenfalls an Überlebenszeit gewonnen. Allerdings liegt die simulierte Überlebenskurve der Nicht-

¹⁹ In einer vorangehenden Untersuchung wurden anhand einer Cox-Regression die die Mortalität beeinflussenden Faktoren identifiziert (vgl. Kap. 4.2.2). Da die Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Mortalität nicht eigentliches Thema der vorliegenden Arbeit ist, werden die Ergebnisse der Untersuchung im Anhang wiedergegeben.

Transplantierten klar unter der Überlebenskurve der real Transplantierten. Dies bedeutet, dass die Nicht-Empfänger, selbst wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, nicht so lange gelebt hätten wie die (realen) Empfänger.

Andererseits ist anhand des Vergleichs der realen und der simulierten Überlebenskurven der Transplantierten ersichtlich, dass die real Transplantierten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, zwar an Überlebenszeit eingebüßt hätten. Dennoch liegt die simulierte Überlebenskurve der Transplantierten weit über der der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten. Die Nicht-Transplantierten hätten selbst mit einem Spenderorgan bei weitem nicht die Überlebenszeit der Transplantierten erreicht, wenn sie kein Organ erhalten hätten.

Tabelle 16: Reale und simulierte Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten (in Tagen)

	Nicht-Transplantierte		Transplantierte	
Reale Überlebenszeit	Mittelwert	4315.00	Mittelwert	6918.70
	Median	3640.94	Median	7314.33
	Min.	1371.59	Min.	1986.00
	Max.	9610.63	Max.	10276.39
Simulierte Überlebenszeit	Mittelwert	4422.61	Mittelwert	2289.35
	Median	4255.20	Median	2043.76
	Min.	1019.28	Min.	267.12
	Max.	10672.75	Max.	9588.09
Differenz zwischen realer und simulierter Überlebenszeit	Mittelwert	1322.87	Mittelwert	-1375.40
	Median	1417.64	Median	-1443.37
	Min.	596.92	Min.	-602.71
	Max.	1691.84	Max.	-1691.93

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Bei der Berechnung der realen und simulierten Überlebenszeiten der Transplantatempfänger und Nicht-Empfänger wurden – wie bereits bei der Schätzung der Überlebenskurven – die Einflussfaktoren auf das Mortalitätsrisiko kontrolliert, um Verzerrungen zu vermeiden.

Vergleicht man den Mittelwert der realen Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten (=4315.00) mit dem Mittelwert der simulierten Überlebenszeit der Transplantierten (=2289.35) fällt auf, dass der Wert der Transplantierten,

wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, deutlich und signifikant²⁰ unter dem Wert der real Nicht-Transplantierten liegt ($p < .0001$). Die Transplantierten hätten ohne den Erhalt einer Spenderniere im Durchschnitt eine geringere Überlebenszeit gehabt als die real Nicht-Transplantierten.

In Übereinstimmung damit erreicht der Mittelwert der simulierten Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten (=4422.61) bei weitem nicht den Mittelwert der realen Überlebenszeit der Transplantierten (=6918.70).

Bei der Gegenüberstellung der Differenz zwischen realer und simulierter Überlebenszeit ist in Einklang mit beschriebenen Befunden der durchschnittliche Verlust an Überlebenszeit der Transplantierten, wenn sie kein Organ erhalten würden (= -1375.40), signifikant größer als der durchschnittliche Gewinn an Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten (=1322.87) ($p < .001$)²¹.

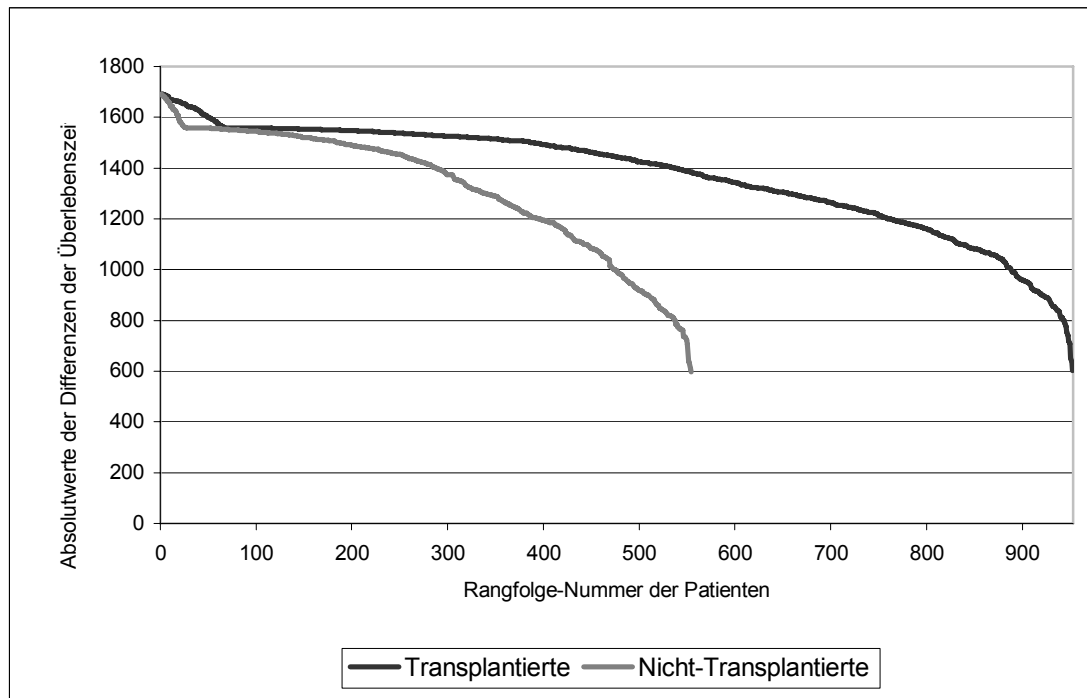
Hinsichtlich des Minimums und des Maximums der Differenzen zwischen realer und simulierter Überlebenszeit ist zwar ersichtlich, dass der geringste Verlust an Überlebenszeit der Transplantierten (= -602.71) noch größer ist als der geringste Gewinn an Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten (=596.92). Allerdings sind die Maxima nahezu identisch, so dass bei diesen ausgewählten Patienten es hinsichtlich der Maximierung der Überlebenszeit gerechtfertigt gewesen wäre, wenn der nicht-transplantierte Patient anstelle des entsprechenden transplantierten Patienten diese Spenderniere erhalten hätte. Dadurch, dass die Mittelwerte jedoch signifikant unterschiedlich sind, muss es sich hierbei um Einzelfälle handeln, bei dem ein Tausch gerechtfertigt gewesen wäre.

Trotzdem muss beachtet werden, dass diese beiden Patienten nahezu dieselbe Differenz zwischen realer und simulierter Überlebenszeit aufweisen und dieser Fall daher nicht als Fehlallokation bezeichnet werden sollte. Von der immunologischen Kompatibilität des Spenders mit den beiden Patienten soll an dieser Stelle abgesehen werden.

²⁰ Die Signifikanz dieses Mittelwertunterschieds wurde anhand eines T-Tests für unabhängige Stichproben geprüft und bestätigt.

²¹ Diese Mittelwerte wurden anhand eines T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen und als signifikant unterschiedlich eingeschätzt.

Abbildung 20: Vergleich der Absolutwerte der Differenzen der Überlebenszeit (simuliert - real, Plot der Häufigkeiten)



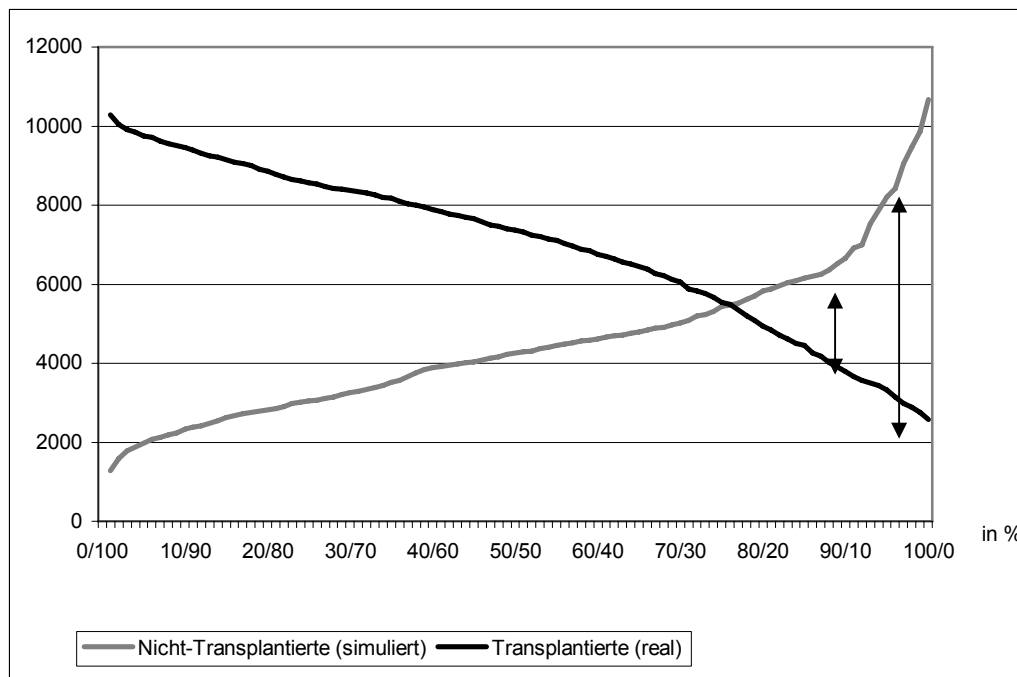
Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Um die Absolutwerte der Differenzen in der Überlebenszeit und deren Häufigkeiten genauer betrachten zu können, wurden die Patienten getrennt nach dem Transplantationsstatus in eine Rangfolge gebracht. Obige Abbildung veranschaulicht nun, inwiefern sich die Absolutwerte der Differenzen zwischen Nicht-Transplantierten und Transplantierten unterscheiden.

Zu beachten ist jedoch hierbei, dass durch die unterschiedlichen Fallzahlen von Nicht-Transplantierten und Transplantierten ein direkter graphischer Vergleich nicht möglich ist. Dazu wurde der Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt, der anstelle der Originalmesswerte die Rangwerte der Daten vergleicht. Anhand des Wilcoxon-Rangsummentests kann belegt werden, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Transplantierten und den Nicht-Transplantierten hinsichtlich der Differenzen zwischen realer und simulierter Überlebenszeit seit ESRD-Beginn insofern gibt, dass die Transplantierten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, einen signifikant größeren Verlust an Überlebenszeit erlitten hätten als die Nicht-Transplantierten durch den Erhalt eines Organs dazu gewonnen hätten ($p < .001$). Allerdings ist anhand dieser

Graphik auch ersichtlich, dass die Nicht-Transplantierten und die Transplantierten teilweise die gleichen Absolutwerte der Differenzen in der Überlebenszeit aufweisen. Dies deutet trotz der signifikanten Unterschiede auf eine gewisse Fehlallokation hin.

Abbildung 21: Perzentilwerte der Überlebenszeit der Nicht-Transplantierten bei Erhalt eines Transplantats und der real Transplantierten



Die Pfeile weisen auf die Fehlallokation hin.

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Um das mögliche Ausmaß der Fehlallokation zu bestimmen, werden die Perzentilwerte der Überlebenszeit getrennt nach dem Transplantationsstatus gebildet. Dann werden die unteren Perzentile der real Transplantierten mit dem oberen Perzentilen der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, verglichen.

Es läge dann eine Fehlallokation in z.B. 10% der Fälle vor, wenn der 90. Perzentilwert der nicht-transplantierten Patienten im Falle einer Transplantation größer wäre als der 10. Perzentilwert der real Transplantierten, da dann 10% der Nicht-Transplantierten durch eine Transplantation einen größeren Gewinn an Überlebenszeit erzielt hätten als die real Transplantierten.

Anhand dieser Abbildung kann man erkennen, dass sich die beiden Kurven der Überlebenszeit im 77. Perzentil der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, bzw. im 24. Perzentil der real Transplantierten schneiden.

Dies bedeutet, dass in 24% der Fälle ein größerer Gewinn an Überlebenszeit hätte erzielt werden können, wenn anstelle dieser real Transplantierten mit den 24 kleinsten Perzentilwerten die Nicht-Transplantierten, die im Falle einer Transplantation die 24 größten Perzentilwerten an Überlebenszeit aufweisen, ein Spenderorgan erhalten hätten.

5.4 Reale und simulierte DALYs

In der nachfolgenden Tabelle werden der Mittelwert, der Median, das Minimum und das Maximum der realen und simulierten DALYs nach Transplantationsstatus dargestellt. Hierbei soll noch einmal daran erinnert werden, dass DALYs die Krankheitslast widerspiegeln und somit prinzipiell etwas negatives sind, die minimiert werden sollten.

Des Weiteren soll angemerkt werden, dass es zu negativen DALYs kommen kann. Dies hat seine Ursache in der Berechnung der DALYs, bei der unter anderem ein Referenzalter von 80 Jahren für die Männer und 82,5 Jahren für die Frauen angenommen wird. Verstirbt oder erkrankt ein ESRD-Patient erst in einem Alter, das über dem entsprechenden Referenzalter liegt, resultieren daraus negative DALYs.

Um zu überprüfen, ob eine Fehlallokation vorliegt, werden wieder die Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, mit den real Transplantierten verglichen.

Abbildung 22: Reale und simulierte DALYs der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten

	Nicht-Transplantierte		Transplantierte	
Reale DALYs	Mittelwert	12.57	Mittelwert	7.29
	Median	10.57	Median	3.04
	Min	-0.63	Min.	0.30
	Max	35.02	Max.	33.74
Simulierte DALYs	Mittelwert	10.27	Mittelwert	10.05
	Median	9.22	Median	6.85
	Min	-0.91	Min.	0.69
	Max	32.58	Max.	37.01
Differenz zwischen realen und simulierten DALYs	Mittelwert	2.29	Mittelwert	-2.76
	Median	2.24	Median	-2.76
	Min	0.28	Min.	-0.36
	Max	4.94	Max.	-5.26

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Stellt man nun den Mittelwert der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, dem Mittelwert der real Transplantierten gegenüber, so müsste – wenn eine Fehlallokation vorläge – der Mittelwert der real Transplantierten einen größeren Wert²² annehmen als der der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Organ erhalten hätten. Genau das Gegenteil ist jedoch der Fall. Der DALY-Mittelwert der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten (=10.27), ist zwar kleiner im Vergleich zu dem DALY-Mittelwert der real Nicht-Transplantierten (=12.57), so dass durch die Zuteilung von Spenderorganen DALYs hätten verhindert werden können. Dennoch ist dieser DALY-Mittelwert der Nicht-Transplantierten, wenn sie eine Spenderniere zugeteilt bekommen hätten (=10.27), deutlich größer als der DALY-Mittelwert der real Transplantierten (=7.29), was als Indiz für eine optimale Allokation angesehen werden kann.

Um die Signifikanz dieser Mittelwertunterschiede zu überprüfen, wurde erneut auf den T-Test für unabhängige Stichproben zurückgegriffen. Anhand des T-Tests konnte ein signifikanter Unterschied in den DALY-Mittelwerten belegt werden ($p < .0001$), der besagt, dass die DALYs durch die tatsächliche Allokation der Nieren-Transplantate minimiert wurden, was für eine optimale Allokation spricht. Allerdings scheint es in einem Fall bzw. in einigen wenigen Einzelfällen

²² Da DALYs -im Gegensatz zur Überlebenszeit- prinzipiell minimiert werden sollen, weil DALYs etwas Unerwünschtes sind (vgl. Kap. 3), ist im Falle einer Fehlallokation der DALY-Mittelwert der real Transplantierten größer als der der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten. Dies würde in diesem Beispiel bedeuten, dass mehr DALYs hätten verhindert werden können, wenn die Nicht-Transplantierten (bzw. ein Großteil von ihnen) ein Spenderorgan erhalten hätten.

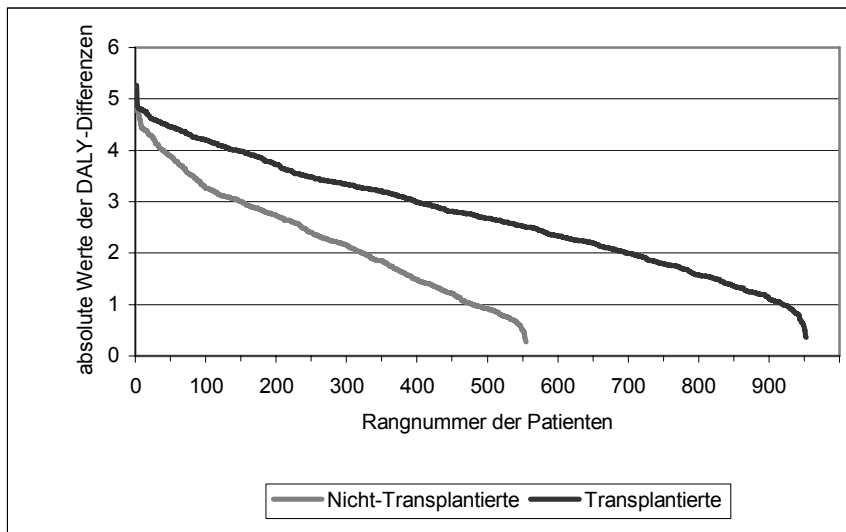
eine Fehlallokation zu geben. Dies kann man daran erkennen, dass das Maximum der simulierten DALYs der Nicht-Transplantierten (= 32.58) etwas kleiner ist als das Maximum der realen DALYs der Transplantierten (= 33.74) und somit in diesem Fall durch eine Umverteilung des Organs ein DALY hätte verhindert werden können. Allerdings wird es sich dabei nur um Einzelfälle handeln, da hinsichtlich der Mittelwerte keine Fehlallokation vorzuliegen scheint.

Dieses Resultat wird durch den Vergleich der Mittelwerte der Differenz zwischen realen und simulierten DALYs ergänzt. Im Durchschnitt hätten in der Gruppe der Nicht-Transplantierten durch eine Transplantation 2.29 DALYs verhindert werden können. In der Gruppe der Transplantierten konnten jedoch 2.76 und somit mehr DALYs dadurch verhindert werden, dass diese Patienten ein Organ zugeteilt bekamen ($p < .0001$). Erneut konnte die Signifikanz dieses Mittelwertunterschieds anhand des T-Tests für unabhängige Stichproben verifiziert werden.

Selbst hinsichtlich des Minimums und des Maximums, d.h. in Einzelfällen, konnte bezüglich der Differenz zwischen realen und simulierten DALYs keine Fehlallokation festgestellt werden, da die Werte der Transplantierten größer sind als die der Nicht-Transplantierten. Dies bedeutet, dass durch die tatsächliche Allokation der Nieren-Transplantate ein Maximum an DALYs verhindert werden konnte.

Auch hinsichtlich der DALYs wurden zu einem genaueren Vergleich der Absolutwerte der DALY-Differenzen die Patienten getrennt nach dem Transplantationsstatus in eine Rangfolge gebracht. Abbildung 23 verdeutlicht nun die bestehenden Unterschiede in den Absolutwerten der Differenzen zwischen realen und simulierten DALYs der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten. Anhand eines Wilcoxon-Rangsummentests werden die Absolutwerte der Differenzen zwischen realen und simulierten DALYs auf signifikante Unterschiede hin überprüft, da eine rein graphische Gegenüberstellung aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten nicht möglich ist.

Abbildung 23: Vergleich der Absolutwerte der Differenzen der DALYs (real - simuliert, Plot der Häufigkeiten)



Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

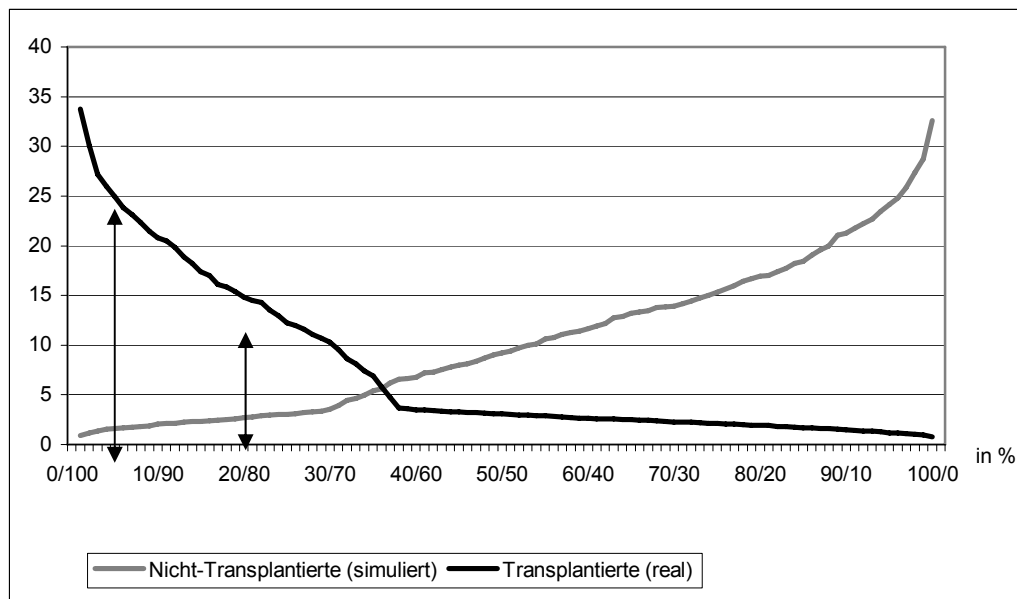
Der Wilcoxon-Rangsummentest bestätigt die Signifikanz der Unterschiede von Nicht-Transplantierten und Transplantierten in den Absolutwerten der DALY-Differenzen.

Die Differenzen zwischen realen und simulierten DALYs sind bei den Transplantierten signifikant stärker ausgeprägt als bei den Nicht-Transplantierten. Folglich wäre der Zuwachs an DALYs bei den Transplantierten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, größer als die Verhinderung der DALYs bei den Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten ($p < .0001$). Allerdings zeigt diese Graphik auch, dass die Differenzen zwischen realen und simulierten DALYs der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten teilweise betragsmäßig die gleiche Höhe aufweisen. Dies deutet trotz der signifikanten Unterschiede auf ein bestimmtes Maß an Fehlallokation hin.

Um das mögliche Ausmaß der Fehlallokation zu bestimmen, werden die Perzentilwerte der DALYs getrennt nach dem Transplantationsstatus gebildet. Dann werden die oberen Perzentile der real Transplantierten mit den unteren Perzentilen der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Spenderorgan erhalten

hätten, verglichen²³. Es läge dann eine Fehlallokation in z.B. 10% der Fälle vor, wenn der 10. Perzentilwert der nicht-transplantierten Patienten im Falle einer Transplantation kleiner wäre als der 90. Perzentilwert der real Transplantierten. Bei 10% der Nicht-Transplantierten hätten dann durch eine Transplantation mehr DALYs verhindert werden können als bei 10% der real Transplantierten.

Abbildung 24: Perzentilwerte der DALYs der Nicht-Transplantierten bei Erhalt eines Transplantats und der real Transplantierten



Die Pfeile weisen auf die Fehlallokation hin.

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Anhand dieser Abbildung der jeweiligen Perzentile kann man erkennen, dass sich die beiden Kurven der DALYs im 36. Perzentil der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, bzw. im 65. Perzentil der real Transplantierten schneiden. Dies bedeutet, dass in 36% der Fälle mehr DALYs hätten verhindert werden können, wenn anstelle der real Transplantierten mit den 36 höchsten Perzentilwerten die Nicht-Transplantierten, die im Falle einer Transplantation die 36 niedrigsten Perzentilwerten an Überlebenszeit aufweisen, ein Spenderorgan erhalten hätten.

²³ Hinsichtlich der DALYs müssen die oberen Perzentile der real Transplantierten, d.h. diejenigen, die trotz Transplantation die größte Anzahl an DALYs aufweisen (=die am schlechtesten geeigneten Empfänger), mit den unteren Perzentilen der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, d.h. diejenigen, die nach Erhalt eines Spenderorgans die geringste Anzahl an DALYs aufweisen (=die am besten geeigneten Nicht-Empfänger), verglichen werden.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zunächst wurde anhand einer bivariaten Analyse beschrieben, inwiefern sich der Transplantationsstatus der ESRD-Patienten nach bestimmten soziodemographischen Variablen unterscheidet. Signifikante Zusammenhänge konnten zwischen Geschlecht, Inzidenzalter, Ethnizität, Bildung, Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn und Haushaltseinkommen einerseits und dem Transplantationsstatus andererseits anhand eines Chi^2 -Test belegt werden. Da es sich hierbei nicht um eine multivariate Auswertung handelt und daher der Einfluss von Drittvariablen auf den Transplantationsstatus nicht kontrolliert werden konnte, müssen diese Ergebnisse trotz der Signifikanz mit großer Vorsicht interpretiert werden.

Des Weiteren konnte der starke Zusammenhang zwischen Transplantationsstatus und Überlebensstatus demonstriert werden. Wie bereits in der Literatur vielfach berichtet wurde, ist die Mortalität der dialysepflichtigen Nicht-Empfänger signifikant höher als die der Transplantat-Empfänger.

Außerdem wurden mit einer multivariaten Cox-Regression soziodemographische Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation untersucht. Dabei wurden in einem ersten Gesamtmodell keine medizinisch und immunologisch relevanten Variablen, in einem zweiten Gesamtmodell medizinisch und immunologisch relevante Faktoren (ohne PRA) und in einem dritten Gesamtmodell medizinisch und immunologisch relevanter Einflussfaktoren (inkl. PRA) analysiert.

Durch den Vergleich dieser drei Gesamtmodelle konnte belegt werden, dass auch unter Kontrolle der medizinischer und immunologischer Variablen (inkl. PRA) soziale Differenzierungen im Erhalt eines Spenderorgans hinsichtlich des Inzidenzalters, der Ethnizität und der Bildung des Patienten existieren:

- (1) Mit zunehmenden Inzidenzalter nimmt die Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Transplantats ab,
- (2) schwarze Patienten und vor allem Natives haben eine signifikant geringere Transplantationswahrscheinlichkeit als weiße ESRD-Patienten und
- (3) Patienten mit weniger als zwölf Bildungsjahren haben eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, als Patienten mit mindestens einem High School Abschluss.

Allerdings konnte unter Kontrolle medizinisch-immunologisch relevanter Variablen (inkl. PRA) die in der Literatur bereits so häufig nachgewiesene geschlechtsspezifische Ungleichheit in der Transplantationschance nicht mehr bestätigt werden. Dieser Geschlechtseffekt ist in dem Gesamtmodell unter Kontrolle medizinisch-immunologisch relevanter Variablen (ohne PRA) noch in der vielfach bestätigten Weise vorhanden und verschwindet mit der zusätzlichen Kontrolle der Panel Reactive Antibodies.

Hinsichtlich des Vergleichs der realen und simulierten Überlebenszeit der Nicht-Empfänger und der Empfänger seit ESRD-Beginn kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Transplantierten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, durchschnittlich einen signifikant größeren Verlust an Überlebenszeit erlitten hätten als die Nicht-Transplantierten durch eine Transplantation hinzugewonnen hätten. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass in 24% der Fälle in Hinblick auf die Maximierung der Überlebenszeit eine Fehlallokation vorliegt.

In Bezug auf die realen und simulierten DALYs der Nicht-Transplantierten und der Transplantierten lässt sich zusammenfassend sagen, dass durch die erfolgten Transplantationen der Nieren-Empfänger im Durchschnitt signifikant mehr DALYs verhindert werden konnten als wenn die Nicht-Transplantierten Spenderorgane erhalten hätten. Doch auch hinsichtlich der DALYs ist es so, dass Fehlallokationen festgestellt werden konnten, nämlich in 36% der Fälle.

6 Diskussion der Ergebnisse und Schlußbemerkung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung, ob die Allokation der Nieren-Transplantate in den USA optimal im Sinne der Maximierung der Überlebenszeit und der Minimierung der DALYs ist. Die Allokation von Spendernieren ist dann optimal, wenn bei einer gegebenen Anzahl an Nieren-Transplantaten und Empfängern keine einzige Niere anders zugeteilt werden könnte, ohne die Summe der durch die Transplantation gewonnenen Lebensjahre in der Population potentieller Empfänger zu verringern.

Analog dazu ist eine Allokation optimal, die die DALYs minimiert

6.1 Gleiche Transplantationschancen für alle Patienten?

Zunächst wurde überprüft, ob es hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Transplantats soziale Differenzierungen gibt, wie dies bereits in zahlreichen Untersuchungen belegt wurde (vgl. Kap. 2). Zu betonen ist nochmals, dass nur die Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden, die bereits in eine Warteliste aufgenommen wurden, d.h. als medizinisch geeignet für eine Transplantation beurteilt wurden und auch Interesse an dem Erhalt eines Spenderorgans hatten. Dies ist daher wichtig, da es auch bereits (oder auch gerade) bei der Aufnahme in die Warteliste zu sozialen Benachteiligungen kommt und auch Patienten selbst teilweise eine Transplantation ablehnen (vgl. Kap. 2.1). Es wäre zwar spannend gewesen, auch zu untersuchen, inwiefern unter den Patienten, die nicht auf die Warteliste gekommen sind, Patienten gewesen wären, die hinsichtlich der Überlebenszeit und der DALYs mehr durch eine Transplantation profitiert hätten als die realen Empfänger. Da jedoch imUSRDS keine Daten dazu vorliegen, was der Grund für die Nicht-Aufnahme in die Warteliste war bzw. ob die Nicht-Aufnahme durch die Patienten-Einstellung oder durch das Urteil der behandelnden Ärzte begründet war, wurde eine solche Analyse nicht durchgeführt.

Der Vorteil der verwendeten USRDS-Daten ist darin zu sehen, dass neben einer Vielzahl an Komorbiditäten auch immunologisch relevante Informationen über die ESRD-Patienten vorliegen und diese in den Analysen berücksichtigt

werden konnten und wurden. In einigen Studien wurde bereits darauf hingewiesen, dass immunologische Faktoren, wie z.B. Blutgruppe, HLA und Panel Reactive Antibodies, eine wichtige Rolle hinsichtlich des Erhalts einer Spenderniere und damit auch hinsichtlich sozialer Differenzierungen zu spielen scheinen (Bloembergen, Mauger et al., 1997: 736; Schaubel, Stewart et al., 2000: 2353).

In Übereinstimmung mit vorliegenden Studien konnten auch unter Kontrolle medizinisch relevanter Faktoren Ungleichheiten in der Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Spenderorgans in Bezug auf das Inzidenzalter, der Ethnizität und der Bildung des Patienten bestätigt werden. Dies ist besonders interessant in Bezug auf das Allokationssystem der USA, welches so funktioniert, dass per Computer für ein zu verteilendes Spenderorgan nach festgelegten Kriterien aus dem Gesamtpool aller Wartelisten-Patienten geeignete Empfänger identifiziert und nach Eignung für dieses Organ in eine Rangfolge gebracht werden (vgl. Kap. 1.1.5.2). Somit dürften subjektive Bewertungen durch z.B. Ärzte oder medizinisches Personal, wenn die Patienten bereits in die Warteliste aufgenommen wurden, nicht ausschlaggebend sein und es infolgedessen keine soziale Benachteiligungen geben.

Dass mit zunehmendem Inzidenzalter die Wahrscheinlichkeit des Erhalts eines Transplantats abnimmt, erscheint zunächst als leicht nachvollziehbares Ergebnis. Mit zunehmendem Alter nehmen ebenfalls die Komorbiditäten zu und diese gesundheitlichen Beeinträchtigungen könnten der Grund dafür sein, dass ältere ESRD-Patienten eine geringere Transplantationswahrscheinlichkeit haben.

Die gefundenen Differenzierungen hinsichtlich des Alters bei Inzidenz können jedoch nicht mit einer altersbedingten, erhöhten Komorbidität erklärt werden, da der Einfluss zahlreicher Komorbiditäten in den Analysen kontrolliert wurde. Außerdem ist nochmals zu betonen, dass alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten gewisse gesundheitliche Voraussetzungen erfüllen (müssen), da diese ja bereits als medizinisch für eine Transplantation geeignet beurteilt und in die Warteliste aufgenommen wurden. Es handelt sich somit um eine Benachteiligung älterer ESRD-Patienten, die medizinisch nicht zu begründen ist.

In Studien, die den Zugang ethnischer Minderheiten zu Nieren-Transplantationen untersucht haben, wird häufig vermutet, dass die verlängerten Wartezeiten von nicht-weißen Patienten durch ethnisch bedingte immunologischen Faktoren beeinflusst werden (Alexander & Sehgal, 1998: 1151; Epstein, Ayanian et al., 2000: 1542; Gadegbeku, Freeman et al., 2002: 49S; Yeates, Schaubel et al., 2004: 1088). Überprüft und widerlegt wurden diese Vermutungen jedoch erst in wenigen Studien, da diese immunologischen Angaben über die Patienten nicht immer oder teilweise nur lückenhaft vorlagen (Kjellstrand, 1988: 1307; Sanfilippo, Vaughn et al., 1992: 249; Wolfe, Ashby et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit konnte in Übereinstimmung mit den Studien von Kjellstrand (1988), Sanfilippo et al. (1992) und Wolfe et al. (2000) herausgefunden werden, dass immunologische oder medizinische Faktoren nicht ursächlich für die geringere Transplantationswahrscheinlichkeit Schwarzer und Natives im Vergleich zu weißen ESRD-Patienten waren, da diese Einflussfaktoren in den Analysen kontrolliert wurden. Die signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des Erhalts einer Spenderniere der schwarzen und nativen ESRD-Patienten kann somit nicht mit medizinischen und immunologischen Eigenschaften begründet werden.

Sanfilippo et al. (1992: 250) fanden hinsichtlich der längeren Wartezeiten von schwarzen ESRD-Patienten heraus, dass Schwarze im Vergleich zu weißen Patienten signifikant häufiger nicht für eine Transplantation zur Verfügung standen, wenn ein geeignetes Spenderorgan identifiziert wurde. Gründe hierfür waren in gut der Hälfte der Fälle das Vorliegen einer akuten Krankheit und / oder der medizinische Status. In den anderen Fällen lag es zu gleichen Teilen daran, dass zum einen die Patienten unerwarteterweise doch eine Transplantation ablehnten und zum anderen, dass die Patienten nicht erreicht werden konnten, als ihnen die Spenderniere angeboten werden sollte.

Als Dimension des sozioökonomischen Status wurde in der vorliegenden Untersuchung einerseits die Bildung des Patienten als Prädiktor der Transplantationswahrscheinlichkeit herangezogen. Ein Vergleich der Ergebnisse mit vorherigen Untersuchungen ist nicht möglich, da der Einfluss der Bildung des Patienten auf die Transplantationswahrscheinlichkeit bislang noch nicht untersucht wurde. Ergebnis der vorliegenden Analyse ist, dass die

Transplantationswahrscheinlichkeit der Patienten mit High School Abschluss oder College-Abschluss signifikant höher ist als die der Patienten, die weniger als zwölf Bildungsjahre aufweisen. Zu Beachtenswert ist hier, dass der Einfluss der Komorbiditäten bereits kontrolliert wurde.

Andererseits wurde in der vorliegenden Untersuchung als weitere Dimension des sozioökonomischen Status das mediane Haushaltseinkommen, welches den Patienten über deren ZIP-Code zugewiesen wurde, verwendet. In früheren U.S.-Studien wurde bereits das mediane Haushaltseinkommen, welches auch in anderen Untersuchungen den Patienten über deren ZIP-Code zugewiesen wurde, als Einflussfaktor der Transplantationswahrscheinlichkeit untersucht (Alexander & Sehgal, 1998; Gaylin, Held et al., 1993). Diese Untersuchungen konnten belegen, dass Patienten, die in Gebieten mit niedrigerem medianen Haushaltseinkommen wohnen und somit höchstwahrscheinlich selbst nur über ein niedriges Haushaltseinkommen verfügen, eine geringere Transplantationschance haben als Patienten, die in Gebieten mit höherem medianen Haushaltseinkommen wohnen. Sie fanden heraus, dass mit steigendem medianen Haushaltseinkommen die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation stetig zunimmt. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine Übereinstimmung mit früheren Studien gefunden werden, da hier das mediane Haushaltseinkommen keinen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, ausübt. Dass das mediane Haushaltseinkommen keinen signifikanten Prädiktor der Transplantationswahrscheinlichkeit ist, kann allerdings nicht damit begründet werden, dass Einflüsse der Komorbiditäten kontrolliert wurden, da das Einkommen bereits im Einzelmodell, d.h. ohne Kontrolle der medizinisch relevanter Faktoren, die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation nicht beeinflusst.

Des Weiteren wurde der Beschäftigungsstatus vor Krankheitsbeginn als weitere sozioökonomische Dimension untersucht. Wie bereits die Bildung wurde auch der Beschäftigungsstatus des Patienten vor der Erkrankung an ESRD m. E. noch nicht als Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, untersucht. Allerdings stellte sich der Beschäftigungsstatus vor ESRD-Beginn nicht als Einflussfaktor der Wahrscheinlichkeit, ein Spenderorgan zu erhalten, heraus.

In zahlreichen Untersuchungen wurde belegt, dass Frauen auch unter Berücksichtigung von Komorbiditäten eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, ein Transplantat zu erhalten, als Männer (Alexander & Sehgal, 1998; Bloembergen, Mauger et al., 1997; Gaylin, Held et al., 1993; Schaubel, Stewart et al., 2000). Bloembergen et al. (1997) weisen in der Diskussion ihrer Ergebnisse darauf hin, dass auf Lymphozyten toxisch wirkende Antikörper als mögliche Ursache für den Geschlechtsunterschied untersucht werden müssten. Schaubel et al. (2000) nannten in ihrer Arbeit konkret die PRA als potentieller Verursacher des Geschlechtsunterschied, da Frauen häufiger als Männer PRA aufweisen und deren Sensibilisierungs-Level höher ist. Kjellstrand (1988) kontrollierte in seiner Analyse zusätzlich zu Komorbiditäten die HLA. Dennoch blieb der signifikante Geschlechtseffekt bestehen. In der Studie von Wolfe et al. (2000) wurden neben den Komorbiditäten auch immunologische Variablen wie HLA, und Blutgruppe, aber noch zusätzlich Panel Reactive Antibodies kontrolliert. Unter Kontrolle der PRA verschwand der zuvor noch signifikante Geschlechtseffekt (Wolfe, Ashby et al., 2000: 1029).

In Übereinstimmung mit der Studie von Wolfe et al. (2000) verschwindet der zunächst auch in der vorliegenden Arbeit gefundene hoch signifikante geschlechtsspezifische Effekt dann, wenn zusätzlich zu anderen medizinisch und immunologisch relevanten Variablen die Panel Reactive Antibodies kontrolliert werden. Dies bedeutet, dass es keine soziale Benachteiligung von Frauen in Bezug auf den Erhalt eines Spenderorgans gibt. Die längere Wartezeit der Frauen bis zum Erhalt einer geeigneten Niere wird allein durch die höhere Anzahl an PRA verursacht²⁴. Eine erhöhte Anzahl an PRA wird durch Kontakt mit menschlichem Gewebe, z.B. durch Bluttransfusion, Organtransplantation und Schwangerschaft, erzeugt (University of Maryland Medical Center, 2005). Der Unterschied zwischen Frauen und Männern in der Anzahl der PRA dürfte in erster Linie aus den vorherigen Schwangerschaften der weiblichen ESRD-Patienten resultieren. Interessant wäre es daher gewesen, die Anzahl der Schwangerschaften der Frauen in die Analysen mit einzubeziehen, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken. Leider liegen in den vorhandenen USRDS-Daten diese Informationen nicht vor.

6.2 Ist die Allokation der Nieren-Transplantate optimal?

Neben der Identifizierung medizinisch nicht begründbarer Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, ein Transplantat zu erhalten, ist es das Anliegen dieser Arbeit, zu überprüfen, ob die Allokation der Nieren-Transplantate in den USA optimal im Sinne der Maximierung der Überlebenszeit und Minimierung der DALYs ist.

Diese Schätzungen der Überlebenszeit bzw. der DALYs der Nicht-Transplantierten, wenn sie ein Transplantat erhalten hätten, und der Transplantierten, wenn sie kein Organ erhalten hätten, wurden in dieser Form in der vorliegenden Arbeit erstmalig durchgeführt.

Die Transplantierten hätten, wenn sie kein Transplantat erhalten hätten, durchschnittlich einen signifikant größeren Verlust an Überlebenszeit erlitten als die Nicht-Transplantierten durch eine Transplantation hinzugewonnen hätten. Folglich ist im Durchschnitt die Allokation der Nieren-Transplantate optimal.

Vergleicht man jedoch die Transplantierten, die die geringste Überlebenszeit haben (=am schlechtesten geeignete Empfänger), mit den Nicht-Transplantierten, die die größte Überlebenszeit haben, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten (=am besten geeignete Nicht-Empfänger), so kann man feststellen, dass eine Fehlallokation in 24% der Fälle vorliegt. D.h., dass in 24% der Fälle durch eine Umverteilung der Spendernieren die Überlebenszeit hätte maximiert werden können.

Ein ähnliches Bild zeichnet sich hinsichtlich der DALYs ab. Die gegebene Allokation in den USA ist im Durchschnitt optimal, da die Empfänger, wenn sie kein Organ erhalten hätten, durchschnittlich eine größere Anzahl an DALYs erlitten hätten als die realen Nicht-Empfänger. Demnach konnten mit der vorliegenden Organzuteilung die DALYs minimiert werden.

Um zu überprüfen, ob nicht doch in Einzelfällen hinsichtlich des Ziels, die DALYs zu minimieren, eine teilweise Umverteilung der Spenderorgane sinnvoll gewesen wäre, wurde analog der Vorgehensweise zur Identifizierung der

²⁴ Deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der PRA sind auch in der vorliegenden Arbeit feststellbar. Die PRA der Frauen (Mittelwert=34.15 / Median=14) sind wesentlich höher als die der Männer (Mittelwert=14.30 / Median=3).

fallbezogenen Fehlallokation bezüglich der Überlebenszeit vorgegangen. Durch den Vergleich der realen Transplantierten, die die größte Anzahl an DALYs aufweisen (=am schlechtesten geeignete Empfänger), mit den Nicht-Transplantierten, die, wenn sie ein Spenderorgan erhalten hätten, die geringste Anzahl an DALYs aufzeigen (=am besten geeignete Nicht-Empfänger), konnte eine Fehlallokation in 36% der Fälle ausgemacht werden. Auch wenn durchschnittlich die Spendernieren optimal zugeteilt wurden, hätten in 36 % der Fälle die DALYs durch eine Umverteilung der Transplantate weiter minimiert werden können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die gegebene Allokation der Nieren-Transplantate in den USA hinsichtlich der Maximierung der Überlebenszeit und der Minimierung der DALYs durchschnittlich optimal ist. Allerdings konnte eine fallbezogene Fehlallokation nachgewiesen werden, die sich in den DALYs noch deutlicher widerspiegelt als in der Überlebenszeit.

Dass zur Überprüfung der Optimalität der Allokation nicht nur die Überlebenszeit als Kriterium, sondern auch das DALY-Konzept herangezogen wurde, ist daher von Relevanz, da die DALYs geschlechtsspezifisch differenziert und nach Beeinträchtigung und Alter gewichtet berechnet werden (vgl. Kap. 3). Dies bedeutet im konkreten Fall der Allokation, dass mehr DALYs verhindert werden können, wenn z.B. eine 50-jährige Frau anstelle eines 50-jährigen Mannes ein Transplantat erhält, weil die Lebenserwartung von Frauen etwas höher ist als die der Männer und diese Frau daher eine größere Zeit in der durch die Transplantation verringerte Beeinträchtigung erleben wird. Andererseits bedeutet dies gleichzeitig, dass durch die Altersgewichtungsfunktion die Beeinträchtigung eines jungen Menschen stärker wiegt als die eines alten Menschen. Durch die Vergabe der Transplantate an jüngere Patienten können mehr DALYs verhindert werden als durch die Vergabe an ältere Patienten.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die fallbezogene Fehlallokation beim Vergleich der DALYs deutlich stärker ausfällt als beim Vergleich der Überlebenszeiten. Vermutlich führt gerade die geringere Wahrscheinlichkeit der Frauen, ein Spenderorgan zu erhalten, auch wenn diese immunologisch begründet ist, zu diesem DALY-bezogenen Anstieg der Fehlallokation, da ja *ceteris paribus* die Frauen wegen der durchschnittlich höheren

Lebenserwartung eher ein Transplantat erhalten sollten als die Männer. Die längeren Wartezeiten der Patienten mit höheren Inzidenzalter dürften sich jedoch kaum in dem Ausmaß der Fehlallokation nach DALYs niederschlagen, da durch die Altersgewichtungsfunktion des DALY-Konzeptes ja gerade suggeriert wird, dass eine Zuteilung an jüngere Patienten aus ökonomischen Gesichtspunkten effizienter ist.

Das DALY-Konzept ist folglich besonders gut dazu geeignet, hinsichtlich der Optimalität der Allokation von Nieren-Transplantaten geschlechtsspezifische Ungleichheiten widerzuspiegeln. Ungleichheiten, die sich auf das Erkrankungsalter der Patienten beziehen, werden durch das DALY-Konzept jedoch weniger stark hervorgehoben und eher sogar verdeckt, da einem höheren Inzidenzalter durch die Altersgewichtungsfunktion ein geringeres Gewicht beigemessen wird.

6.3 Schlußbemerkungen

Wie passen diese Ergebnisse zusammen, nämlich dass es einerseits medizinisch und immunologisch nicht begründbare Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit der Transplantation hinsichtlich des Inzidenzalters, der Ethnizität und der Bildung des Patienten gibt, und dass andererseits die vorliegende Allokation der Nieren-Transplantate in den USA hinsichtlich der Maximierung der Überlebenszeit und Minimierung der DALYs durchschnittlich optimal ist (auch wenn es fallbezogene Fehlallokationen gibt)?

Beachtenswert ist hinsichtlich der Qualität und Verallgemeinerbarkeit der hier untersuchten Daten, dass die ESRD-Patienten per Zufallsstichprobe aus allen Patienten der USA ausgewählt und rekrutiert wurden, was nur dadurch möglich gewesen ist, da in den USA alle ESRD-Patienten über ein spezielles staatliches Versicherungsprogramm bei Medicare versichert sind (vgl. Kap. 4.1.1.3). Dies bedeutet, dass die untersuchte ESRD-Patientengruppe repräsentativ für die Gesamtheit der ESRD-Patienten ist und somit die Ergebnisse auf diese Gesamtheit verallgemeinert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit können zum einen soziodemographische Differenzierungen in der Transplantationswahrscheinlichkeit belegt werden,

obwohl zum anderen die Spenderorgane hinsichtlich der Maximierung der Überlebenszeit und der Minimierung der DALYs durchschnittlich optimal verteilt sind. Dieser Sachverhalt deutet darauf hin, dass diejenigen mit geringerer Transplantationswahrscheinlichkeit auch tatsächlich diejenigen sind, die selbst mit einer Spenderniere durchschnittlich eine geringere Überlebenszeit aufweisen und somit von dem Erhalt einer Niere weniger profitieren als diejenigen mit höherer Transplantationswahrscheinlichkeit. In Hinblick auf die Maximierung der Überlebenszeit wäre diese soziodemographische Benachteiligung sogar gerechtfertigt.

Allerdings muss man sich vor Augen halten, dass die benachteiligten Patientengruppen, nämlich die Nicht-Weißen und die niedriger Gebildeten, bereits in der Gesamtbevölkerung der USA eine im Vergleich zu Weißen und höher Gebildeten einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und eine damit verbundene geringere Lebenserwartung haben (U.S. Renal Data System, 2005: 125).

Dies könnte erstens der Grund dafür sein, dass trotz soziodemographischer Benachteiligung die Allokation durchschnittlich in Bezug auf die Überlebenszeit optimal ist.

Zweitens erhöht ein schlechterer allgemeiner Gesundheitszustand die Wahrscheinlichkeit, dass eine angebotene Spenderniere wegen akuter gesundheitlicher Probleme abgelehnt werden muss, da die Durchführung einer Transplantation einen stabilen Gesundheitszustand erfordert und schon bei einem grippalen Infekt nicht zu verantworten ist. Durch die Ablehnung eines angebotenen Organs verlängert sich deren Wartezeit. Wird in den Analysen nicht berücksichtigt, wie oft den Patienten bereits ein geeignetes Spenderorgan angeboten wurde, wird sich weiterhin diese Tatsache ohne Berücksichtigung fälschlicherweise als soziale Ungleichheit zeigen.

Daher kann man zusammenfassend mutmaßen, dass die belegten soziodemographischen Unterschiede in der Transplantationswahrscheinlichkeit in erster Linie die sozialen Ungleichheiten hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes widerspiegeln.

In dieser Arbeit konnten nur die bereits erwähnten Komorbiditäten berücksichtigt werden. Es wäre aber wünschenswert und aufschlussreich gewesen, zusätzlich noch Informationen darüber zu haben und analysieren zu

können, ob und wie oft den Patienten bereits eine geeignete Spenderniere angeboten wurde und ob es gesundheitliche Gründe für die Ablehnung der Transplantation gab. Nur so könnte man die Vermutung untersuchen, ob die genannten benachteiligten Gruppen tatsächlich seltener ein geeignetes Spenderorgan angeboten bekommen, oder ob sie häufiger eine Transplantation wegen akuter gesundheitlicher Probleme absagen mussten.

7 Literatur

- Aakhus, Svend, Dahl, Ketil & Wideroe, Tor Erik** (2004), 'Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up', *Clinical Transplantation*, 18, 596-604.
- Abbott, Kevin C, Bucci, Jay R, Cruess, David & Taylor, Allen J** (2002), 'Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States', *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 2560-2569.
- Abbott, Kevin C, Duran, Maria, Hypolite, Iman, Ko, Chia W, Jones, Camille A & Agodoa, Lawrence Y C** (2001), 'Hospitalizations for bacterial endocarditis after renal transplantation in the United States', *Journal of Nephrology*, 14, 5, 353-360.
- Abbott, Kevin C, Glanton, Christopher W & Agodoa, Lawrence Y** (2003), 'Body mass index and enrollment on the renal transplant waiting list in the United States', *Journal of Nephrology*, 16, 40-48.
- Abbott, Kevin C, Napier, Malcolm G & Agodoa, Lawrence Y** (2002), 'Hospitalizations for bacterial septicemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list', *Journal of Nephrology*, 15, 3, 248-254.
- Abbott, Kevin C, Oglesby, Robert J & Agodoa, Lawrence Y** (2002), 'Hospitalized avascular necrosis after renal transplantation in the United States', *Kidney International*, 62, 2250-2256.
- Abbott, Kevin C., Glanton, Christopher W., Trespalacios, Fernando C., Oliver, David K., Ortiz, Maria I., Agodoa, Lawrence Y., Cruess, David F. & Kimmel, Paul L.** (2004), 'Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study', *Kidney International*, 65, 597-605.
- Alexander, G Caleb & Sehgal, Ashwini R** (1998), 'Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, woman, and the poor', *JAMA*, 280, 13, 1148-1152.
- Allison, Paul D.** (1995), *Survival analysis using the SAS System: A practical guide*, Cary, NC, SAS Institute Inc.

- Allison, Paul D.** (2000), 'Multiple imputation for missing data: a cautionary tale', *Sociological Methods & Research*, 28, 301-309.
- Alonso, Angel, Oliver, Juan & Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Cronica del Trasplante** (2004), 'Causes of death and mortality risk factors', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 3, iii8-iii10.
- Altmann, Jörn** (1994), *Volkswirtschaftslehre*, Stuttgart, Gustav Fischer.
- Anand, Sudhir & Hanson, Kara** (1997), 'Disability-adjusted life years: a critical review', *Journal of Health Economics*, 16, 685-702.
- Anand, Sudhir & Hanson, Kara** (1998), 'DALYs: efficiency versus equity', *World Development*, 26, 2, 307-310.
- Andrés, Amado, Mazuecos, Auxiliadora & Garcia-Doncel, Ana Garcia** (2004), 'A disproportionately greater body weight of the recipient in regards to the donor causes chronic graft nephropathy. A study of paired kidneys', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 3, iii21-iii25.
- Andrews, Peter A** (2002), 'Recent developments - renal transplantation', *British Medical Journal*, 324, 530-534.
- Avolio, A W, Chirico, A S A, Agnes, S, Sganga, G, Gaspari, R, Frongillo, F, Pepe, G & Castagneto, M** (2004), 'Prediction of 6-month survival after liver transplantation using Cox regression', *Transplantation Proceedings*, 36, 529-532.
- Ayanian, John Z, Cleary, Paul D, Keogh, Joseph H, Noonan, Susan J, David-Kasdan, Jo Ann & Epstein, Arnold M** (2004), 'Physicians' belief about racial differences in referral for renal transplantation', *American Journal of Kidney Diseases*, 43, 2, 350-357.
- Baatenburg de Jong, Robert Jan, Hermans, Jo, Molenaar, Jan, Briaire, Jeroen Johannes & le Cessie, Saska** (2001), 'Prediction of survival in patients with head and neck cancer', *Head & Neck*, 23, 718-724.
- Bambha, Kiran, Kim, W Ray, Kremers, Walter K, Therneau, Terry M, Kamath, Patrick S, Wiesner, Russell, Rosen, Charles B, Thostenson, Jeff, Benson, Joanne T & Dickson, E Rolland** (2004), 'Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements', *American Journal of Transplantation*, 4, 1798-1804.

- Barry, John M** (1999), 'Renal transplantation', *Current Opinion in Urology*, 10, 4, 121-127.
- Basu, Amit, Greenstein, Stuart M, Clemetson, Suzanne, Mallis, Melinda, Kim, Dean, Schechner, Richard, Gerst, Paul & Tellis, Vivian A** (2000), 'Renal transplantation in patients above 60 years of age in the modern era: a single center experience with a review of the literature', *International Urology and Nephrology*, 32, 171-176.
- Becker, Gary S** (1975), *Human capital. A theoretical and empirical analysis*, New York, Columbia University Press.
- Bloembergen, Wendy E, Mauger, Elizabeth A, Wolfe, Robert A & Port, Friedrich K** (1997), 'Association of gender and access to cadaveric renal transplantation', *American Journal of Kidney Diseases*, 30, 6, 733-738.
- Blossfeld, Hans-Peter & Rohwer, Götz** (2002), *Techniques of event history modeling. New approaches to causal analysis. Second Edition*, Mahwah, Lawrence Erlbaum Associates.
- Breyer, Friedrich & Schultheiss, Carlo** (2003), "'Primary" rationing of health services in ageing societies - a normative analysis', *International Journal of Health Care Finance and Economics*, 2, 247-264.
- Breyer, Friedrich & Ulrich, Volker** (2000), 'Gesundheitsausgaben, Alter und medizinischer Fortschritt: Eine Regressionsanalyse', *Jahrbücher für Nationalökonomie und Statistik*, 220, 1, 1-17.
- Briggs, J Douglas** (2001), 'Causes of death after renal transplantation', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16, 1545-1549.
- Brown, Malcolm C** (1994), 'Using Gini-style indices to evaluate the spatial patterns of health practitioners: theoretical considerations and an application based on Alberta Data', *Social Science & Medicine*, 38, 9, 1243-1256.
- Castillo-Salgado, Carlos, Schneider, Cristina, Loyola, Enrique, Mujica, Oscar, Roca, Anne & Yerg, Tom** (2001), 'Measuring health inequalities: Gini coefficient and concentration index', *Epidemiological Bulletin / PAHO*, 22, 1, 3-4.
- Centers for Medicare & Medicaid Services** (2005), '<http://www.cms.hhs.gov>'.
- Cezanne, Wolfgang** (2005), *Allgemeine Volkswirtschaftslehre*, München, Oldenbourg.

- Cheung, Alan H S, Alden, D L & Wheeler, M S** (1998), 'Cultural attitudes of Asian-Americans toward death adversely impact organ donation', *Transplantation Proceedings*, 30, 3609-3610.
- Chugh, K S, Jha, V & Chugh, S** (1999), 'Economics of dialysis and renal transplantation in the developing world', *Transplantation Proceedings*, 31, 3275-3277.
- Collins, Linda M, Schafer, Joseph L & Kam, Chi-Ming** (2001), 'A comparison of inclusive and restrictive strategies in modern missing data procedures', *Psychological Methods*, 6, 4, 330-351.
- Contoyannis, Paul, Jones, Andrew M & Rice, Nigel** (2004), 'Simulation-based inference in dynamic panel probit models: an application to health', *Empirical Economics*, 29, 49-77.
- Cosio, Fernando G, Falkenhain, Michael E, Pesavento, Todd E, Yim, Susan, Alamir, Amir, Henry, Mitchell L & Ferguson, Ronald M** (1999), 'Patient survival after renal transplantation: II. the impact of smoking', *Clinical Transplantation*, 13, 336-341.
- Cox, David Roxbee** (1972), 'Regression models and life-tables', *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34, 2, 187-220.
- Cox, David Roxbee & Oakes, D** (1984), *Analysis of Survival Data. Monographs on Statistics and Applied Probability 21*, Boca Raton, Chapman & Hall / CRC.
- Crippin, Jeffrey S** (2004), 'What's new - what's hot in clinical science: American Transplant Congress 2004', *American Journal of Transplantation*, 4, 1747-1753.
- de Ortúzar, Maria Graciela** (2001), 'Ethics and quality of life of kidney transplant patient', *Transplantation Proceedings*, 33, 1913-1916.
- Der, Geoff & Everitt, Brian S.** (2002), *A handbook of statistical analysis using SAS. Second edition*, Boca Raton, Chapman & Hall / CRC.
- Diekmann, Andreas & Mitter, Peter** (1984), *Methoden zur Analyse von Zeitverläufen*, Stuttgart, Teubner.
- Engelkamp, Paul & Sell, Friedrich L** (2005), *Einführung in die Volkswirtschaftslehre*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer.

- Epstein, Arnold M, Ayanian, John Z, Keogh, Joseph H, Noonan, Susan J, Armistead, Nancy, Cleary, Paul D, Weissman, Joel S, David-Kasdan, Jo Ann, Carlson, Diane, Fuller, Jerry, Marsh, Douglas & Conti, Rena M** (2000), 'Racial disparities in access to renal transplantation. Clinically appropriate or due to underuse or overuse?' *The New England Journal of Medicine*, 343, 21, 1537-1545.
- Esser, Hartmut** (2000a), *Soziologie. Spezielle Grundlagen. Band 3: Soziales Handeln*, Frankfurt/Main, Campus.
- Esser, Hartmut** (2000b), *Soziologie. Spezielle Grundlagen. Band 4: Opportunitäten und Restriktionen*, Frankfurt/Main, Campus.
- Essink-Bot, Marie-Louise & Bonsel, Gouke J** (2002), 'How to derive disability weights', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- Eurotransplant** (2005), 'Informationen für Patienten', www.eurotransplant.nl.
- Fabrizii, Veronika & Hörl, Walter H** (2001), 'Renal transplantation in the elderly', *Current Opinion in Urology*, 11, 159-163.
- Foley, Robert N, Herzog, Charles A & Collins, Allan J** (2002), 'Blood pressure and long-term mortality in the United States hemodialysis patients: USRDS waves 3 and 4 study', *Kidney International*, 62, 1784-1790.
- Frei, U & Schober-Halstenberg, H-J** (2004), *Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2003/2004*, Berlin, QuaSi-Niere.
- Fritsche, Lutz, Hörstrup, Jan, Budde, Klemens, Reinke, Petra, Giessing, Markus, Tullius, Stefan, Loening, Stefan, Neuhaus, Peter, Neumayer, Hans-Hellmut & Frei, Ulrich** (2003), 'Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool', *American Journal of Transplantation*, 3, 1434-1439.
- Gäbel, H** (2003), 'Is there a future for transplantation as we know it today?' *Transplantation Proceedings*, 35, 1245-1247.

- Gadegbeku, Crystal, Freeman, Michele & Agodoa, Lawrence** (2002), 'Racial disparities in renal replacement therapy', *Journal of the National Medical Association*, 94, 8 (suppl), 45S-54S.
- Garg, Pushkal P, Furth, Susan L, Fivush, Barbara A & Powe, Neil R** (2000), 'Impact of gender on access to the renal transplant waiting list for pediatric and adult patients', *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, 958-964.
- Gaston, Robert S, Danovitch, Gabriel M, Adams, Patricia L, Wynn, James J, Merion, Robert M, Deierhoi, Mark H, Metzger, Robert A, Cecka, J Michael, Harmon, William E, Leichtman, Allan B, Spital, Aaron, Blumberg, Emily, Herzog, Charles A, Wolfe, Robert A, Tyan, Dolly B, Roberts, John P, Rohrer, Richard, Port, Friedrich K & Delmonico, Francis L** (2003), 'The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation', *American Journal of Transplantation*, 3, 775-785.
- Gawrich, Stefan** (2002), 'Analyse der Einsatzmöglichkeiten und Validierung des globalen Gesundheitsmaßes 'Disability adjusted life years' (DALY) mit Mikrodaten am Beispiel des United States Renal Data System', *Fakultät für Sozialwissenschaften*, Bochum, Ruhr-Universität Bochum.
- Gaylin, Daniel S, Held, Philip J, Port, Friedrich K, Hunsicker, Lawrence G, Wolfe, Robert A, Kahan, Barry D, Jones, Camille A & Agodoa, Lawrence Y C** (1993), 'The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation', *JAMA*, 269, 5, 603-608.
- Genosko, Joachim** (2004), 'Die Besonderheiten des Gutes Gesundheit und des deutschen Gesundheitswesens', http://www.ku-eichstaett.de/fakultaeten/wwf/lehrstuehle/vwp/lehre/sozialpolitik/hf_section/content/sozialpolitik0405_kap11bis.pdf.
- Goerdt, Ann, Koplan, Jeff P, Robine, Jean-Marie, Thuriaux, Michel C & van Ginneken, Jerome K** (1996), 'Non-fatal health outcomes: concepts, instruments and indicators', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.

- Goldfarb-Rumyantzev, Alex, Hurdle, John F, Scandling, John, Whang, Zhi, Baird, Bradley, Barenbaum, Lev & Cheung, Alfred K** (2005), 'Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20, 167-175.
- Greiner, Wolfgang** (1999), *Ökonomische Evaluationen von Gesundheitsleistungen. Fragestellung, Methoden und Grenzen dargestellt am Beispiel der Transplantationsmedizin*, Baden-Baden, Nomos Verlagsgesellschaft.
- Hartmann, Michael** (2004), 'Grundlagen der Medizinischen Ökonomie', <http://www.med.uni-jena.de/apotheke/vorlesung/vorlesungstext.pdf>.
- Henz, Ursula** (2002), 'Childbirth in east and west German stepfamilies. Estimated probabilities from hazard rate models', *Demographic Research*, 7, 6, 307-342.
- Hinde, Andrew** (1998), *Demographic methods*, London, New York, Sydney, Auckland, Arnold.
- Homedes, Nuria** (1995), 'The Disability-Adjusted Life Year (DALY): definition, measurement and potential use', http://www.worldbank.org/html/extdr/hnp/hddflash/workp/wp_00068.html.
- Hoppe, Jörg-Dietrich & Schreiber, Hans-Ludwig** (2000), 'Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 Transplantationsgesetz', *Deutsches Ärzteblatt*, 97, 7, A-396-411.
- Horton, Nicholas J & Parzen, Michael** (2003), 'A potential for bias when rounding in multiple imputation', *The American Statistician*, 57, 4, 229-232.
- Hougaard, Philip** (2000), *Analysis of multivariate survival data*, New York, Springer.
- Hu, Rey-Heng, Lee, P-H, Tsai, M-K & Lee, C-Y** (1998), 'Medical cost differences between renal transplantation and hemodialysis', *Transplantation Proceedings*, 30, 3617-3620.
- Humar, Abhinav, Ramcharan, T, Kandaswamy, R, Gillingham, Kristen, Payne, William D & Matas, Arthur J** (2002), 'Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis', *Clinical Transplantation*, 16, 425-429.

- Jassal, Sarbjit V, Krahn, Murray D, Naglie, Gary, Zaltzmann, Jeffrey, Roscoe, Janet M, Cole, Edward H & Redelmeier, Donald A** (2003), 'Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis', *Journal of the American Society of Nephrology*, 14, 187-196.
- Kalbfleisch, John D & Prentice, Ross L** (1980), *The statistical analysis of failure time data*, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, John Wiley and Sons.
- Kaminota, Masahiro** (2001), 'Cost-effectiveness analysis of dialysis and kidney transplants in Japan', *Keio Journal of Medicine*, 50, 2, 100-108.
- Kasiske, Bertram L, London, Wendy & Ellison, Mary D** (1998), 'Race and socioeconomic factors influencing early placement on the kidney transplant waiting list', *Journal of the American Society of Nephrology*, 9, 11, 2142-2147.
- Kayler, Liise K, Rasmussen, Cynthia S, Dykstra, Dawn M, Ojo, Akinlolu O, Port, Friedrich K, Wolfe, Robert A & Merion, Robert M** (2003), 'Gender imbalance and outcomes in living donor renal transplantation in the United States', *American Journal of Transplantation*, 3, 452-458.
- Keller, Christine K.** (2002), *Praxis der Nephrologie*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.**
Nierentransplantation. Ein ärztlicher Ratgeber, Neu-Isenburg, KfH.
- Kirk, Allan D** (2004), 'What's new - what's hot in basic science: American Transplant Congress 2004', *American Journal of Transplantation*, 4, 1741-1746.
- Kjellstrand, Carl M** (1988), 'Age, sex, and race inequality in renal transplantation', *Archives of Internal Medicine*, 148, 1305-1309.
- Kliemt, Hartmut** (2002), 'Gesundheitsökonomische Betrachtungen zur Organallokation', *Tagung "Organallokation", 7.-9. November 2002 in Lausanne*.
- Krakauer, Henry, Bailey, R Clifton & Lin, Monica J-Y** (2004), 'Beyond survival: the burden of disease in decision making in organ transplantation', *American Journal of Transplantation*, 4, 1555-1561.

- Kuhlmann, Ulrich, Walb, Dieter & Luft, Friedrich C.** (eds.) (2003), *Nephrologie. Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*, Thieme, Stuttgart.
- Kwon, O J, Lee, H G & Kwak, J Y** (2004), 'The impact of donor and recipient age on the outcome of kidney transplantation', *Transplantation Proceedings*, 36, 2043-2045.
- Landmann Szwarcwald, C** (2002), 'On the World Health Organisation's measurement of health inequalities', *Journal of Epidemiology and Community Health*, 56, 177-182.
- Lanning, David & Berry, Doug** (2003), 'An alternative to PROC MI for large samples (Paper 271-28)', *SUGI 28 Conference Proceedings*.
- Lee, Helen, Manns, Braden, Taub, Ken, Ghali, William A, Dean, Stafford, Johnson, David & Donaldson, Cam** (2002), 'Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: The impact of dialysis modality and dialysis access', *American Journal of Kidney Diseases*, 40, 3.
- Li, Jianli** (1999), 'An application of lifetime models in estimation of expected length of stay of patients in hospital with complexity and age adjustment', *Statistics in Medicine*, 18, 3337-3344.
- Luckenbach, Helga** (1994), *Grundlagen der Volkswirtschaftslehre*, München, Vahlen.
- Luckenbach, Helga** (2000), *Theoretische Grundlagen der Wirtschaftspolitik*, München, Vahlen.
- Lurie, Nicole & O'Neill, Paul** (2004), 'Disparities in transplantation: What should we do?' *American Journal of Kidney Diseases*, 43, 2, 386-387.
- Manns, Braden J., Taub, Kenneth J & Donaldson, Cam** (2000), 'Economic evaluation and end-stage renal disease: from basics to bedside', *American Journal of Kidney Diseases*, 36, 1, 12-28.
- Matas, Arthur J, Gillingham, Kristen, Payne, William D, Humar, Abhinav, Dunn, David L, Sutherland, David E R & Najarian, John S** (2000), 'Should I accept this kidney?' *Clinical Transplantation*, 14, 90-95.
- Matas, Arthur J & Schnitzler, Mark** (2003), 'Payment for living donor (vendor) kidneys: a cost-effectiveness analysis', *American Journal of Transplantation*, 4, 216-221.

- Matsumoto, Cal, Swanson, Sidney J, Agodoa, Lawrence Y & Holtzmuller, Kent C** (2003), 'Hospitalized gastrointestinal bleeding and procedures after renal transplantation in the United States', *Journal of Nephrology*, 16, 1, 49-56.
- Mazzuchi, Nelson, González-Martinez, Francisco, Carbonell, Enriqueta, Curi, Lilian, Fernández-Cean, Juan & Orihuela, Sergio** (1999), 'Comparison of survival for haemodialysis patients vs renal transplant recipients treated in Uruguay', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 2849-2854.
- Meier-Kriesche, Herwig-Ulf, Arndorfer, Julie A & Kaplan, Bruce** (2002), 'Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients', *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 3, 769-772.
- Meier-Kriesche, Herwig-Ulf, Cibrik, Diane M, Ojo, Akinlolu O, Hanson, Julie A, Magee, John C, Rudich, Steven M, Leichtman, Allan B & Kaplan, Bruce** (2002), 'Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure', *JAGS*, 50, 1, 14-17.
- Meier-Kriesche, Herwig-Ulf, Ojo, Akinlolu O, Hanson, Julie A & Kaplan, Bruce** (2001), 'Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients', *Kidney International*, 59, 1539-1543.
- Merion, Robert M, Rush, Sarah H, Dykstra, Dawn M, Goodrich, Nathan, Freeman, Richard B, Jr. & Wolfe, Robert A** (2004), 'Predicted lifetimes for adult and pediatric split liver versus adult whole liver transplant recipient', *American Journal of Transplantation*, 4, 1792-1797.
- Merkus, Maruschka P, Jager, Kitty J, Dekker, Friedo W, de Haan, Rob J, Boeschoten, Els W & Krediet, Raymond T** (2000), 'Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherland Cooperative Study on the adequacy of dialysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 35, 1, 69-79.
- Mincer, Jacob** (1974), *Schooling, experience, and earnings*, New York, National Bureau of Economic Research.
- Mueller, Ulrich** (2000), 'Die Maßzahlen der Bevölkerungsstatistik', in Mueller, Ulrich, Nauck, Bernhard & Diekmann, Andreas (eds.), *Handbuch der Demographie 1*, Heidelberg, Springer.

- Mueller, Ulrich** (2002), 'Sozialmedizin und Demographie', in Gostomzyk, Johannes G. (ed.), *Angewandte Sozialmedizin. Handbuch für Weiterbildung und Praxis*, Landsberg / Lech, ecomed.
- Müller, A** (2003), 'Nierentransplantation', in Nowack, Rainer, Birck, Rainer & Weinreich, Thomas (eds.), *Dialyse und Nephrologie für Pflegeberufe*, Heidelberg, Springer.
- Murray, Christopher J L** (1996), 'Rethinking DALY's', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.
- Murray, Christopher J L & Acharya, Arnab** (2002), 'Age weights and discounting in health gaps reconsidered', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- Murray, Christopher J L & Acharya, Arnab K.** (1997), 'Understanding DALYs', *Journal of Health Economics*, 16, 703-730.
- Murray, Christopher J L, Evans, David B, Acharya, Arnab & Baltussen, Rob M P M** (2000), 'Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis', *Health Economics*, 9, 235-251.
- Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D** (1996a), 'Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.
- Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D** (1996b), 'Estimating causes of death: new methods and global and regional applications for 1990', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.

- Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D** (1996c), 'Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.
- Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D** (1996d), 'The global burden of disease in 1990: final results and their sensitivity to alternative epidemiological perspectives, discount rates, age-weights and disability weights', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.
- Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D** (1996e), 'Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors', in Murray, Christopher J L & Lopez, Alan D (eds.), *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*, Harvard University Press.
- Murray, Christopher J L, Lopez, Alan D, Mathers, Colin D & Stein, Claudia** (2001), 'The global burden of disease 2000 project: aims, methods and data sources.' *Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 36*, World Health Organization.
- National Centers for Health Statistics** (2005), 'Activities of Daily Living (ADL)', <http://www.cdv.gov/nchs/dataawh/nchsdefs/adl.htm>.
- Nielsen, Bent** (1997), 'Expected survival in the Cox model', *Scandinavian Journal of Statistics*, 24, 275-287.
- Nord, Erik** (2002), 'My goodness - and yours: a history, and some possible futures, of DALY meanings and valuation procedures', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- Nowak, Rainer, Birck, Rainer & Weinreich, Thomas** (eds.) (2003), *Dialyse und Nephrologie für Pflegeberufe*, Springer, Heidelberg.

- Oh, Chang-Kwon, Kim, S J, Kim, J H, Shin, G T & Kim, H S** (2004), 'Influence of donor and recipient gender on early graft function after living donor kidney transplantation', *Transplantation Proceedings*, 36, 2015-2017.
- Oniscu, Gabriel C, Brown, Helen & Forsythe, John L** (2004), 'How old is old for transplantation?' *American Journal of Transplantation*, 4, 2067-2074.
- Oniscu, Gabriel C, Schalkwijk, Annemarie A H, Johnson, Rachel J, Brown, Helen & Forsythe, John L R** (2003), 'Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study', *British Medical Journal*, 327, 1261-1265.
- Organ Procurement and Transplantation Network** (2005), 'Donor matching system', www.optn.org/about/transplantation/matchingProcess.asp.
- Organ Procurement and Transplantation Network & Scientific Registry of Transplant Recipients** (2004), *2004 OPTN / SRTR Annual Report*, <http://www.optn.org/AR2004/default.htm>.
- Papastefanou, Georgios & Wiedenbeck, Michael** (1998), 'Singuläre und multiple Imputation fehlender Einkommenswerte. Ein empirischer Vergleich', *ZUMA-Nachrichten*, 22, 43, 73-89.
- Park, Yeon-Ho, Min, S K, Lee, J N, Lee, H H, Jung, W K, Lee, J H & Lee, Y D** (2004), 'Risk factors on graft survival of living donor kidney transplantation', *Transplantation Proceedings*, 36, 2023-2025.
- Pindyck, Robert S & Rubinfeld, Daniel L** (2005), *Mikroökonomie*, München, Pearson Studium.
- Poli, Francesca, Scalamogna, Mario, Cardillo, Massimo, Porta, Eliana & Sirchia, Girolamo** (2000), 'An algorithm for cadaver kidney allocation based on a multivariate analysis of factors impacting on cadaver kidney graft survival and function', *Transplant International*, 13, 1, S259-S262.
- Ponticelli, Claudio** (2000), 'Should renal transplantation be offered to older patients?' *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15, 315-317.
- Ponticelli, Claudio** (2001), 'Renal transplantation strenghts and shortcomings', *Journal of Nephrology*, 14, 4, S1-S6.
- Port, Friedrich K** (2003), 'Organ donation and transplantation trends in the United States, 2001', *American Journal of Transplantation*, 3 (suppl. 4), 7-12.

- Pschyrembel** (2002), *Klinisches Wörterbuch*, 259. Auflage, Berlin, 2002.
- Richardson, Jeff** (2002), 'Age weighting and time discounting: technical imperative versus social choice', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- Robert Koch Institut** (ed.) (2003), *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 17. Organtransplantation und Organspende*, Robert-Koch-Institut, Berlin.
- Roberts, John P, Wolfe, Robert A, Bragg-Gresham, Jennifer L, Rush, Sarah H, Wynn, James J, Distant, Dale A, Ashby, Valarie B, Held, Philip J & Port, Friedrich K** (2004), 'The effect of changing the priority for HLA matching on the rates and outcomes of kidney transplantation in minority groups', *The New England Journal of Medicine*, 350, 6, 545-551.
- Rogers, R G** (1996), 'The effects of family composition, health, and social support linkages on mortality', *Journal of Health and Social Behavior*, 37, 326-338.
- Rohwer, Götz** (2000), 'Beschreibung und Modellierung von Verweildauerverteilungen', in Mueller, Ulrich, Nauck, Bernhard & Diekmann, Andreas (eds.), *Handbuch der Demographie 1*, Heidelberg, Springer.
- Rubin, Donald B** (1976), 'Inference and missing data', *Biometrika*, 63, 3, 581-592.
- Rubin, Donald B** (1978), 'Multiple imputations in sample surveys - a phenomenological Bayesian approach to nonresponse', *The Proceedings of the Survey Research Methods Section of the American Statistical Association*, 20-34.
- Rubin, Donald B** (1987), *Multiple imputation for nonresponse in surveys*, New York, Wiley.
- Rubin, Donald B** (1996), 'Multiple imputation after 18 + years', *Journal of the American Statistical Association*, 91, 434, 473-489.

- Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D, Murray, Christopher JL & Ferguson, Brodie** (2001), 'Methods for life expectancy and healthy life expectancy uncertainty analysis', *Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper No. 10*, World Health Organization.
- Sanfilippo, Fred P, Vaughn, William K, Peters, Thomas G, Shield, Charles F, Adams, Patricia L, Lorber, Marc I & Williams, G Melville** (1992), 'Factors affecting the waiting time of cadaveric kidney transplant candidates in the United States', *JAMA*, 267, 2, 247-252.
- SAS Institute Inc.** (1999), 'Multiple imputation for missing data', <http://www.support.sas.com/rnd/app/da/new/dami.html>.
- SAS Institute Inc.** (2003), *SAS OnlineDoc: Version 9*, Cary, NC, SAS Institute Inc.
- Schaubel, Douglas E, Stewart, Donna E, Morrison, Howard I, Zimmerman, Deborah L, Cameron, Jill I, Jeffery, John J & Fenton, Stanley S A** (2000), 'Sex inequality in kidney transplantation rates', *Archives of Internal Medicine*, 160, 2349-2354.
- Schmidt, Volker H & Hartmann, Brigitte K** (1997), 'Die Zuteilung von Spendernieren', in Schmidt, Volker H & Hartmann, Brigitte K (eds.), *Lokale Gerechtigkeit in Deutschland. Studien zur Verteilung von Bildungs-, Arbeits- und Gesundheitsgütern*, Opladen, Westdeutscher Verlag.
- Schneider, Markus, Biene-Dietrich, Peter, Gabanyi, Monika, Hofmann, Uwe, Huber, Manfred, Köse, Aynur & Sommer, Jürg H** (1995), *Gesundheitssysteme im internationalen Vergleich*, Augsburg, BASYS.
- Schreiber, Hans-Ludwig & Haverich, Axel** (2000), 'Richtlinien für die Warteliste und für die Organvermittlung', *Deutsches Ärzteblatt*, 97, 7, A-385-386.
- Sinharay, Sandip, Stern, Hal S & Russell, Daniel** (2001), 'The use of multiple imputation for the analysis of missing data', *Psychological Methods*, 6, 4, 317-329.
- Statistisches Bundesamt** (1998), 'Chronische Niereninsuffizienz', in Statistisches Bundesamt (ed.), *Gesundheitsbericht für Deutschland*, Stuttgart, Metzler-Poeschel.

- Steinmann, Theodore I** (2002), 'ESRD in the geriatric population: the crisis of managed care and the opportunity of disease management', *Seminars in Dialysis*, 15, 2, 84-87.
- Stiftung Eurotransplant International** (2003), *Informationen für Patienten*, Leiden, Eurotransplant.
- Stober, Paul & Yeh, Shi-Tao** (2002), 'An explicit functional form specification approach to estimate the area under a receiver operating characteristic (roc) curve (paper 226-27)', in International, SAS User Group (ed.), *SUGI 27*.
- Thamer, Mae, Hwang, Wenke, Fink, Nancy E, Sadler, John H, Bass, Eric B, Levey, Andrew S, Brookmeyer, Ronald & Powe, Neil R** (2001), 'U.S. nephrologists' attitudes towards renal transplantation: results from a national survey', *Transplantation*, 71, 2, 281-288.
- Therneau, Terry M & Grambsch, Patricia M** (2000), *Modeling survival data: extending the Cox model*, New York, Springer.
- Trespalacios, Fernando C., Taylor, Allen J, Agodoa, Lawrence Y & Abbott, Kevin C** (2002), 'Incident acute coronary syndromes in chronic dialysis patients in the United States', *Kidney International*, 62, 1799-1805.
- Tsuchiya, Aki** (2002), 'Accounting for time and age in summary measures of population health', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- U.S. Department of Health and Human Services** (2005), 'How are organs distributed?' www.organdonor.gov/faq.
- U.S. Renal Data System** (2002a), *Researcher's guide to the USRDS database*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease.
- U.S. Renal Data System** (2002b), *USRDS 2002 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

- U.S. Renal Data System** (2004), *USRDS 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- U.S. Renal Data System** (2005), *USRDS 2005 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- United Nations** (1995), *Human Development Report 1995*, New York, Oxford, Oxford University Press.
- United Network for Organ Sharing** (2005a), 'How the transplant system works: matching donors and recipients', www.unos.org/inTheNews/factsheets.asp?fs=1.
- United Network for Organ Sharing** (2005b), 'Policy 3.5.11', www.unos.org.
- University of Maryland Medical Center** (2005), <http://www.umm.edu/transplant/kidney/highpra.html>.
- Üstün, Bedirhan, Rehm, Juergen & Chatterji, Somnath** (2002), 'Are disability weights universal? Ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries by different informants', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- Varian, Hal R** (1995), *Grundzüge der Mikroökonomik*, München, Oldenbourg.
- Vereerstraeten, P, Wissing, M, De Pauw, L, Abramowicz, D & Kinnaert, P** (1999), 'Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure', *Clinical Transplantation*, 13, 181-186.
- Villar, Emmanuel, Rabilloud, Muriel, Berthoux, Francois, Vialtel, Paul, Labeeuw, Michel & Pouteil-Noble, Claire** (2004), 'A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 1, 207-214.

- Winkelmayer, Wolfgang C, Lorenz, Matthias, Kramer, Reinhard, Födinger, Manuela, Hörl, Walter H & Sunder-Plassmann, Gere** (2004), 'C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients', *American Journal of Transplantation*, 4, 1148-1154.
- Wolfe, R A, Ashby, Valarie B & Milford, Edgar L** (2000), 'Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States', *American Journal of Kidney Diseases*, 36, 5, 1025-1033.
- Wolfe, Robert A, Ashby, Valarie B, Milford, Edgar L, Ojo, Akinlolu O, Ettenger, Robert E, Agodoa, Lawrence Y, Held, Philip J & Port, Friedrich K** (1999), 'Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant', *The New England Journal of Medicine*, 341, 1725-1730.
- Wolfson, Michael C** (2002), 'Levels of health and inequality in health', in Murray, Christopher J L, Salomon, Joshua A, Mathers, Colin D & Lopez, Alan D (eds.), *Summary measures of population health: concepts, ethics, measurement and applications*, Geneva, World Health Organization.
- Xue, Jay L, Chen, Shu-Cheng, Ebben, James P, Constantini, Edward G, Everson, Susan E, Frazier, Eric T, Agodoa, Lawrence Y & Collins, Allan J** (2002), 'Peritoneal and hemodialysis: I. differences in patient characteristics at initiation', *Kidney International*, 61, 734-740.
- Xue, Jay L, Everson, Susan E, Constantini, Edward G, Ebben, James P, Chen, Shu-Cheng, Agodoa, Lawrence Y & Collins, Allan J** (2002), 'Peritoneal and hemodialysis: II. mortality risk associated with initial patient characteristics', *Kidney International*, 61, 741-746.
- Xue, Jay L, Ma, Jennie Z, Louis, Thomas A & Collins, Allan J** (2001), 'Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010', *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 2753-2758.
- Yeates, Karen E, Schaubel, Douglas E, Cass, Alan, Sequist, Thomas D. & Ayanian, John Z** (2004), 'Access to renal transplantation for minority patients with ESRD in Canada', *American Journal of Kidney Diseases*, 44, 6, 1083-1089.

- Young, Carlton J & Gaston, Robert S** (2002), 'African americans and renal transplantation: disproportionate need, limited access, and impaired outcomes', *The American Journal of the Medical Sciences*, 323, 2, 94-99.
- Yuan, Yang C** (2000), 'Multiple imputation for missing data: concepts and new development', *SUGI Paper* 267-25, <http://www.sas.com/rnd/app/papers/multipleimputation.pdf>.
- Zeier, Martin, Döhler, Bernd, Opelz, Gerhard & Ritz, Eberhard** (2002), 'The effect of donor gender on graft survival', *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, 2570-2576.
- Zhou, Xiao-Hua, Eckert, George J & Tierney, William M** (2001), 'Multiple imputation in public health research', *Statistics in Medicine*, 20, 1541-1549.

Anhang

Tabelle A1: Anzahl der fehlenden Werte, die durch multiple Imputationen ersetzt wurden, bei den betroffenen Variablen

Variable	Anzahl der fehlenden Werte
Bildung	172
Beschäftigungsstatus vor ESRD	84
Familienstand	22
Cholesterin	200
Kreatinin	96
Serumalbumin	173
PRA	74
Diastolischer Blutdruck	64
Diabetes	21
Transitorisch ischämische Attacken	68
Angina	65
Bypass-Operation	60
Gehirnblutung, -infarkt, Schlaganfall	50
Koronare Herzkrankheit	68
Kongestive Kardiomyopathie	65
Myokardinfarkt	69
Perikarditis	84
Peripher vaskuläre Krankheit	52
Lungenödem	78
Body Mass Index	41
Tabakkonsum	129

Tabelle A2: Soziodemographische Einflussfaktoren auf das Mortalitätsrisiko, relative Risiken

	Gesamtmodell
Geschlecht	1.125
Inzidenzalter	1.051***
<i>Ethnizität (Ref.:weiß)</i>	
asiatisch	0.695
schwarz	0.788**
native	1.306
<i>Schulbildung (Ref.: < 12 Jahre)</i>	
High School-Abschluss	1.035
Sonstiger College-Besuch	0.863
College-Abschluss	0.881
<i>Beschäftigungsstatus vor ESRD (Ref.:arbeitsunfähig)</i>	
Vollzeit beschäftigt	1.268*
Teilzeit beschäftigt	0.973
Vollzeitschüler / -student	0.957
Teilzeitschüler / -student	1.036
Zu Hause beschäftigt	1.051
in Rente	1.002
arbeitslos	1.387*
<i>Familienstand (Ref.: verheiratet)</i>	
geschieden	1.211
ledig	1.133
getrennt	1.097
verwitwet	0.882

N=1506, davon 757 Verstorbene

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Tabelle A3: Biomedizinische Einflussfaktoren auf das Mortalitätsrisiko, relative Risiken

	Gesamtmodell
Geschlecht	1.114
Inzidenzalter	1.043***
Cholesterin	0.998*
Hemoglobin	1.008
Diastolischer Blutdruck	1.001
Systolischer Blutdruck	0.999
Serumalbumin	0.759***
<i>Kreatinin (Ref.: bis 25%)</i>	
25,1 bis 50 %	0.747**
50,1 bis 75 %	0.700***
75,1 bis 100 %	0.548***
<i>Diabetes (Ref.: ja)</i>	
nein	0.620***
vermutet	0.000
<i>Tabak-Konsum (Ref.: Nichtraucher)</i>	
Aktiver Raucher	1.286*
Ehemaliger Raucher (> 1 J.)	1.111
Ehemaliger Raucher (< 1 J.)	1.316
Raucher, aktuell unbekannt	1.393**
<i>Body Mass Index (Ref.: normalgewichtig)</i>	
fettleibig	1.292*
übergewichtig	1.048
untergewichtig	0.796
<i>Bypass Operation (Ref.: ja)</i>	
nein	.
vermutet	1.253
<i>Gehirnblutung, -infarkt, Schlaganfall (Ref.: ja)</i>	
nein	0.779
vermutet	1.213
<i>Koronare Herzkrankheit (Ref.: ja)</i>	
nein	0.926
vermutet	1.053
<i>Kongestive Kardiomyopathie (Ref.: ja)</i>	
nein	0.918
vermutet	0.718
<i>Perikarditis (Ref.: ja)</i>	
nein	0.802
vermutet	0.935
<i>Lungenödem (Ref.: ja)</i>	
nein	0.981
vermutet	1.104
<i>Peripher vaskuläre Krankheit (Ref.: ja)</i>	
nein	0.811*
vermutet	1.165
<i>Transitorisch ischämische Attacken (Ref.: ja)</i>	
nein	0.900
vermutet	0.834
<i>Myokardinfarkt (Ref.: ja)</i>	
nein	0.984
vermutet	1.474
<i>Angina (Ref.: ja)</i>	
nein	0.910
vermutet	1.226

N=1506, davon 757 Verstorbene

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Quelle: U.S. Renal Data System, eigene Berechnungen

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Monique Zimmermann-Stenzel, geb. am 24.06.1977, dass die vorliegende Arbeit selbstständig und ausschließlich unter der Zuhilfenahme der angegebenen Literatur verfasst wurde. Die Textstellen, die ich wörtlich oder inhaltlich übernommen habe, sind kenntlich gemacht.

Außerdem versichere ich, dass diese Arbeit in dieser oder ähnlicher Form nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

Mannheim, den 30.01.2006

Monique Zimmermann-Stenzel