

Aus der Klinik für Innere Medizin m.S. Nephrologie und internistische
Intensivmedizin, CVK
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleichende Analyse der Lebensqualität älterer Niereninsuffizienter im
Eurotransplant Senior Program

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Raimund Senf

aus Bad Homburg v.d.H.

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. U. Frei

2. Prof. Dr. med. R.-J. Schulz

3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Wiesener

Datum der Promotion: 4.2.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Entwicklung und Implikationen der terminalen Niereninsuffizienz

1.2 Stellenwert und Ziele der Nierentransplantation zur Behandlung

1.3 Limitationen

1.4 Rationale und Erfolge des Eurotransplant Senior Program (ESP)

1.5 Gesundheitsassoziierte Lebensqualität (QoL) bei Dialysetherapie und nach Nierentransplantation

2 Aufgabenstellung

2.1 Erfassung der QoL nach Transplantation im ESP, im Eurotransplant Kidney Allocation Scheme (ETKAS) und von dialysepflichtigen Patienten auf der Warteliste

2.2 Charakterisierung der Kohorten

2.3 Vergleichende Analyse der QoL und des Quality of Well-being Index (QWB)

3 Methoden

3.1 Definition und Einschlusskriterien der drei Kohorten

3.1.1 ESP-Gruppe

3.1.2 ETKAS-Gruppe

3.1.3 Dialysepatienten auf der Warteliste

3.2 Identifikation und Rekrutierung der Patienten

3.3 Charakterisierung der Kohorten

3.4 Erhebung der QoL mittels SF-36

3.5 Kalkulation des QWB

3.6 Statistische Analysen

- 4 Ergebnisse
 - 4.1 Identifikation und Rekrutierung der Patienten
 - 4.1.1 ESP-Gruppe
 - 4.1.2 ETKAS-Gruppe
 - 4.1.3 Dialysepatienten auf der Warteliste
 - 4.2 Charakterisierung der Kohorten
 - 4.3 QoL-Ergebnisse des SF-36
 - 4.4 Ergebnisse des per Regressionsanalyse ermittelten QWB
 - 4.5 Vergleich der QoL der Gruppen
- 5 Diskussion
 - 5.1 Allgemeine QoL nach Nierentransplantation
 - 5.2 Spezifische Situation im ESP
 - 5.3 Schlussfolgerungen
 - 5.4 Ausblick
- 6 Zusammenfassung
- 7 Literatur
- 8 Danksagung
- 9 Lebenslauf
- 10 Publikationsverzeichnis
- 11 Anhang SF-36 Fragebogen
- 12 Erklärung

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Nummer</i>	<i>Seite</i>
Abbildung 1 Dynamik der Warteliste und der erfolgten Transplantationen für den Bereich ET zwischen 1969 und 2008 nach	4
Abbildung 2 Schätzung des Transplantatüberlebens in Abhängigkeit der Dialysedauer vor Transplantation bei Glomerulonephritis, hypertensiver oder diabetischer Nephropathie mittels Cox-Regression	5
Abbildung 3 Graphische Darstellung der adjustierten Werte der Subskalen und Summenscores sowie des QWB (in Prozent) mit Standardfehler	27
Tabelle 1 Beschreibung der mittels SF-36 erhobenen Scores und Interpretation von hohen und niedrigen Score-Werten	15/16
Tabelle 2 Multiplikatoren des sechs Variablen enthaltenden Regressionsmodells zur Vorhersage des QWB aus den Scores des SF-36	17
Tabelle 3 Charakteristika der Kohorten	20
Tabelle 4 Darstellung der Ergebnisse des SF-36 der drei Gruppen. Dargestellt sind die Summenscores und die einzelnen Subskalen	21
Tabelle 5 Deskriptive Statistik der mittels des beschriebenen Regressionsmodells errechneten QWB	23
Tabelle 6 Paarweiser Vergleich des QWB mittels ANCOVA	23
Tabelle 7 Werte der Subskalen und Summenscores nach Adjustierung für Alter und Dialysedauer vor Transplantation bzw. Dialysedauer insgesamt \pm Standardfehler	24
Tabelle 8 Paarweiser Vergleich der Subskalen und Summenscores des SF-36 mittels ANCOVA	25/26

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung

ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i> / Analyse einer Kovariate
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> / Varianzanalyse
BP	Bodily pain / Schmerzempfinden
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ECD	<i>Extendend criteria donation</i>
ET	Eurotransplant International Foundation
ETKAS	Eurotransplant Kidney Allocation Scheme
ESP	Eurotransplant Senior Program
GH	<i>General health</i> / allgemeine Gesundheitswahrnehmung
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> / humanes Leukozytenantigen
MCS	<i>Mental composite summary</i>
MH	<i>Mental health</i> / psychisches Wohlbefinden
MOS	Medical Outcome Study
PCS	<i>Physical composite summary</i>
PF	<i>Physical function</i> / körperliche Funktion
pmp	<i>per million population</i>
PRA	Panel-reaktive Antikörper

QALY	<i>Quality adjusted life years</i> / Qualitätsbereinigte Lebensjahre
QoL	<i>Quality of life</i> / gesundheitsassoziierte Lebensqualität
QWB	<i>Quality of Well-being index</i>
RE	<i>Role emotional</i> / Rollenfunktion in emotionaler Hinsicht
RP	<i>Role physical</i> / Rollenfunktion in physischer Hinsicht
SEM	<i>Standard error of the mean</i>
SF	<i>Social functioning</i> / soziale Funktionsfähigkeit
SF-36	Short form 36-item health survey
USRDS	United States Renal Data System
VT	<i>Vitality</i> / Vitalität
WHO	World Health Organisation
WL	Warteliste

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie, Entwicklung und Implikationen der terminalen Niereninsuffizienz

Die Anzahl von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nimmt weltweit seit Jahren stetig zu. (1) Zwei Faktoren begünstigen diese Zunahme entscheidend:

- Zum einen ist dies die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung. Die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Dies führt bei erhöhter Lebenserwartung zu einer zunehmenden Zahl von älteren Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. In Verbindung mit einer tendenziell niedrigeren Mortalität der inzidenten Patienten steigt die Prävalenz in dieser wachsenden Altersgruppe. Die neuesten Daten des United States Renal Data System (USRDS) zeigen zwar insgesamt einen geringen Rückgang der Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz im Vergleich zu den Vorjahren. Insbesondere in der Gruppe zwischen 65 und 74 Jahren zeigt sich aber eine Zunahme der Prävalenz von dialysepflichtigem Nierenversagen um fast 24% gegenüber dem Jahr 2000. (2)
- Zweitens findet sich insbesondere auch in den weniger entwickelten Regionen der Erde eine drastische Zunahme des Typ 2 Diabetes mellitus. Einige Jahre alte Schätzungen der WHO sehen weltweit eine Verdopplung der Anzahl von Typ 2 Diabetikern bis zum Jahr 2025 auf dann mindestens 300 Millionen Patienten voraus. Damit einhergehend wird auch eine deutliche Zunahme der diabetischen Nephropathie mit entsprechender Zunahme der terminalen Niereninsuffizienz vorausgesagt. (3)

Als weitere, z.T. auch pathophysiologisch unmittelbar mit den vorhergenannten Entitäten verknüpfte Faktoren sind die weltweite Zunahme von Adipositas und Hypertonie zu nennen. Aufgrund der somit stets wachsenden Patientenzahl ist simultan hierzu von einer stetigen Zunahme der Behandlungskosten auszugehen. Schon derzeit sind allein aus ökonomischer Sicht nur die Industrienationen zu einem flächendeckenden Behandlungsangebot bei terminaler Niereninsuffizienz in der Lage. In Europa verbraucht die geringe Anzahl dialysepflichtiger Patienten, ca. 0.1% aller Patienten, schätzungsweise 2% der zur Gesundheitsversorgung zur Verfügung stehenden Finanzmittel. (1) Eine Übersicht über die konkrete Anzahl von Patienten mit

dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in Deutschland geben die Prävalenzdaten des Jahresberichtes des Bundesverband Niere (QUASI Niere) zuletzt aus 2006/2007. Zum Stichtag (31.12.2006) wurden 66508 Patienten mit einem Dialyseverfahren versorgt, der überwiegende Teil davon (63307, entsprechend 95,2%) mit Hämodialyse. (4) Dies entspricht 808 Patienten pro eine Millionen Einwohnern (pmp). Im Vergleich hierzu findet sich im aktuellsten Jahresbericht des USRDS für 2008 schon eine Prävalenz von 1665 pro eine Millionen Einwohnern. (2) Diese Daten unterstreichen die enorme gesundheitspolitische aber auch ökonomische Bedeutung der terminalen Niereninsuffizienz.

1.2 Stellenwert und Ziele der Nierentransplantation zur Behandlung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es zwei grundsätzliche Formen der dauerhaften Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz: Einerseits die chronische Dialyse, insbesondere als Hämodialyse im Behandlungszentrum oder als Heimdialyse sowie die Peritonealdialyse. Andererseits die Transplantation einer Niere, sei es im Rahmen einer Lebendspende oder als Transplantation eines Organs nach Feststellung des Hirntodes eines Donors.

Neuere Methoden wie beispielsweise eine kontinuierliche portable und somit von externer Strom- und Wasserversorgung unabhängige Dialyse sind trotz aller aktuell beschriebener technischer Verbesserungen derzeit noch nicht wesentlich über das Experimentalstadium hinausgekommen und stellen somit kurz- und mittelfristig noch keine Alternative zu den vorhergenannten Therapieformen dar. (5)

Im Vergleich zur dauerhaften Hämodialysebehandlung verbessert eine erfolgreiche Transplantation erheblich die Prognose bezüglich Morbidität und eindeutig auch Mortalität sowie die gesundheitsassoziierte Lebensqualität (QoL). Dies gilt ebenfalls, wenn auch weniger ausgeprägt, bei älteren Patienten und marginaler Organqualität. (6) (7) (8) (9) Als wesentlicher Faktor für die Überlegenheit der Nierentransplantation gegenüber den anderen Nierenersatzverfahren gilt der günstige Effekt auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Nierenfunktion korreliert eng und invers mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. (10) (11) Dies gilt auch bei sich verschlechternder Transplantatfunktion nach zuvor erfolgreicher Transplantation. (12) Entsprechend kann durch die Wiederherstellung einer weitgehend normalen

Nierenfunktion nach Transplantation die Progression von kardiovaskulären Erkrankungen aufgehalten oder zumindest verlangsamt werden, wie aus einer großen Auswertung der Daten von über 60000 Patienten aus dem USRDS hervorgeht. (13)

Auch aus ökonomischer Sicht ergibt sich ein Vorteil für die Transplantation gegenüber der Dialysetherapie. Die Kosten für letztere werden je nach verwendetem Berechnungsmodell für Deutschland zwischen 33000 und 68000 € pro Jahr angegeben. Im Mittel müssen für jeden Dialysepatienten 55000 € pro Jahr aufgewendet werden. (14) (15) Demgegenüber stehen für die Nierentransplantation einmalige Kosten je nach Quelle zwischen 46000 und 75000 € mit jährlichen Nachsorgekosten zwischen 10000 und 20000 €. (16) (17) (18) Somit amortisieren sich die Kosten für die Prozedur einer erfolgreichen Transplantation spätestens nach zwei Jahren mit dann folgender erheblicher jährlicher Einsparung.

Als Organisationszentrale für die Transplantation solider Organe (und somit auch der Niere) für Belgien, die Niederlande, Luxemburg, Deutschland, Slowenien, Österreich und Kroatien fungiert die Stiftung Eurotransplant International Foundation (ET), die sich als gemeinnützige Organisation die Förderung der Organtransplantation als wichtigstes Ziel gesetzt hat. ET vermittelt und koordiniert in den beteiligten Nationen den internationalen Austausch von Spenderorganen in einem Einzugsgebiet mit über 124 Millionen Menschen. Aus den angeführten Ländern nehmen Transplantationszentren und Gewebetypisierungslabors sowie Krankenhäuser, in denen Organspenden stattfinden, an dieser internationalen Zusammenarbeit teil. (19)

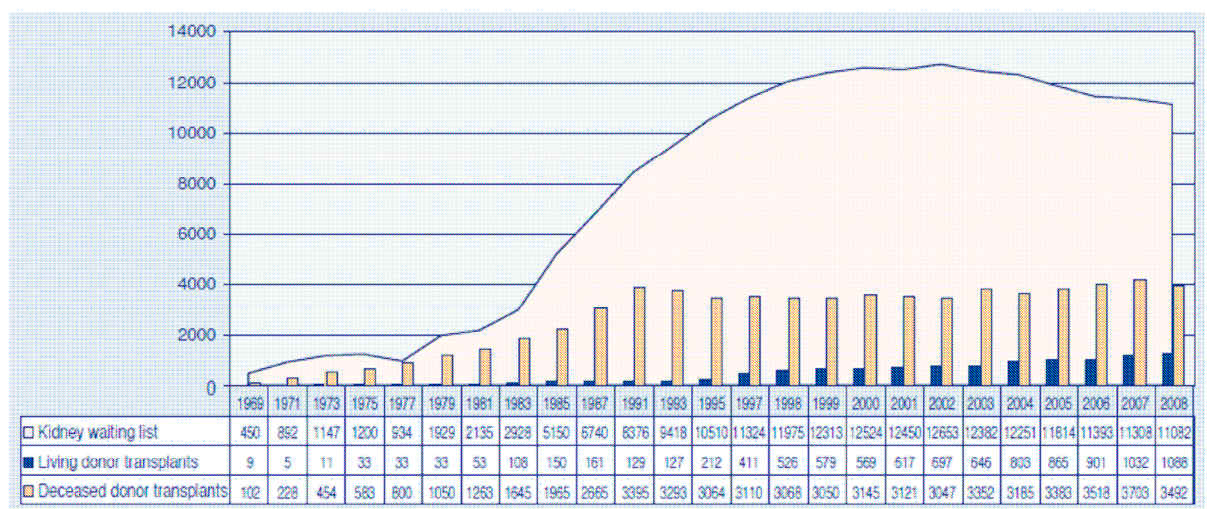
1.3 Limitationen

Auf der Warteliste für den Einzugsbereich von ET befinden sich aktuell (Stand 30.11.2009) 10491 Patienten, die für eine alleinige Nierentransplantation vorgesehen sind. Dazu kommen noch mal 449 Patienten, bei denen die Transplantation einer Niere in Kombination mit einem weiteren Organ (Leber, Pankreas, Herz, Lunge oder Leber und Pankreas) vorgesehen ist, so dass insgesamt für knapp 11000 Patienten der Bedarf für ein Spenderorgan besteht. Dies entspricht nahezu exakt dem Bedarf aus dem Vorjahr. (19) (20) Demgegenüber stehen für 2008 insgesamt 3492 realisierte Nierentransplantationen, 3208 davon als alleinige Nierentransplantation und 248 als kombinierte Transplantationen. Darüber hinaus erfolgten noch 1088 Lebendspenden,

so dass insgesamt 4580 realisierte Transplantationen einer Niere dem oben erwähnten Bedarf von 11000 Organen gegenüberstehen.

Abbildung 1

Dynamik der Warteliste und der erfolgten Transplantationen für den Bereich ET zwischen 1969 und 2008 nach (19)

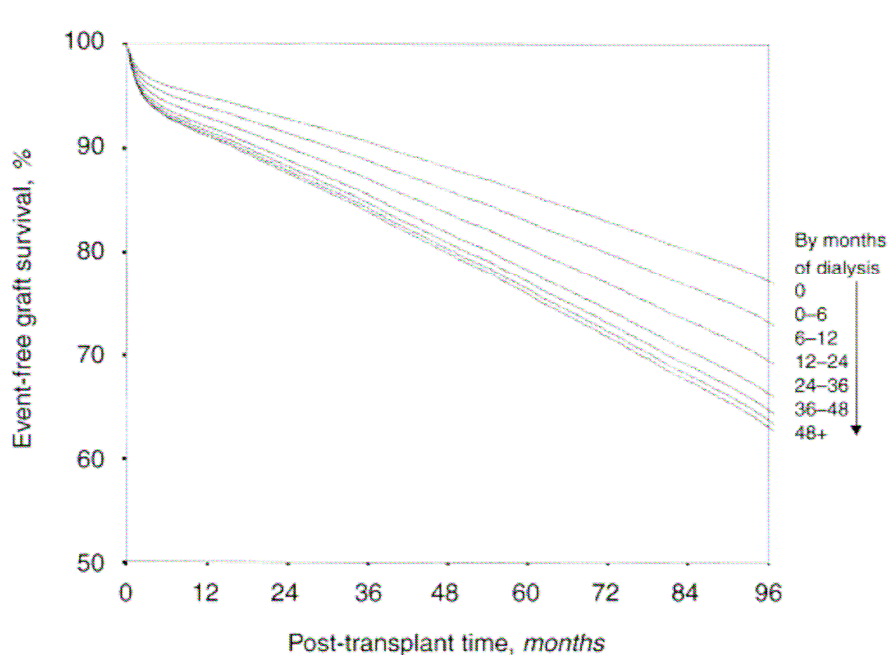


Als größtes Land im Einzugsbereich von ET stellte Deutschland in 2008 mit 8003 angemeldeten Patienten auch den größten Anteil der Wartelistepatienten für eine Nierentransplantation. (19) Realisiert werden konnten in diesem Zeitraum in Deutschland insgesamt 2753 Nierentransplantationen, davon 2188 als post mortale Spende eines hirntoten Donors und 565 (20,5%) als Lebendspende. Erstmals wurde in 2008 damit mehr als jede fünfte Transplantation als Lebendspende durchgeführt. (21) Dennoch unterschreitet die Zahl der Transplantationen die Anzahl der 3064 Neuanmeldungen zur Transplantation für 2008 in Deutschland deutlich, was ohne nennenswerte Veränderung der Mortalität der Patienten auf der Warteliste deren Anwachsen nach sich zieht. Derzeit beträgt die durchschnittliche Wartezeit auf ein post mortales Spenderorgan in Deutschland nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) zwischen 5 und 6 Jahren. Trotz der positiven Selektion der wartelisteten Kohorte gegenüber allen Dialysepatienten ist die Sterblichkeit auf der Warteliste hoch. (6) Darüber hinaus führt die lange Wartezeit im Durchschnitt zu späterer Transplantation. Diese Verzögerung ist eine der Ursachen, dass ein nicht unerheblicher Anteil von Patienten mit erhaltener Transplantatfunktion aufgrund der

während der Dialysezeit weiter aggravierten Komorbidität, insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen, verstirbt. (22) Dabei findet sich eine deutliche Korrelation zwischen längerer Dialysedauer einerseits und steigender Mortalität und Rate von Transplantatversagen andererseits. (23) (24) (25)

Abbildung 2

Schätzung des Transplantatüberlebens in Abhängigkeit der Dialysedauer vor Transplantation bei Glomerulonephritis, hypertensiver oder diabetischer Nephropathie mittels Cox-Regression (24)



Um die vorteilhaften Effekte der Transplantation im Vergleich zur Dialyse möglichst vielen Patienten zukommen zu lassen und die schädlichen Effekte der Wartezeit zu minimieren, werden Möglichkeiten zur Steigerung der Anzahl der Transplantationen verfolgt. Ein Ansatz besteht in der Nutzung sogenannter extending criteria donations (ECD). Damit bezeichnet man Organe eines Spenders, der zum Zeitpunkt des Todes älter als 60 Jahre ist, oder eines Spenders über 50 Jahre mit mindestens zwei zusätzlichen Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Kreatinin grösser 1,5 mg/dl oder zerebrovaskuläre Todesursache). (26) Ein Benefit dieser grundsätzlich mit schlechterer Prognose bezüglich Transplantatüberleben behafteten Organe zeigt sich vor allem für ältere und fragilere Transplantationskandidaten, wohingegen für jüngere und gesündere Patienten langfristig auch unter Inkaufnahme einer längeren Dialysezeit die Vorteile eines Organs höherer Qualität zu überwiegen scheinen. (27)

1.4 Rationale und Erfolge des Eurotransplant Senior Program (ESP)

Angesichts der Knappheit von verfügbaren Organen gilt es, den Spenderpool zu erweitern und die verfügbaren Organe möglichst effektiv zu nutzen. Wegen der insgesamt beschränkten Lebenserwartung älterer Dialysepatienten bei gleichzeitig besonders negativen Effekten längerer Wartezeiten mit Dialysetherapie erscheint eine beschleunigte Allokation marginaler Organe an ältere Empfänger grundsätzlich sinnvoll. Jüngere Patienten, deren Lebenserwartung die durchschnittliche Funktionsdauer eines marginalen Organs überschreitet, sind von diesem Ansatz ausgenommen. (28)

Im Januar 1999 startete ET das Eurotransplant Senior Program (ESP) zunächst unter freiwilliger Beteiligung der ET-Zentren, seit Januar 2001 als fester Bestandteil der ET-Allokation. Ziele des ESP sind:

- Der effizientere Einsatz von Nieren älterer Spender >65 Jahre
- Ein Transplantationsangebot für ältere Empfänger >65 Jahre (29) (28)

Die Organzuteilung erfolgt somit im ESP vor allem über Wartezeit und Blutgruppenkompatibilität. Die ansonsten im Eurotransplant Kidney Allocation Scheme (ETKAS) stark berücksichtigte Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigen (HLA) -Merkmale ist für die Zuteilung im ESP nicht maßgeblich. Die Verwendung von Organen älterer Spender geht mit einer erhöhten Inzidenz von verzögerter Organfunktion und akuter Rejektion einher. (30) Um dennoch einen guten Transplantationserfolg zu erzielen, definierte ET bei der Implementierung des ESP zwei weitere Regeln zur Organzuteilung:

- Zur Verringerung eines ischämischen Risikos der besonders vulnerablen Organe älterer Spender soll die kalte Ischämiezeit so kurz wie möglich gehalten werden, was ausschließlich eine lokale oder zumindest regionale Zuteilung zulässt.
- Zur Verringerung des immunologischen Risikos werden nur Erstempfänger ohne vorherige Immunisierung, d.h. mit panel-reaktiven Antikörpern (PRA) <5% akzeptiert. (28) (29)

Bei einer Kreatinin-Clearance des Spenders < 70 ml/min können beide Nieren simultan dem gleichen Empfänger transplantiert werden.

Die aktuellste Analyse der 5-Jahresdaten des ESP - veröffentlicht in 2008 - mit zu diesem Zeitpunkt 1406 auswertbaren Patienten zeigt die Erfolge und Limitationen des Programms. Wie vorgesehen kommt es zu einer signifikanten Reduktion der kalten Ischämiezeit auf 11.9 ± 5.2 h gegenüber über 17 h bei den Vergleichsgruppen (älterer Spender für jüngeren Empfänger bzw. jeglicher Spender für älteren Empfänger mittels ETKAS). Ebenso verkürzt sich die Wartezeit signifikant auf 3.55 (0.2-13.5) gegenüber 3.79 (0.3-15.0) bzw. 4.64 (0.1-13.8) Jahren. Demgegenüber steht mit 60% die geringste 5-Jahresüberlebensrate der ESP-Patienten, welche in den Vergleichsgruppen 71-74% erreicht. (31) Zusammenfassend wird das ESP als effektives Allokationsprogramm gesehen, das die Anzahl der erfolgreichen Transplantationen bei älteren Patienten erhöht und damit die Überlebensprognose im Vergleich zur Dialysepopulation verbessert. Weitere Verbesserungen, insbesondere des Organ- und Patientenüberlebens, verspricht man sich von einer zukünftigen zusätzlichen HLA-DR Kompatibilitäts-Testung. (31) (32)

1.5 Gesundheitsassoziierte Lebensqualität (QoL) bei Dialysetherapie und nach Nierentransplantation

Die zunehmende Einschränkung der QoL bei chronischer Niereninsuffizienz bereits im Vor-Dialysestadium konnte erst kürzlich wieder in einer großen, fast 1200 Patienten umfassenden Studie mittels eines krankheitsspezifischem Messwerkzeuges (Kidney Disease Quality of Life questionnaire, KDQOL) nachgewiesen werden. (33) Vergleicht man dialysepflichtige Patienten mit der Durchschnittspopulation, zeigt sich insbesondere für physische Aspekte eine deutliche Einschränkung der QoL. (34) (35) Dies gilt auch und insbesondere für Patienten jenseits des 65. Lebensjahres. (36) Bereits vor fast 25 Jahren gab es erstmals den Versuch, die QoL bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation zu messen und diese miteinander zu vergleichen. Die 1985 veröffentlichte National Kidney Dialysis and Kidney Transplantation Study, zeigte eine deutlich bessere QoL für transplantierte und PD-Patienten gegenüber im Zentrum dialysierten Patienten. (37) Bei der Interpretation solcher Daten bestehen allerdings einige Schwierigkeiten. Häufig bleibt

eine gewisse Restunsicherheit ob die überlegene QoL auf einer wirklichen Therapieüberlegenheit beruht, oder ob bereits zuvor existierende Unterschiede zwischen den Therapiegruppen (PD, HD, Transplantation) gemessen werden, da die Patienten nicht randomisiert den unterschiedlichen Nierenersatzverfahren zugeführt werden. Somit gilt es, verschiedene, die QoL beeinflussende Charakteristika wie z.B. Alter, wann immer möglich in die Betrachtung mit einfließen zu lassen. (38)

In den letzten zehn Jahren setzt sich zunehmend der aus der Medical Outcome Study entwickelte, 36 Fragen umfassende SF-36 Fragenbogen bzw. von ihm abgeleitete krankheitsspezifische Varianten zur Bestimmung der QoL für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation durch. (39) (40) (41) (42) (36) (43) (44) (45)

Insgesamt zeigt die Datenlage eine bessere QoL für transplantierte gegenüber nicht transplantierten Patienten. Nur sehr wenige Daten liegen als longitudinale Beobachtung einzelner Patienten vor und nach Transplantation vor. (41) Gemeinhin zeigt sich eine Zunahme der QoL nach erfolgreicher Nierentransplantation. In der überwiegenden Zahl der Arbeiten werden relativ junge Transplantationspopulationen mit zumeist älteren Dialysepopulationen verglichen. Dies limitiert die Vergleichbarkeit ohne entsprechende Adjustierung erheblich. Betrachtungen älterer Populationen (über 60 Jahre bzw. über 65 Jahre) mittels SF-36 nach Transplantation sind bislang nur sehr vereinzelt mit deutlich kleineren Kohorten und ohne Betrachtung der Spezifika des ESP durchgeführt worden. (36) (43) In diesen preliminären Studien zeichnete sich jeweils eine Zunahme der QoL der transplantierten Älteren gegenüber der entsprechenden Dialysepopulation ab. Gleichwohl fiel der Zuwachs an Lebensqualität geringer aus als bei jüngeren Transplantierten.

Eine größere systematische Erhebung der QoL bei Patienten, die im ESP transplantiert wurden, und insbesondere ein Vergleich mit Transplantationspatienten mit konventioneller Organzuteilung sowie einer Wartelistenpopulation gleichen Alters steht bislang aus.

2 AUFGABENSTELLUNG

2.1 Erfassung der QoL nach Transplantation im ESP, im Eurotransplant Kidney Allocation Scheme (ETKAS) und von dialysepflichtigen Patienten auf der Warteliste

Eine Nierentransplantation verbessert neben der Lebenserwartung auch die QoL der Empfänger im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten. Zur QoL von älteren Empfängern einer Niere liegen jedoch nur wenige systematisch erhobene Daten vor. (36) (41) Für im ESP transplantierte Patienten existieren bislang nahezu keine Daten. Entsprechend gibt es bislang auch keinen Vergleich dieser Kenngrösse der Ergebnisqualität mit den etablierten Verfahren „Dialyse“ und „Transplantation im ETKAS“ für Patienten vergleichbaren Alters.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung der QoL in den drei genannten Patientengruppen, insbesondere erstmalig in einem ESP-Kollektiv. Dazu sollen folgende Kohorten gebildet werden:

- Patienten über 65 Jahre nach Nierentransplantation im ESP
- Patienten über 65 Jahre nach Nierentransplantation mit Organzuteilung mittels ETKAS
- Dialysepflichtige Patienten über 65 Jahre auf der Warteliste zur Transplantation

Die QoL soll mittels eines etablierten und validen Werkzeugs (SF-36) erfasst und für einzelne Domänen der Lebensqualität sowie in Form von Summenscores zunächst deskriptiv dargestellt werden. Aus diesen soll als epidemiologisch etablierte metrische Kennzahl der Quality of Well-being Index (QWB) mithilfe eines von Fryback et al. entwickelten Rechenmodells erstellt werden. (46)

2.2 Charakterisierung der Kohorten

Die 3 Gruppen sollen bezüglich demographischer, anamnestischer und laborchemischer Parameter charakterisiert und verglichen werden, um relevante Unterschiede bei der vergleichenden Analyse der QoL berücksichtigen zu können.

2.3 Vergleichende Analyse der QoL und des Quality of Well-being Index (QWB)

Weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit ist die vergleichende Analyse der Ergebnisse der Domänen und Summenscores zur Lebensqualitätsmessung mittels SF-36 mit geeigneten statistischen Methoden zwischen den 3 Gruppen. Zusätzlich soll als einzelne metrische Kennzahl der kalkulierte Wert des QWB-Index der drei Gruppen verglichen werden.

3 METHODEN

3.1 Definition und Einschlusskriterien der drei Kohorten

3.1.1 ESP Gruppe:

Patienten nach Nierentransplantation in der Charité (Campus Virchow-Klinikum oder Campus Mitte) im ESP. In Übereinstimmung mit den ESP-Kriterien müssen die Empfänger und Spender zum Zeitpunkt der Transplantation mindestens 65 Jahre alt sein. Die Rate an PRA muss <5% liegen, die HLA-Konstellation ist ohne Relevanz. Alle Patienten müssen zum Zeitpunkt der Befragung einwilligungsfähig sein.

3.1.2 ETKAS Gruppe:

Patienten nach Nierentransplantation in der Charité (Campus Virchow-Klinikum oder Campus Mitte) mit Zuteilung eines Organs über das bei ET gebräuchliche Allokationsschema ETKAS. Erste Priorität haben hierbei Konstellation mit kompletter HLA-Übereinstimmung (full house) ohne Rücksicht auf die Entfernung zwischen explantierendem und transplantierendem Zentrum. (47) Alle anderen Nieren werden auf der Basis einer Kombination aus Anzahl der HLA-Unterschiede, Wartezeit, zu erwartender kalter Ischämiezeit entsprechend der Entfernung zwischen explantierendem und transplantierendem Zentrum und einem balancierten grenzüberschreitendem Organaustausch der beteiligten Nationen vergeben. Es werden nur Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Befragung mindestens 65 Jahre alt sind. Alle Patienten müssen zum Zeitpunkt der Befragung einwilligungsfähig sein.

3.1.3 Dialysepatienten auf der Warteliste:

Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation an der Charité (Campus Virchow-Klinikum oder Campus Mitte), die zum Zeitpunkt der Befragung mindestens 65 Jahre alt sind. Als Nierenersatzverfahren können sowohl Hämodialyse als auch Peritonealdialyse durchgeführt werden. Patienten die gesundheitsbedingt als derzeit

nicht transplantierbar gelten (Status NT) werden von der Befragung ausgeschlossen. Alle Patienten müssen zum Zeitpunkt der Befragung einwilligungsfähig sein.

3.2 Identifikation und Rekrutierung der Patienten

Die Daten aller am Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte der Charité transplantierten Patienten sind in einer computerbasierten Datenbank gespeichert (Tbase2), in der relevante Spenderdaten, klinische Verläufe, sämtliche Stammdaten sowie über geeignete Schnittstellen diagnostische Befunde, insbesondere Laborwerte, Bildgebungsbefunde und Ergebnisse pathologischer Analysen, erfasst werden. (30) (48) (49). Mit Hilfe dieser Datenbank wurden alle an den Standorten Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum der Charité zwischen Januar 1997 und November 2004 nierentransplantierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation mindestens 65 Jahre alt waren analysiert. Die transplantierten Patienten wurden nach dem Allokations-Schema, in dessen Rahmen sie ihr Organ zugewiesen bekamen, in folgende 2 Gruppen unterteilt:

ESP Gruppe:

Spender und Empfänger älter als 65 Jahre. Lokale Zuteilung nur nach Wartezeit mit minimaler kalter Ischämiezeit. (29)

ETKAS Gruppe:

Spenderalter unter 65 Jahre. Zwingende Vergabe bei vollständiger HLA-Übereinstimmung. Sonstige Zuteilung auf der Basis einer Kombination aus der Anzahl der HLA-Unterschiede, Qualität der HLA-Unterschiede (mismatch probability), Wartezeit, zu erwartender kalter Ischämiezeit und balanciertem grenzüberschreitendem Organaustausch der beteiligten Nationen. (47)

Schließlich erfolgte anhand der im Transplantationsbüro der beiden Campi geführten Wartelisten die Identifikation aller zum Zeitpunkt der Erhebung auf der Warteliste befindlichen Dialysepatienten über 65 Jahre, die gemäß des Status „T“ als transplantabel galten.

Die identifizierten Patienten wurden schriftlich mit Unterstützung der Leitungen der Einrichtungen informiert und erhielten ein pseudonymisiertes Exemplar der deutschen

Version des SF-36 Fragebogens mit Rückumschlag und Kontaktdetails für Rückfragen. Vier Wochen nach Verschickung des Fragebogens erfolgte im Fall einer fehlenden Rückmeldung eine schriftliche Erinnerung mit der Option, etwaige Fragen auf Wunsch telefonisch oder im Rahmen der regulären Visiten zu klären.

3.3 Charakterisierung der Kohorten

Folgende relevante demographische, anamnestische und laborchemische Parameter wurden zur Charakterisierung der 3 Kohorten ausgewählt und mittels Datenbankabfrage, Analyse der Dokumentation des Transplantationsbüros und in ausgewählten Fällen Aktenstudium erfasst:

Alter

Geschlecht

Dialysedauer vor Transplantation in Monaten

Zeitdauer seit Transplantation in Jahren

Dauer des stationären Aufenthaltes nach Transplantation in Tagen

BMI [kg/m^2]

Spenderalter

Kalte Ischämiezeit in Stunden

Anzahl der HLA Unterschiede (mismatches)

Anzahl der HLA-DR Unterschiede

Maximaler Anteil von PRA vor Transplantation [%]

Letzter Anteil von PRA vor Transplantation [%]

Kreatinin-Clearance [ml/min]

Rate akuter Rejektionen

3.4 Erhebung der QoL mittels SF-36

Mittels validierter deutscher Übersetzung des Medical Outcome Study (MOS) short form (SF-36) wurden die beschriebenen Kohorten zu deren Beurteilung ihrer gesundheitsassoziierten Lebensqualität befragt. Der SF-36 ist ein ursprünglich in den USA im Rahmen der MOS entwickeltes Standardinstrument zur krankheitsübergreifenden Erfassung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität und liegt seit Mitte der Neunziger Jahre auch in einer deutschen Übersetzung vor. (39) (50) (51) Er besteht aus insgesamt 36 Fragen, welche in acht Subskalen, mit durch die Anzahl der jeweiligen Fragen definierter unterschiedlicher Gewichtung, die individuelle Einschätzung der QoL erfassen:

- Körperliche Funktion (10 Fragen)
- Rollenfunktion in körperlicher Hinsicht (4 Fragen)
- Rollenfunktion in emotionaler Hinsicht (3 Fragen)
- Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen)
- Schmerz (2 Fragen)
- Psychisches Wohlbefinden (5 Fragen)
- Vitalität (4 Fragen)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (6 Fragen)

Aus den vorgegeben Antwortmöglichkeiten zu 34 der 36 Fragen werden subskalenbezogene Scores errechnet mit Werten zwischen 0 und 100. Höhere Scores repräsentieren eine bessere, niedrigere eine schlechtere Einschätzung in der jeweiligen Subskala.

Tabelle 1

Beschreibung der mittels SF-36 erhobenen Scores und Interpretation von hohen und niedrigen Score-Werten (adaptiert nach Ware et al. (39))

Skala	Interpretation der Scores	
	Niedrige Scores	Hohe Scores
Körperliche Funktion (Physical functioning - PF)	Einschränkung bei körperlicher Aktivität einschliesslich Waschen und Ankleiden aufgrund des eingeschränkten Gesundheitszustandes	Keine Einschränkung auch bei lebhafter körperlicher Aktivität aufgrund des guten Gesundheitszustandes
Rollenfunktion in körperlicher Hinsicht (Role Physical - RP)	Probleme mit der Arbeit oder sonstigen täglichen Aktivitäten aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes	Keine Probleme mit der Arbeit oder sonstigen täglichen Aktivitäten aufgrund des guten Gesundheitszustandes
Schmerz (Bodily pain - BP)	Sehr ausgeprägte und stark einschränkende Schmerzen	Keine Schmerzen oder keine Einschränkung hierdurch
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (General health - GH)	Beschreibung des eigenen Gesundheitszustandes als schlecht mit Glaube an weitere Verschlechterung	Beschreibung des eigenen Gesundheitszustandes als sehr gut
Vitalität (Vitality - VT)	Jederzeit Gefühl von Müdigkeit und Abgeschlagenheit	Jederzeit Gefühl von Elan und Energie
Soziale Funktionsfähigkeit (Social functioning - SF)	Häufige und erhebliche Beeinträchtigung der normalen sozialen Aktivitäten aufgrund gesundheitlicher und emotionaler Einschränkung	Normale soziale Aktivität ohne Beeinträchtigung durch gesundheitliche oder emotionale Probleme
Emotionale Rollenfunktion (Role emotional - RE)	Probleme mit der Arbeit oder sonstigen täglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme	Keine Probleme mit der Arbeit oder sonstigen täglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme
Psychisches Wohlbefinden (Mental health - MH)	Jederzeit Gefühl von Nervosität und Depression	Jederzeit Gefühl von Glück und Zufriedenheit
Reported health transition	Glaube, der generelle Gesundheitszustand habe sich zu vor einem Jahr deutlich verschlechtert	Glaube, der generelle Gesundheitszustand habe sich zu vor einem Jahr deutlich verbessert

Ein SPSS Algorithmus zur Berechnung der acht subskalenspezifischen Scores des SF-36 wurde von Mogens Trab Damsgaard, Institute of Public Health, Universität Kopenhagen in Dänemark entwickelt und ist im deutschen Manual zum SF-36 veröffentlicht. (51)

Zusätzlich lassen sich zwei aus den jeweils zugehörigen Subskalen zusammengesetzte Summenscores berechnen, der mental composite summary (MCS) und der physical composite summary (PCS).

Durch die klare Konzeption mit einfachen, anschaulichen und gut verständlichen Fragen ist der SF-36 im Allgemeinen gut einsetzbar. Die Validität der einzelnen Fragen zur Diskriminierung wird einheitlich als hoch angegeben und die interne Konsistenz (Cronbachs α) der Subskalen liegt mehrheitlich über dem ≥ 0.07 Kriterium mit Ausnahme der Skalen „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, so dass man davon ausgehen kann, tatsächlich eine verlässliche Messung der QoL zu erzielen. (52)

Zusammenfassend handelt es sich beim SF-36 um ein einfaches und konsistentes Werkzeug zur Erfassung der gesundheitsassoziierten QoL, welches auch für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation als etabliert angesehen werden kann (36) (40) (42) (35)

3.5 Kalkulation des Quality of Well-being Indexes (QWB-Index)

Mittels SF-36 als etabliertem Werkzeug lassen sich reproduzierbare Ergebnisse bezüglich der QoL erzielen. Man erhält aufgrund der Testcharakteristik, Erstellung eines generischen Gesundheitsprofiles, einen Score mit Werten von 0 bis 100 für jede der acht Subskalen. (39) (52) Die darin enthaltene Mehrdimensionalität lässt die kontinuierliche Darstellung der gesundheitsassoziierten Gesundheitswahrnehmung in einem Einzelindex nicht zu. (53) Dies wäre aber Voraussetzung zur Verwendung der QoL bei der Berechnung der Kosteneffektivität der unterschiedlichen Therapieverfahren z.B. dargestellt mittels qualitätsbereinigter Lebensjahre (QALY). Der Quality of Well-being Index (QWB) stellt einen metrischen Gesundheits-Index mit einer kontinuierlichen Skalierung von 0 (Tod) bis 1 (asymptomatisch voll funktionsfähig) dar.

Fryback et. al entwickelten und publizierten ein empirisches Modell zur Vorhersage der QWB aus den mittels SF-36 erhobenen Daten zur QoL. Dazu verwendeten sie ein sechs Variablen enthaltendes Regressionsmodell. (46) (53)

Tabelle 2

Multiplikatoren des sechs Variablen enthaltenden Regressionsmodells zur Vorhersage des QWB aus den Scores des SF-36 (nach Fryback et al. (46))

	Multiplikator
Multiplikationskoeffizient	0,59196
Körperliche Funktion (PF)	0,0012588
Psychisches Wohlbefinden (MH)	-0,0011709
Schmerz (BP)	-0,0014261
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung x Rollenfunktion in körperlicher Hinsicht (GH x RP)	0,00000705
Körperliche Funktion x Schmerz (PF x BP)	0,00001140
Psychisches Wohlbefinden x Schmerz (MH x BP)	0,00001931

Mithilfe dieses Berechnungsmodells wurde der QWB jedes Patienten kalkuliert.

3.6 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit der englischen Version von SPSS 13 (SPSS Inc., Chicago, USA). Für die demographischen und klinischen Daten wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Die Berechnung der acht subskalenspezifischen Scores des SF-36 erfolgte mittels eines von Mogens Trab Damsgaard, Institute of Public Health, Kopenhagen, Dänemark entwickelten Algorithmus. (51) Der QWB wurde mithilfe der Gleichung des linearen Regressionsmodells von Fryback et al. berechnet. (46) Die Testung auf signifikante Unterschiede in den einzelnen Subskalen und des QWB zwischen den drei Gruppen

erfolgte mittels ANOVA. ANOVA steht für Analysis of Variance, auf deutsch Varianzanalyse. Die Anwendung von ANOVA erscheint aufgrund der ausreichenden Gruppengrößen und der annähernden Normalverteilung gerechtfertigt. (54) Darüber hinaus erfolgte zur Adjustierung auf die Kovariaten „Alter“ und „Dialysedauer vor Transplantation bzw. Gesamtdialysedauer“ die Testung mittels ANCOVA. ANCOVA bezeichnet Analysis of Covariance, also die Analyse unter Berücksichtigung einer Kovariate. Sie zeigt einem, ob sich die Gruppen auch dann noch unterscheiden, wenn man den Effekt einer oder mehrerer weiterer Variable, sogenannten Kovariaten, herausrechnet. (55) Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen nach ANOVA sollte als post-hoc Test die Scheffé-Testung erfolgen. Bei Vergleichen bezüglich Variablen, die nur in den beiden Transplantationsgruppen überprüfbar waren, kam der zweiseitige chi-quadrat Test zum Einsatz. Bei einem p-Wert von kleiner 0,05 wurde der Unterschied als signifikant angesehen.

Die Verwaltung der Literaturdatenbank und die Erstellung des Literaturverzeichnisses erfolgte mit Reference Manager 10 (Thomson Reuters, Carlsbad, USA). Die Verwaltung der patientenbezogenen Daten sowie die Erstellung der Anschreiben und des Manuskriptes erfolgte mit Microsoft Office XP (Microsoft Corp., Redmond, USA).

4 ERGEBNISSE

4.1 Identifikation und Rekrutierung der Patienten

4.1.1 ESP-Gruppe

Die Auswertung der Transplantationsdatenbank erbrachte am Campus Virchow-Klinikum 55 und am Campus Mitte 34 Patienten, die seit Beginn des ESP im Januar 1999 bis zum Zeitpunkt der Analyse im November 2004 mittels der Allokationskriterien des Eurotransplant Senior Programs ein Organ erhielten. Davon waren zum Zeitpunkt der geplanten Befragung 3 Patienten verstorben. Ein Patient war unbekannt verzogen. Somit verblieben insgesamt 85 Patienten zur Datenerhebung. Diese konnten z.T. nach telefonischer oder, im Zuge einer Vorstellung in der Transplantationsambulanz, persönlicher Rücksprache vollständig befragt werden.

4.1.2 ETKAS-Gruppe

Die Analyse der Transplantationsdatenbank beider Campi erbrachte insgesamt 32 Patienten nach Nierentransplantation über 65 Jahren, die ab Januar 1997 nicht im ESP, sondern über das übliche Allokationsschema ETKAS ihre Transplantatniere erhielten. Davon waren zum Zeitpunkt der geplanten Befragung insgesamt 4 Patienten verstorben. Ein Patient konnte aufgrund einer erheblichen vaskulären Demenz nicht mittels der im SF-36 vorgesehenen Selbstevaluation befragt werden. Somit verblieben insgesamt 27 Patienten, welche vollständig befragt werden konnten.

4.1.3 Dialysepatienten auf der Warteliste

Auf den Wartelisten der beiden Charité-Campi waren zum Zeitpunkt der Analyse 34 Patienten älter als 65 Jahre als transplantabel gemeldet und entsprachen somit der vordefinierten Vergleichsgruppe. Davon erwies sich ein Patient als unbekannt verzogen, so dass insgesamt 33 Patienten eingeschlossen werden konnten. Wiederum konnten alle Patienten vollständig befragt werden.

4.2 Charakterisierung der Kohorten

Das Alter der ESP-Gruppe lag im Durchschnitt bei $69,7 \pm 3,3$ Jahren, das der ETKAS-Gruppe mit $72,4 \pm 4,0$ Jahren signifikant höher. Mit durchschnittlich $66,8 \pm 2,7$ Jahren waren die Patienten der Warteliste signifikant jünger als die der beiden Transplantations-Kohorten. Die ESP-Gruppe hatte der Rationale des Programms entsprechend signifikant ältere Spender als die ETKAS Kohorte ($71,1 \pm 4,3$ vs. $35,2 \pm 13,1$ Jahre). Die Nachbeobachtungszeit seit der Transplantation war in der ESP-Gruppe signifikant kürzer als in der ETKAS-Gruppe. Dies erklärt sich daraus, dass Patienten über 65 Jahre seit 1999 ganz überwiegend im ESP transplantiert wurden, die zwischen 1997 und 1999 Transplantierten hingegen ausschließlich mittels ETKAS die Organzuteilung erhielten. Auch das höhere Alter der ETKAS-Gruppe und die deutlich geringere Anzahl an ETKAS-Patienten lassen sich so erklären. Die signifikant niedrigere Kreatininclearance in der ESP-Gruppe ist als Effekt der signifikant jüngeren Spender anzusehen. Da dieser Unterschied unmittelbare und untrennbare Folge des Allokationsschemas (ESP bzw. ETKAS) ist, erfolgte im weiteren auch keine Adjustierung bzgl. der Nierenfunktion.

Tabelle 3

Charakteristika der Kohorten (Tx = Transplantation, BMI = *Body mass index*, HLA = *human leukocyte antigen*, PRA = *Panel-reaktive Antikörper*, BPAR = *biopsy proven acute rejection*, n.s. = nicht signifikant)

	ESP(1)	ETKAS (2)	WL (3)	P (1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)
Alter [Jahre]	69,7 ($\pm 3,3$)	72,4 ($\pm 4,0$)	66,8($\pm 2,7$)	je $<0,001$
Männlich [%]	60,7 ($\pm 49,0$)	70,0 ($\pm 46,6$)	59,1($\pm 49,1$)	n.s. (0,63)
Dialyse vor Tx [Monate]	57,6 ($\pm 25,0$)	79,4 ($\pm 58,1$)	33,4($\pm 31,7$)	$<0,05; <0,01; 0,001$
BMI [kg/m^2]	25,4 ($\pm 3,6$)	25,2 ($\pm 3,6$)	24,2($\pm 3,4$)	n.s.
Klinkaufenthalt bei Tx [d]	30,4	30,0		n.s.
Jahre seit Tx	1,9 ($\pm 1,6$)	5,1 ($\pm 3,7$)		$<0,0001$
Spenderalter [Jahre]	71,1 ($\pm 4,3$)	35,2 ($\pm 13,1$)		$<0,0001$
kalte Ischämiezeit [h]	7,6 ($\pm 3,0$)	15,0 ($\pm 6,1$)		$<0,0001$
HLA-mismatches	3,9 ($\pm 1,5$)	1,8 ($\pm 1,6$)		$<0,0001$
HLA-DR mismatches	0,8 ($\pm 0,8$)	0,5 ($\pm 0,5$)		0,056
PRA max vor Tx [%]	2,1 ($\pm 5,0$)	5,4 ($\pm 15,2$)		0,075
Letzte PRA vor Tx [%]	0,2 ($\pm 1,1$)	0,3 ($\pm 1,5$)		0,69
Kreatininclearance [ml/min]	31,7 ($\pm 14,3$)	47,7 ($\pm 21,5$)		$<0,001$
BPAR [%]	44,6 ($\pm 49,9$)	24,6 ($\pm 37,9$)		0,047

4.3 QoL-Ergebnisse des SF-36

Tabelle 4

Darstellung der Ergebnisse des SF-36 der drei Gruppen. Dargestellt sind die Summenscores und die einzelnen Subskalen (Abk. der Scores wie in Tabelle 1, \bar{x} = Durchschnitt, Std.-Abw. = Standardabweichung, SEM = *standard error of the mean*.)

		\bar{x}	Std.- Abw.	SEM	Min	Max
PCS	ESP	36,4	9,9	1,1	19,2	58,0
	WL	38,5	9,7	1,7	19,8	54,7
	ETKAS	38,4	12,2	2,7	12,0	54,0
MCS	ESP	48,3	10,5	1,1	24,0	73,1
	WL	45,2	11,7	2,0	23,4	65,9
	ETKAS	49,3	9,9	2,2	25,3	63,3
PF	ESP	49,3	28,4	3,1	0	100,0
	WL	55,9	25,5	4,4	10,0	95,0
	ETKAS	52,8	30,8	6,9	5,0	95,0
RP	ESP	36,7	39,2	4,2	0	100,0
	WL	37,1	40,1	7,0	0	100,0
	ETKAS	45,0	37,7	8,4	0	100,0
BP	ESP	62,8	28,1	3,1	0	100,0
	WL	67,0	30,7	5,3	0	100,0
	ETKAS	71,6	29,3	6,6	12,0	100,0
GH	ESP	49,6	18,0	1,9	15,0	92,0
	WL	45,1	18,6	3,2	10,0	87,0
	ETKAS	49,7	18,6	4,2	20,0	77,0
VT	ESP	48,5	20,6	2,2	5,0	95,0
	WL	50,0	23,1	4,0	5,0	80,0
	ETKAS	50,8	22,6	5,1	0	85,0
SF	ESP	75,6	22,3	2,4	12,5	100,0
	WL	66,7	30,6	5,3	0	100,0
	ETKAS	73,8	25,1	2,1	25,0	100,0
RE	ESP	55,7	46,7	5,1	0	100,0
	WL	48,5	45,7	8,0	0	100,0
	ETKAS	68,3	38,2	8,5	0	100,0
MH	ESP	68,3	20,1	2,2	16,0	100,0
	WL	66,5	18,6	3,2	32,0	100,0
	ETKAS	69,2	18,9	4,2	12,0	96,0

Wie in Tabelle 4 aus Standardabweichung und SEM-Werten ersichtlich streuen diese überwiegend moderat in den einzelnen Gruppen und Subskalen, insbesondere in den Summenscores PCS und MCS. Ausnahmen bilden jeweils die Ergebnisse zur körperlichen und emotionalen Rollenfunktion (RP und RE), die eine starke Streuung aufweisen.

4.4 Ergebnisse des per Regressionsanalyse ermittelten QWB-Index

Tabelle 5

Deskriptive Statistik der mittels des beschriebenen Regressionsmodells errechneten QWB (\bar{x} = Durchschnitt, Std.-Abw. = Standardabweichung, SEM = *standard error of the mean*)

		\bar{x}	Std.- Abw.	SEM	Min	Max
QWB [%]	ESP	62,5	8,0	0,9	46,2	82,0
	WL	64,1	7,4	1,3	52,5	78,4
	ETKAS	64,1	8,7	1,9	52,2	78,5

Der Vergleich der drei Gruppen zeigte lediglich geringe Unterschiede von maximal 1,6%, die auch in der statistischen Analyse mittels ANOVA nicht signifikant waren.

Tabelle 6

Paarweiser Vergleich des QWB mittels ANCOVA (SE = Standardfehler, 95%-KI = 95% Konfidenzintervall, * = signifikant)

		Differenz der Mittelwerte	SE	p-Wert	95%-KI	
ESP	WL	1,7	2,0	0,4	-2,4 – 5,7	
	ETKAS	-4,4	2,1	0,04*	-8,6 - -0,2	
QWB	WL	ESP	-1,7	2,0	0,4	-5,7 – 2,4
		ETKAS	-6,1	2,9	0,04*	-11,9 - -0,3
ETKAS	ESP	4,4	2,1	0,04*	0,2 – 8,6	
	WL	6,1	2,9	0,04*	0,3 – 11,9	

Nach Adjustierung für die signifikant unterschiedlichen Variablen Alter [Mittelwert 69,3 Jahre] und die Dauer der Dialyse vor Transplantation bzw. Dialysedauer insgesamt [Mittelwert 58,4 Monate] lag der QWB-Wert in der ETKAS-Gruppe mit 66,9 am höchsten, gefolgt von der ESP-Gruppe mit 62,5. In der Gruppe der Wartelistenpatienten wurde mit 61,0 der niedrigste QWB errechnet. Mittels ANCOVA ließ sich ein knapp signifikanter Unterschied des QWB-Index der ETKAS-Gruppe gegenüber der ESP-Gruppe und der Wartelistenpatienten ermitteln (Tabelle 6).

4.5 Vergleich der QoL der Gruppen

Bei der statistischen Analyse der Ergebnisse für die acht beschriebenen Subskalen sowie die beiden Summenscores mittels ANOVA fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Einzelbetrachtung aller Einzelfragen zeigte für zwei Fragen („Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand eingeschränkt beim Steigen **mehrerer** Treppenabsätze?“ und „Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bezeichnen?“) einen signifikanten Unterschied. Aufgrund fehlender Signifikanz der Unterschiede zwischen den Subskalen und den Summenscores wurden keine post-hoc Analysen durchgeführt. Bei Betrachtung der Subskalen- und Summenscore-Werte nach Adjustierung für die signifikant unterschiedlichen Variablen Alter [Mittelwert 69,3 Jahre] und die Dauer der Dialyse vor Transplantation bzw. Dialysedauer insgesamt [Mittelwert 58,4 Monate] mittels ANCOVA fällt auf, dass die Werte der ETKAS-Gruppe durchgängig am höchsten waren, gefolgt von der ESP-Gruppe. Die Wartelisten-Gruppe lieferte durchgehend die niedrigsten Werte (siehe Tabelle 7 und Abbildung 3). Der paarweise Vergleich der Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied der Subskala „Rollenfunktion in emotionaler Hinsicht“ (RE) zugunsten der ETKAS-Gruppe gegenüber der Wartelisten-Gruppe (siehe Tabelle 8). Die Unterschiede zwischen ETKAS und ESP sowie zwischen ESP und Warteliste waren nicht signifikant. Auch alle anderen Differenzen der Werte der Subskalen und Summenscores waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 7

Werte der Subskalen und Summenscores nach Adjustierung für Alter und Dialysedauer vor Transplantation bzw. Dialysedauer insgesamt \pm Standardfehler

	ETKAS	ESP	WL
PSC	41,2 \pm 2,5	36,6 \pm 1,1	35,2 \pm 2,4
MSC	50,1 \pm 2,7	48,2 \pm 1,2	44,7 \pm 2,6
PF	62,8 \pm 6,9	49,4 \pm 3,0	44,2 \pm 6,5
RP	52,5 \pm 9,8	37,0 \pm 4,3	31,2 \pm 9,2
BP	78,4 \pm 7,2	63,1 \pm 3,1	59,4 \pm 6,8
GH	50,4 \pm 4,5	49,7 \pm 2,0	43,9 \pm 4,3
VT	52,7 \pm 5,4	48,8 \pm 2,4	47,4 \pm 5,2
SF	78,5 \pm 6,2	75,6 \pm 2,7	63,2 \pm 5,9
RE	78,3 \pm 11,2	55,3 \pm 4,9	37,3 \pm 10,6
MH	70,5 \pm 4,9	67,9 \pm 2,2	66,3 \pm 4,7

Tabelle 8

Paarweiser Vergleich der Subskalen und Summenscores des SF-36 mittels ANCOVA (SE = Standardfehler, n.s. = nicht signifikant, * = signifikant)

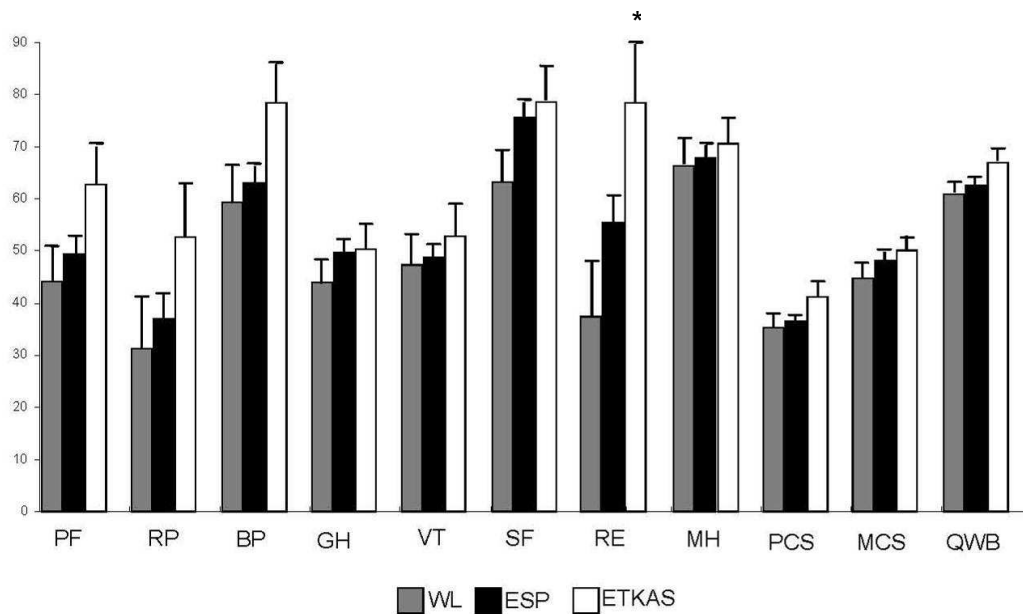
			Differenz der Mittelwerte	SE	p-Wert
PCS	ESP	WL	1,4	2,7	n.s.
		ETKAS	-4,2	2,8	n.s.
	WL	ESP	-1,4	2,7	n.s.
		ETKAS	-6,0	3,8	n.s.
	ETKAS	ESP	4,6	2,8	n.s.
		WL	6,0	3,8	n.s.
MCS	ESP	WL	3,5	2,8	n.s.
		ETKAS	-2,0	2,9	n.s.
	WL	ESP	-3,5	2,8	n.s.
		ETKAS	-5,5	4,0	n.s.
	ETKAS	ESP	2,0	2,9	n.s.
		WL	5,5	4,0	n.s.
PF	ESP	WL	5,3	7,2	n.s.
		ETKAS	-13,4	7,5	n.s.
	WL	ESP	-5,3	7,2	n.s.
		ETKAS	-18,6	10,3	n.s.
	ETKAS	ESP	13,4	7,5	n.s.
		WL	18,6	10,3	n.s.
RP	ESP	WL	5,7	10,2	n.s.
		ETKAS	-15,6	10,7	n.s.
	WL	ESP	-5,7	10,2	n.s.
		ETKAS	-21,3	14,7	n.s.
	ETKAS	ESP	15,6	10,7	n.s.
		WL	21,3	14,7	n.s.
BP	ESP	WL	3,6	7,5	n.s.
		ETKAS	-15,3	7,9	n.s.
	WL	ESP	-3,6	7,5	n.s.
		ETKAS	-18,9	10,8	n.s.
	ETKAS	ESP	15,3	7,9	n.s.
		WL	18,9	10,8	n.s.

Fortsetzung Tabelle 8

			Differenz der Mittelwerte	SE	p-Wert
GH	ESP	WL	5,8	4,7	n.s.
		ETKAS	-0,7	5,0	n.s.
	WL	ESP	-5,8	4,8	n.s.
		ETKAS	-6,5	6,8	n.s.
	ETKAS	ESP	0,7	5,0	n.s.
		WL	6,5	6,8	n.s.
VT	ESP	WL	1,4	5,7	n.s.
		ETKAS	-4,0	5,9	n.s.
	WL	ESP	-1,4	5,7	n.s.
		ETKAS	-5,3	8,2	n.s.
	ETKAS	ESP	4,0	5,9	n.s.
		WL	5,3	8,2	n.s.
SF	ESP	WL	12,4	6,5	n.s.
		ETKAS	-2,9	6,8	n.s.
	WL	ESP	-12,4	6,5	n.s.
		ETKAS	-15,3	9,3	n.s.
	ETKAS	ESP	2,9	6,8	n.s.
		WL	15,3	9,3	n.s.
RE	ESP	WL	18,0	11,7	n.s.
		ETKAS	-23,0	12,3	n.s.
	WL	ESP	-18,0	11,7	n.s.
		ETKAS	-41,0*	16,9	0,017*
	ETKAS	ESP	23,0	12,3	n.s.
		WL	41,0*	16,9	0,017*
MH	ESP	WL	1,6	5,2	n.s.
		ETKAS	-2,6	5,4	n.s.
	WL	ESP	-1,6	5,2	n.s.
		ETKAS	-4,2	7,5	n.s.
	ETKAS	ESP	2,6	5,4	n.s.
		WL	4,2	7,5	n.s.

Abbildung 3

Graphische Darstellung der adjustierten Werte der Subskalen und Summenscores sowie des QWB (in Prozent) mit Standardfehler (Abkürzungen wie in Tabelle 1, * = signifikant gegen WL)



Zusammenfassend erreicht der Unterschied bezüglich der gesundheitsassoziierten QoL zwischen den im ESP transplantierten Patienten und der ETKAS-Gruppe in keiner der untersuchten Subskalen oder Summenscores statistische Signifikanz bei durchgehend höheren Werten in der ETKAS-Gruppe. Die ESP-Kohorte unterschied sich bei wiederum bei gegenüber der Wartelisten-Kohorte höheren Werten nicht signifikant von dieser. Der Vergleich der ETKAS-Gruppe und der Wartelisten-Gruppe erbrachte bei durchgehend höheren Werten der ETKAS-Gruppe einen signifikant günstigeren Wert in der Subskala „Rollenfunktion in emotionaler Hinsicht“.

5 DISKUSSION

5.1 Allgemeine QoL nach Nierentransplantation

Die Lebensqualität ist bei Dialysepatienten ein direkter Prädiktor für Mortalität. Erst kürzlich konnte eine große niederländische Studie an deutlich über 1000 inzidenten Dialysepatienten zeigen, dass die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes, gemessen mittels der spezifischen Subskala des SF-36 (GH), auch nach Adjustierung für verschiedene Kovariaten wie Alter, Geschlecht, BMI, sozialen Status, Rauchen u.Ä. ein unabhängiger Vorhersageparameter für Mortalität ist. (56) Auch ein im Vergleich zu einer gesunden Population erniedrigter körperbezogener Summenscore (PCS), erhoben an über 1000 US-amerikanischen Dialysepatienten, erwies sich als unabhängiger Prädiktor für Morbidität und Mortalität. (34) Während bei letzterem (PCS) der unmittelbare Einfluss auf den Krankheitsverlauf naheliegend erscheint, gilt die exzellente Vorhersagekraft der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes (GH) für die Mortalität beispielsweise bei onkologischen Patienten aber eben auch bei Dialysepatienten gelegentlich als überraschend. (57)

Versuche der Exploration der Lebensqualität nach Nierentransplantation finden sich seit Mitte der siebziger Jahre, zunächst vorwiegend bei Jugendlichen und Kindern. So berichtete 1978 eine Gruppe aus den USA von 18 Jugendlichen nach Nierentransplantation, von denen die Hälfte, alle mit guter Transplantatfunktion, eine normale Lebensqualität gemessen an Alltagsbewältigung z.B. in der Schule aufwies. (58) Die erste klassische und vielzitierte systematische Erhebung der QoL transplantierte Patienten im Vergleich zu einer Dialysepopulation mit großer Patientenzahl wurde 1985 veröffentlicht. Hierbei zeigte sich für die Transplantation eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Die Autoren empfahlen allerdings Zurückhaltung bezüglich einer Verallgemeinerung der erhobenen Befunde auf alle Transplantations- und Dialysepatienten, da sie die Repräsentativität ihrer Daten zumindest in Frage stellten. (37)

Seitdem findet sich mit jeder Dekade eine stete Zunahme der veröffentlichten Daten zur QoL nach Nierentransplantation. Dabei bedient man sich ganz überwiegend generischer Werkzeuge zur Befragung. Bei weitem am häufigsten kommt hierbei der SF-36 zum Einsatz. (45) Beim Vergleich der einzelnen Studien zeigt sich eine ausgeprägte Heterogenität der untersuchten Patientenkohorten, so dass eine

vergleichende Betrachtung enorm erschwert ist. (59) (35) Im Folgenden werden die Untersuchungen mit relevanter Patientenzahl und die vorliegenden sporadischen Berichte kleinerer älterer Kohorten diskutiert.

In einer kanadischen Studie von 1996 wurden insgesamt 168 Patienten im Mittel sechs Monate nach Nierentransplantation zur QoL befragt. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung nach Transplantation, die auch nach 2 Jahren bei 77 weiterverfolgten Patienten noch nachweisbar war. Als weiterer Parameter zur Darstellung der Lebensqualität wurde zusätzlich der Anteil der Erwerbstätigkeit betrachtet. Dieser stieg nach 2 Beobachtungsjahren von 30 % auf 45%. Mit der Transplantation ging eine deutliche Verbesserung der QALY einher. Dies spiegelte sich auch in der vergleichenden Analyse der Behandlungskosten vor Transplantation und im ersten Jahr danach wieder. Hierbei ergab sich für das erste Jahr nach Transplantation Kostenneutralität. Für jedes weitere Jahr zeigte sich dann ein deutlicher Kostenvorteil der Transplantation gegenüber einer Dialysebehandlung auch bei älteren Patienten über 60 Jahren. (60)

Eine spanische Studie aus 1998 verglich bei 93 Patienten die QoL vor und im Mittel $17,6 \pm 6,8$ Monate nach Transplantation. Die Gruppe von 88 Patienten mit guter Transplantatfunktion zeigte eine signifikante Besserung der zur Selbsterhebung benutzten Karnofsky Skala und des *Sickness Impact Profile*. Bei 22 älteren Patienten über 55 Jahre fiel dieser Effekt allerdings deutlich geringer aus als bei den jüngeren. Keine Änderung zur Situation vor Transplantation fand sich bei 5 Patienten mit Transplantatversagen. (41)

Ebenfalls 1998 erschien eine weitere Studie mit Daten von 24 spanischen Transplantationspatienten im Alter von durchschnittlich 68 ± 3 Jahren, deren mittels SF-36 erhobene QoL mit der von 100 älteren Dialysepatienten (im Mittel 72 ± 5 Jahre) verglichen wurde. Hierbei fand sich in 5 von 8 Subskalen ein signifikanter Vorteil der transplantierten Patienten. Allerdings war die Dialysepopulation auch signifikant älter und nur 2 dieser Patienten befanden sich auf der Warteliste zur Transplantation, so dass letztlich unklar bleibt, ob nicht *per se* eine Population mit schlechterer QoL zum Vergleich herangezogen wurde und hier ein unzulässiger *Bias* eine seriöse Schlussfolgerung stark einschränkt. (36)

Einen Vergleich der mittels SF-36 erhobenen QoL von 395 transplantierten Patienten mit einem Durchschnittsalter von $42,2 \pm 10,3$ Jahren und der QoL der Normalbevölkerung vollzieht eine japanische Studie aus dem Jahre 1999. Bis auf die Frage nach Schmerzen (BP) zeigen alle Subskalen für die transplantierten Patienten niedrigere Werte als im japanischen Durchschnitt, vier davon mit signifikanter Differenz. Auffallend war vor allem die extrem niedrige allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH). Beim Versuch einer Erklärung hierzu verweisen die Autoren auf die im Zeitraum der Befragung (1997/1998) für Japan im Vergleich zur westlichen Welt noch relativ niedrigen Transplantationszahlen. Die relative Seltenheit der Organtransplantation in Japan zu dieser Zeit könnte aus Sicht der Autoren die Patienten dazu veranlasst haben, ihren Gesundheitszustand als besonders und eben auch besonders schlecht gegenüber der Durchschnittsbevölkerung wahrzunehmen. Daten aus anderen Ländern (z.B. USA und Schottland) zeigen keine derart ausgeprägte Diskrepanz. (61)

Ebenfalls aus Japan stammt eine im Jahr 2000 publizierte Arbeit, die Ergebnisse einer Erhebung der QoL mittels SF-36 von 117 Patienten nach Nierentransplantation mit 49 Wartelistenpatienten und 65 Dialysepatienten, die nicht für eine Transplantation vorgesehen waren, verglichen. Dabei waren die Dialysepatienten knapp 46 Jahre alt, die Organempfänger knapp 44 Jahre. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei $33 \pm 9,5$ Jahren. Vier der Subskalen (PF, BP, GH und SF) zeigten signifikant höhere Scores bei Transplantierten gegenüber Dialysepatienten. Vergleicht man aber nur die Wartelistenpatienten mit den Transplantierten, so fand sich ein signifikanter Vorteil für letztere nur für die Gesundheitswahrnehmung (GH). Auch wenn jüngere Patienten tendenziell höhere Scores aufwiesen, ließ sich keine signifikante Alterskorrelation nachweisen. (40)

Eine große Waliser Arbeit aus 2005 fand im SF-36 bis auf Schmerzwahrnehmung (BP) und emotionale Rollenfunktion (RE) durchgehend signifikant höhere Scores bei 125 Nierentransplantierten im Alter von durchschnittlich 53 Jahren gegenüber 60 Dialysepatienten mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahren. Es erfolgte keine Adjustierung für das Patientenalter. (42)

Über einen Vergleich der QoL von 302 Transplantierten (38 ± 11 Jahre) sowohl mit 278 gesunden Kontrollprobanden (39 ± 10 Jahre) als auch mit 271 Dialysepatienten (HD und PD, 48 ± 15 bzw. 46 ± 14 Jahre) berichtet eine türkische Arbeit 2006. Hierbei

lagen die Subskalenscores im SF-36 der Organempfänger durchgehend zwischen den Kontrollen und den Patienten mit Dialyse, die Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant. (44)

52 ältere (im Durchschnitt 66,8 Jahre) Nierenempfänger waren Gegenstand einer italienischen Untersuchung aus 2008. Im Vergleich zu einer Kontrollpopulation ohne terminale Niereninsuffizienz zeigten diese im SF-36 signifikante niedrigere Werte nur für die Subskalen Schmerz (BP), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH), soziale Funktionsfähigkeit (SF) und, hier nur die 33 männlichen Patienten, Vitalität (VT). Diese kleine Gruppe zeigte somit eine relativ gute QoL für Transplantationspatienten verglichen mit anderen Untersuchungen. (43) Im Vergleich zu den hier erhobenen Daten zu ESP-Patienten fanden sich bei den älteren Transplantierten in allen Subskalen jedoch niedrigere Scorewerte, obgleich sie ein jüngeres Durchschnittsalter aufwiesen. Die vergleichsweise kleine Kohorte schränkt die Aussagekraft allerdings erheblich ein.

Durchgehend in allen dargestellten Studien zeigt sich eine unveränderte oder verbesserte QoL der Transplantierten im Vergleich zu Dialysepatienten. Dieser Effekt ist bei jüngeren Patienten stärker ausgeprägt als bei älteren. Die durchschnittliche QoL einer gesunden Kontrollpopulation wird jedoch nur in Ausnahmefällen erreicht, ganz überwiegend bleiben die Scorewerte der terminal Niereninsuffizienten auch nach Transplantation deutlich unter denen Gesunder.

Zwei Meta-Analysen aus 2001 und, speziell anhand von SF-36-Ergebnissen, aus 2007 bestätigen diese Aussage und zeigen zusammenfassend die Nierentransplantation bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als die wichtigste Intervention zur Verbesserung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität. (62) (59) (35)

5.2 Spezifische Situation im ESP

Der Anteil der Empfänger über 65 Jahre im Bereich von Eurotransplant hat zwischen 1991 und 2007 von 3,6% auf 19,7% zugenommen, während der Anteil der Patienten unter 46 Jahren deutlich abgenommen hat. (32) Dies ist zum einen auch Folge der Einführung des ESP selbst. Zum anderen ist es aber auch Ausdruck der zunehmenden Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz bei Älteren. Hier spiegeln

sich der demographische Wandel und die erfolgreiche Therapie nicht-renaler Grundkrankheiten, die ein „Erleben“ der terminalen Niereninsuffizienz erst ermöglicht haben wieder.

Seit der Einführung des ESP hat sich die Verfügbarkeit von Nieren älterer Spender verdoppelt. Die spezifische Organverteilung des Programms mit lokaler oder regionaler Vergabe hat zu einer signifikant kürzeren kalten Ischämiezeit und einem geringeren Anteil von verzögerter Funktionsaufnahme der Nieren bei älteren Empfängern geführt. (31) Allerdings findet sich ein erhöhter Anteil akuter Rejektionen. (31) (32) Diese Beobachtung wurde mit einer erhöhten Immunogenität und mutmaßlich auch der Präsenz pro-inflammatorischer Zytokine sowie erhöhter *major histocompatibility* Antigenpräsentation in Epithel- und Endothelzellen erklärt. Auch ein erhöhter Anteil von Gedächtniszellen sowie cytotoxischer Zellen scheint hierbei eine Rolle zu spielen. (32) (63)

Die gesundheitsassoziierte Lebensqualität nach Transplantation im ESP unterscheidet sich nach den hier vorliegenden Daten nicht signifikant von der konventionell mittels ETKAS transplantierte älterer Patienten. Bezüglich des Transplantat- und Patientenüberlebens sind die Ergebnisse im ESP und ETKAS vergleichbar. (30) Somit besteht für die ESP-Patienten durch die Spezifika des Programms und insbesondere die „ältere“ Transplantatniere zunächst kein signifikanter Nachteil.

Gleichzeitig sind die Erfolge bei einer Vergabe der Nieren älterer Spender an jüngere Empfänger gegenüber konventioneller Organzuteilung deutlich eingeschränkt. (31) (7) Somit bewährt sich das Konzept des ESP hinsichtlich der angestrebten Erweiterung des Donorpools und der erwünschten Verkürzung der Wartezeit für die besonders vulnerablen älteren Empfänger.

Im Vergleich zu den Wartelistenpatienten zeigen die hier vorliegenden Daten keinen signifikanten Vorteil der QoL für ESP-Patienten. Auffällig ist jedoch, dass die Scores in allen Subskalen ausnahmslos über denen der Wartelistenkohorte liegen. Insbesondere in den Subskalen „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“ weisen die ESP-Patienten deutlich höhere Scores auf, aber auch in der prognostisch bedeutsamen allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (GH).

Vergleicht man die Scorewerte mit denen zweier gesunder Vergleichskohorten aus Deutschland (Studenten und gesunde Eltern) zeigen alle drei hier untersuchten

Kohorten durch alle Subskalen hindurch deutlich niedrigere Werte. Dies gilt ebenfalls für die altersadjustierten Vergleichswerte. (52) Zu den hier vorliegenden Daten vergleichbare Scorewerte finden sich in einer 1995 von Bullinger et al. beschriebenen Kohorte von AVK-Patienten. (52)

Eine mögliche Verzerrung der vergleichsweise guten QoL-Ergebnisse der ETKAS Gruppe könnte dadurch begründet sein, dass der zeitliche Abstand zur Transplantation mit durchschnittlich 5,4 Jahre höher war, als in der ESP-Gruppe. Das mit *Survival-Bias* oder *Selection-Bias* beschriebene selektive Überleben vergleichsweise fitter Patienten mit höherer Lebensqualität ist nicht sicher auszuschließen (Daten siehe Tabelle 3). In der ESP-Gruppe hingegen waren im Mittel erst $1,9 \pm 1,6$ Jahre seit der Transplantation vergangen und insbesondere im ersten Jahr fand sich eine höhere Rejektionsrate. Darüber hinaus gibt es Daten zur deutlich höheren operativen Komplikationsrate bei älteren Empfängern allgemein und auch speziell im ESP. (64) (65)

Bei Kalkulation des QWB fand sich auch nach Adjustierung für Alter und Dialysedauer kein signifikanter Unterschied zwischen der ESP-Gruppe und den Wartelistenpatienten. Für die ETKAS-Gruppe fand sich ein gerade signifikanter Unterschied zu deren Gunsten. Dies könnte, wie schon für die QoL diskutiert, Effekt eines *Survival-Bias* sein.

Der Vergleich des hier ermittelten QWB für ESP-Patienten von 62,5 mit dem einer im Mittel $76,8 (\pm 4,24)$ Jahre alten Population einer grossen Zufallsstichprobe ($n=424$) mit Mobilitätseinschränkung von 63,4, zeigt unter Annahme einer klinisch relevanten Abweichung ab einer Differenz von 3% (*minimally clinical important difference* MCID) keinen bedeutsamen Unterschied. (66) Dagegen fand sich bei einer gesunden Population höheren Alters ($74,7 \pm 6,6$ Jahre, $n=301$) mit einem QWB von 70,3 ein signifikanter und auch klinisch bedeutsamer Unterschied. (67) Obgleich aufgrund der Unterschiede in den Populationen und dem Ursprung der Datengewinnung (USA gegenüber Deutschland) sicher geringe Limitationen in der Übertragbarkeit bestehen unterstreicht dies die ausgeprägte Einschränkung der Lebensqualität durch den Krankheitsverlauf bei terminaler Niereninsuffizienz trotz Transplantation. Dennoch findet sich im Vergleich zu Studien mit einer großen Anzahl ($n=1218$) älterer Patienten (Durchschnitt 67 Jahre.) mit schwerer chronischer Erkrankung wie einem pulmonalem Emphysem ein relevant besserer QWB (62,5 gegenüber 57,1). (68)

Obgleich der QWB für ökonomische Berechnungen (z.B. von QALY) besser geeignet und etabliert ist, werden mittels SF-36 auch psychometrische Dimensionen erfasst, die sich im QWB schlechter abbilden. (53) (46) Somit erscheint dieses utilitaristische Maß für gesundheitsökonomische Aspekte zwar grundsätzlich geeignet, trägt der Komplexität der verschiedenen Domänen von Lebensqualität im Einzelfall aber unzureichend Rechnung. Die vorliegende Arbeit stellt mit 85 Patienten die bislang größte Erhebung von QoL-Daten im ESP dar. Für eine sicherere Interpretation etwaiger statistischer Unterschiede wäre zweifellos eine noch höhere Gruppenstärke, insbesondere auch in den Vergleichsgruppen, sehr wünschenswert.

5.3 Schlussfolgerungen

Durch Einführung des ESP konnte der Spenderpool zur Nierentransplantation für Patienten über 65 Jahre erfolgreich erweitert werden mit gutem Erfolg bezüglich des Patienten- und Organüberlebens. (30) (31) (32) Die mittels SF-36 erhobene gesundheitsassoziierte Lebensqualität der so transplantierten Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von der konventionell transplantierten Patienten. Die hier vorgelegten Daten zeigen nach Adjustierung für Alter und Dialysedauer bezüglich QoL lediglich einen Trend zu geringfügig höherer Lebensqualität in der konventionellen ETKAS-Gruppe gegenüber der ESP-Gruppe, die wiederum tendenziell bessere Werte im Vergleich mit der Wartelistenkohorte zeigte.

Bullinger et al. geben als klinisch und sozial relevanten Unterschied eine Differenz von 5 für die Skalenwerte an. (52) Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Standardabweichungen der Skalen ergeben sich für den Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen nach Bullinger erforderliche Gruppengrößen von 104 bis 366 Patienten, die in der vorliegenden Arbeit nicht erreicht werden. Differenzen von 10 Punkten je Skala wären mit den vorliegenden Fallzahlen statistisch signifikant nachweisbar, während für Unterschiede von 20 Punkten Gruppenstärken zwischen 8 und 24 ausreichend wären.

5.4 Ausblick

Für Europa gibt es aus Italien und Norwegen erste Daten zu sogenannten ultra-alten (>75 Jahre) Spendern und Empfängern einer Transplantatniere. (69) (64) Diese beschränken sich bislang auf klinische Erfolgsparameter wie Funktionsaufnahme des Transplantates, Patienten- und Transplantatüberleben u.Ä.. Daten zur QoL liegen bislang nicht vor. Für den Bereich von Eurotransplant wird aktuell aufgrund der erhöhten Rate an akuten Rejektionen im ESP ein neues Programm, das *Eurotransplant Senior DR-compatible Program*, kurz ESDP, aufgelegt. Hierbei wird die Vermeidung von HLA-DR Unterschieden als weiteres Allokationskriterium zu den beschriebenen ESP-Kriterien hinzugefügt. Von Beginn an sollen ESP und ESDP prospektiv miteinander verglichen werden. (32) Für all diese Bemühungen wäre die zusätzliche und idealerweise auch longitudinale Erhebung der QoL wünschenswert, um auch diese Dimension einer „erfolgreichen“ Behandlung abzubilden und eine umfassende Evaluation dieser neuen Therapieoption aus Patienten- und gesellschaftlicher Sicht zu ermöglichen.

Alle Erfolge der Transplantationsmedizin sollen auch bei Betrachtung der Lebensqualität eines nicht vergessen lassen: die wichtigste Intervention zum Erhalt von QoL ist die Vermeidung der terminalen Niereninsuffizienz. Somit besitzt die Prävention auch aus Sicht der gesundheitsassoziierten Lebensqualität eine überragende Bedeutung.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Krankheitsbild der terminalen Niereninsuffizienz zeigt in den letzten Jahren insbesondere in der älteren Bevölkerung eine beeindruckende Zunahme. Dies hat neben dem Aspekt der Morbidität und Mortalität des einzelnen Patienten mit dem Verlust von individueller gesundheitsassoziierter Lebensqualität (QoL) aufgrund der erheblichen finanziellen Ressourcen, die zur Behandlung aufgewendet müssen, auch gesamtgesellschaftliche Auswirkungen. Durch eine Nierentransplantation kann, im Vergleich zur chronischen Hämodialyse, die Prognose der Patienten bezüglich Mortalität gebessert werden. Zudem bieten sich spätestens ab dem zweiten Jahr gesundheitsökonomische Vorteile. Um den Transplantationserfolg auch für die kritische Patientengruppe über 65 Jahre zu sichern, initiierte Eurotransplant 1999 das *European Senior Program*, welches der besonderen Situation der älteren Empfänger Rechnung tragen soll und sich bezüglich Transplantat- und Patientenüberleben bereits bewährt hat. Zur Messung der QoL nach Transplantation können verschiedene Messwerkzeuge zum Einsatz kommen. Ein hierfür seit langem etablierter und bewährter Fragebogen ist der SF-36 *health care questionnaire*.

Die Erfassung der gesundheitsassozierten Lebensqualität nach Transplantation im ESP erfolgte unter Zuhilfenahme der deutschen Version des SF-36. Ebenfalls befragt wurden Patienten über 65 Jahren auf der Warteliste zur Transplantation sowie mittels des konventionellen Allokationssystem ETKSA transplantierte Empfänger älter 65 Jahre. Der Vergleich der Scorewerte der einzelnen Subskalen und Summenscores des SF-36 erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA) und, nach Adjustierung für die signifikant unterschiedlichen Parameter Alter und Dialysedauer, mittels ANCOVA. Zudem erfolgte die Kalkulation des Quality of Well-being score (QWB), und der Vergleich dieser Ergebnisse zwischen den drei beschriebenen Kohorten.

Insgesamt konnten 84 ESP-Patienten, 27 ETKAS-Patienten und 33 Wartelistenpatienten vollständig befragt werden. Nach Adjustierung fanden sich für die ETKAS-Gruppe für alle Merkmale die höchsten Werte, obgleich nur die Subskala „emotionale Rollenfunktion“ sich signifikant von der Wartelistenpopulation unterschied. Die Werte der ESP-Patienten lagen durchgängig zwischen denen der ETKAS- und Wartelistenpopulation. Der QWB der ETKAS-Gruppe lag knapp signifikant über dem

der ESP-Gruppe. Für die Wartelistengruppe zeigte sich hier der geringste Wert aber kein signifikanter Unterschied.

Die Selbsteinschätzung des eigenen gesundheitsassoziierten Lebensqualität terminal niereninsuffizienter Patienten ist ein guter Prädiktor bezüglich Mortalität. Der Vorteil der QoL Nierentransplantierter gegenüber Dialysepatienten ist in der Literatur gut belegt. Dieser positive Effekt ist bei älteren Patienten geringer ausgeprägt als bei jüngeren, obgleich auch bei diesen die Werte der gesunden Durchschnittsbevölkerung im allgemeinen nicht erreicht werden können. Mit den hier vorgelegten Daten erfolgte erstmals eine größere systematische Befragung von ESP-Patienten zur QoL. Ein signifikanter Vorteil gegenüber einer gleich alten Wartelistenpopulation konnte bei durchgehend höheren Werten in den einzelnen Subskalen und Summenscores nicht nachgewiesen werden.

Gegenwärtige Entwicklungen wie sogenannte „ultra-alte“ Spender und Empfänger oder das *Eurotransplant Senior DR-compatible Program* böten Gelegenheit der systematischen Evaluation der QoL älterer Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Insbesondere eine Erfassung der Veränderung dieser durch die Transplantation wäre wünschenswert.

7 LITERATUR

Reference List

1. Meguid EN, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365: 331-340.
2. Collins AJ, Foley RN, Herzog C et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report Abstract. *American Journal of Kidney Diseases* 2009;53: VI-VII.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21: 1414-1431.
4. Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006|2007. 1-6-2008.
5. Gura V, Macy AS, Beizai M, Ezon C, Golper TA. Technical breakthroughs in the wearable artificial kidney (WAK). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1441-1448.
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341: 1725-1730.
7. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 589-597.
8. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294: 2726-2733.

9. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1859-1865.
10. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351: 1344-1346.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351: 1296-1305.
12. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75: 1291-1295.
13. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4: 1662-1668.
14. Ray JA, Valentine WJ, Secnik K et al. Review of the cost of diabetes complications in Australia, Canada, France, Germany, Italy and Spain. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 1617-1629.
15. Salonen T, Reina T, Oksa H, Rissanen P, Pasternack A. Alternative strategies to evaluate the cost-effectiveness of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2007;39: 289-298.
16. Hagenmeyer EG, Haussler B, Hempel E et al. Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplantation* 2004;77: 1545-1550.
17. Oostenbrink JB, Kok ET, Verheul RM. A comparative study of resource use and costs of renal, liver and heart transplantation. *Transpl Int* 2005;18: 437-443.

18. Molzahn M, Tuffs A, Vollmann J. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Heft 17 - Organtransplantation und Organspende. 1-10-2003. Robert Koch-Institut.
19. Eurotransplant International Foundation. Eurotransplant Annual Report 2008. 2009.
20. Eurotransplant. Preliminary monthly statistics Eurotransplant January 01 - November 30. 30-11-2009.
http://www.eurotransplant.nl/files/statistics/2009_january1_november30.pdf.
21. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Organspende und Transplantation in Deutschland 2008 Jahresbericht. 2009.
22. de Fijter JW, Persijn GG. Age, the riddle of renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 2307-2310.
23. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344: 726-731.
24. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58: 1311-1317.
25. Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, da Costa AG. Influence of dialysis duration and modality on kidney transplant outcomes. *Transplant Proc* 2009;41: 837-839.
26. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 4: 114-125.
27. Schold JD, Meier-Kriesche HU. Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 532-538.

28. Cohen B, Smits JM, Haase B, Persijn G, Vanrenterghem Y, Frei U. Expanding the donor pool to increase renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 34-41.
29. Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2002;2: 664-670.
30. Fritsche L, Horstrup J, Budde K et al. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant* 2003;3: 1434-1439.
31. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the eurotransplant senior program. *Am J Transplant* 2008;8: 50-57.
32. de Fijter JW. An old virtue to improve senior programs. *Transpl Int* 2009;22: 259-268.
33. Mujais SK, Story K, Brouillette J et al. Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1293-1301.
34. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997;30: 204-212.
35. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38: 443-464.
36. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM et al. Health-related quality of life (HRQOL) in end stage renal disease (ESRD) patients over 65 years. *Geriatr Nephrol Urol* 1998;8: 85-94.
37. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Jr. et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985;312: 553-559.

38. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000;35: 629-637.
39. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30: 473-483.
40. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology* 2000;56: 201-206.
41. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, Sanz-Guajardo D, Valderrabano F. Changes in quality of life after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998;32: 93-100.
42. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 1777-1783.
43. Cornella C, Brustia M, Lazzarich E et al. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age. *Transplant Proc* 2008;40: 1865-1866.
44. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS et al. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc* 2006;38: 419-421.
45. Butt Z, Yount SE, Caicedo JC, Abecassis MM, Cella D. Quality of life assessment in renal transplant: review and future directions. *Clin Transplant* 2008;22: 292-303.
46. Fryback DG, Lawrence WF, Martin PA, Klein R, Klein BE. Predicting Quality of Well-being scores from the SF-36: results from the Beaver Dam Health Outcomes Study. *Med Decis Making* 1997;17: 1-9.

47. De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. Eurotransplant International Foundation. *Transplantation* 1998;66: 1154-1159.
48. Lindemann G, Schmidt D, Schrader T, Keune D. The Resource Description Framework (RDF) as a Modern Structure for Medical Data. PROCEEDINGS OF WORLD ACADEMY OF SCIENCE, ENGINEERING AND TECHNOLOGY 25, 240-243. 1-11-2007.
49. Lindemann G, Fritsche L. Web-based Patient Records - The Design of TBase2. In: Bruch, Köckerling, Bouchard, Schug-Paß, eds. *New Aspects of High Technology in Medicine*. 2000: 409-414.
50. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 1995;41: 1359-1366.
51. Bullinger M. [Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]. *Rehabilitation (Stuttg)* 1996;35: XVII-XXVII.
52. Bullinger M, Kirchberger I, Ware JE, Jr. Der deutsche SF-36 Health Survey. *Z f Gesundheitswiss* 1995;3: 21-36.
53. Kaplan RM, Ganiats TG, Sieber WJ, Anderson JP. The Quality of Well-Being Scale: critical similarities and differences with SF-36. *Int J Qual Health Care* 1998;10: 509-520.
54. Bender R, Ziegler A, Lange S. Varianzanalyse [Analysis of variance]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1: e57-e60.
55. Lesaffre E, Senn S. A note on non-parametric ANCOVA for covariate adjustment in randomized clinical trials. *Stat Med* 2003;22: 3583-3596.

56. Thong MS, Kaptein AA, Benyamini Y, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW. Association between a self-rated health question and mortality in young and old dialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2008;52: 111-117.
57. Fayers PM, Sprangers MA. Understanding self-rated health. *Lancet* 2002;359: 187-188.
58. Poznanski EO, Miller E, Salguero C, Kelsh RC. Quality of life for long-term survivors of end-stage renal disease. *JAMA* 1978;239: 2343-2347.
59. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2007;10: 390-397.
60. Laupacis A, Keown P, Pus N et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50: 235-242.
61. Tsuji-Hayashi Y, Fukuhara S, Green J et al. Health-related quality of life among renal-transplant recipients in Japan. *Transplantation* 1999;68: 1331-1335.
62. Kimmel PL, Cohen SD, Weisbord SD. Quality of life in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis: survival is not enough! *J Nephrol* 2008;21 Suppl 13: S54-S58.
63. Pratschke J, Merk V, Reutzel-Selke A et al. Potent early immune response after kidney transplantation in patients of the European senior transplant program. *Transplantation* 2009;87: 992-1000.
64. Collini A, Kalmar P, Dharmo A, Ruggieri G, Carmellini M. Renal transplant from very old donors: how far can we go? *Transplantation* 2009;87: 1830-1836.
65. Bentas W, Jones J, Karaoguz A et al. Renal transplantation in the elderly: surgical complications and outcome with special emphasis on the Eurotransplant Senior Programme. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23: 2043-2051.

66. Groessl EJ, Kaplan RM, Rejeski WJ et al. Health-related quality of life in older adults at risk for disability. *Am J Prev Med* 2007;33: 214-218.
67. Andresen EM, Rothenberg BM, Kaplan RM. Performance of a self-administered mailed version of the Quality of Well-Being (QWB-SA) questionnaire among older adults. *Med Care* 1998;36: 1349-1360.
68. Kaplan RM, Ries AL, Reilly J, Mohsenifar Z. Measurement of health-related quality of life in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2004;126: 781-789.
69. Foss A, Heldal K, Scott H et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation* 2009;87: 1437-1441.

8 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zuerst Herrn Professor Dr. Ulrich Frei für die Überlassung des Themas und die äußerst wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Ohne seine tragende Rolle bei der Implementierung des *European Senior Programs* wäre letztlich auch diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Jan-Steffen Jürgensen danke ich für die sehr konstruktive und hilfreiche Betreuung, die fundierte statistische Beratung und den allzeit ermutigenden Zuspruch.

Ein herzlicher Dank gilt den Kollegen und Mitarbeitern der Transplantationsambulanzen im CCM und CVK, hier insbesondere Frau Professor Reinke und Herrn Professor Budde, für die freundliche Unterstützung.

Ein besonderer Dank gebührt den beteiligten Patienten, die mit ihrer Bereitschaft zur Mitwirkung einen wichtigen Beitrag zum weiteren Verständnis des *Patient Reported Outcomes* geliefert haben.

Einer Vielzahl von Freunden und Kollegen bin ich für die stete Ermutigung und Unterstützung sehr verbunden.

Über allem steht der Dank an meine Familie: meiner Mutter für unerschöpfliche Unterstützung; meiner Ehefrau Heike für Ausgleich, Ermutigung und unerschütterliche Solidarität und Liebe; meinen Kindern Hannah und Jakob einfach dafür, dass sie da sind.

9 LEBENSLAUF

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**

10 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Schindler R, Senf R, Frei U *Influencing the inflammatory response of haemodialysis patients by cytokine elimination using large-pore membranes*. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:17-9

Senf R, Jürgensen JS, Teichgräber U, Kampf D, Schindler R *Ruptured arterial aneurysm of the kidney in a patient with Wegner's Granulomatosis*. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2671-3

Senf R, Klingel R, Kurz S, Tullius S, Sauer I, Frei U, Schindler R *Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure*. Int J Artif Organs 2004; 27: 717-22

Senf R, Jürgensen JS, Hörstrup JH, Budde K, Fritsche L, Reinke P, Frei U *Quality of Life (QoL) in the Eurotransplant Senior Program (ESP)*. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (Suppl 5): v175 (Posterabstract SP 470)

11 ANHANG SF-36 FRAGEBOGEN

Page 1

Charité Virchow-Klinikum Berlin Re		
---	---	--

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	1
Sehr gut	2
Gut	3
Weniger gut	4
Schlecht	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	2
Etwa so wie vor einem Jahr	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	5

Charité Virchow-Klinikum Berlin Re		
---	---	--

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)			
<p>3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. <u>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?</u> Wenn ja, wie stark?</p> <p style="text-align: right;">(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)</p>			
TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3
<p>4. Hatten Sie in den <u>vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</u> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?</p> <p style="text-align: right;">(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)</p>			
SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN	
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2	
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2	
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2	
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2	

Charité Virchow-Klinikum Berlin Re		
---	---	--

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

Charité Virchow-Klinikum Berlin Re		
---	---	--

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Ein bißchen	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN						
	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch- mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ...müde?	1	2	3	4	5	6

Charité Virchow-Klinikum Berlin Re		
---	---	--

FRAGEBOGEN ZUM GESUNDHEITZUSTAND (SF-36)

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

12 ERKLÄRUNG

Erklärung

Ich, Raimund Senf erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Vergleichende Analyse der Lebensqualität älterer Niereninsuffizienter im
Eurotransplant Senior Program

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift