

**Aus dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiterin: Univ.- Prof. Dr. Dr. Andrea Icks, MBA**

**Populationsbasierte Kohorte von Patienten mit Nierenersatztherapie:
Inzidenzbasierte Kostenschätzung sowie Entwicklung des Überlebens
und der Lebensqualität**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors in Public Health der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Matthias Herpers, geb. Wahl

März 2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter/in: Univ.- Prof. Dr. Dr. Andrea Icks, MBA

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Michael Koch

Bisher wurden noch keine Ergebnisse dieser Arbeit veröffentlicht

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine Kohorte von 382 Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2010 am Dialyseverbund Mettmann eine Dialysetherapie begonnen haben, untersucht. Soweit möglich wurde diese Kohorte vollumfänglich verfolgt. Die systematische Datensammlung wurde bis Ende 2015 durchgeführt und das *Follow-Up* des Überlebens wurde bis März 2022, dem Beginn der Analysen dieser Arbeit, fortgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 11 Patienten aus der Kohorte in Dialysetherapie.

Es wurden drei Themenbereiche untersucht: Lebensqualität, Überleben und Kosten.

Für die Lebensqualität stellte sich heraus, dass die verwendeten Instrumente keine Veränderung der Lebensqualität unter Dialysetherapie zeigten, aber bereits zu Beginn der Therapie eine unterdurchschnittliche Lebensqualität vorlag. Es zeigte sich aber auch, dass die Fragebögen in zu großen Abständen (~1 Jahr) erhoben wurden und somit zu wenige Patienten ausreichend Messpunkte für eine statistische Modellierung lieferten.

Das Gesamtüberleben konnte modelliert werden. In Alter, NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz und Diabetes als Begleiterkrankung gibt es drei Faktoren, die unabhängig von der Wahl des Modells als potenzielle Einflussfaktoren identifiziert wurden. Ein höheres Alter bei Beginn der Dialyse ist hierbei ein Risikofaktor, eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV ist verglichen mit den anderen Klassifizierungen mit höherer Mortalität assoziiert und ein Diabetes als Begleiterkrankung kann ebenfalls mit erhöhter Mortalität in Verbindung gebracht werden. Allerdings ist das Modell nicht gut an die Daten angepasst und die Ergebnisse daher mit Vorsicht zu sehen.

Die Kosten scheinen aufgrund des deutschen Vergütungssystems hauptsächlich von der Dauer der Therapie abzuhängen und keinen weiteren systematischen Einflüssen zu unterliegen. Außerdem weisen die Kosten Datenlücken auf, welche durch Schätzungen geschlossen wurden. Es handelt sich um eine prospektiv erhobene Kohorte über einen, verglichen mit existierenden Analysen, langen Zeitraum. Somit ist dies die aktuell beste vorliegende Datenbasis. Trotzdem sind die Analyseergebnisse nur unter Vorbehalt zu sehen und müssen, wie alle Ergebnisse dieser Arbeit, noch in weiteren Studien näher untersucht werden.

Abstract

In this analysis a cohort of patients that started dialysis between 2006 and 2010 in the dialysis center for the region of Mettmann, Germany, was investigated. This cohort was followed up as far as possible, with extensive data collection up until the end of 2015 and survival follow-up until March 2022, the start of this analysis. At the time of analysis 11 patients of the cohort were still under therapy at the center.

Three topics were investigated: quality of life, survival, and costs of therapy. The analysis of quality of life showed no change in quality of life under dialysis while the quality of life was already below average at the begin of dialysis. The analysis showed also that the time between the collection of the questionnaires (~1 year) was too long for a sufficient number of observations to be collected. Thus, no statistical modelling could be performed.

Survival was modelled and age, heart failure according to NYHA class and diabetes as comorbidity were identified as having potential influence on the duration of survival independently of the statistical model chosen. A higher age at start of dialysis was identified as being a risk factor, heart failure of NYHA class IV was associated with a higher risk of mortality than lower NYHA classes and diabetes as comorbidity was identified as being a risk factor as well. However, the model did not fit the data well therefore, the results can only be interpreted with caution.

Costs seem to be depended only on the duration of therapy, which could be explained by the reimbursement system in Germany but no further parameters with influence on the costs could be identified. However, the data were incomplete and had to be imputed. It showed that results are affected by the imputation and therefore these results should be interpreted with caution only. On the other hand, the data were collected prospectively for a, compared to available analyses, long duration. Therefore, this is the currently best available analysis. Nevertheless, these analyses are only a first step and must be confirmed by further systematic analyses of dialysis therapy in Germany.

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen	1
1. Einleitung	2
2. Hintergrund und Stand der Forschung	2
2.1 Hintergrund	2
2.2 Stand der Forschung	4
2.2.1 Deutschland	5
2.2.2 Schweiz	6
2.2.3 Österreich	7
2.2.4 Norwegen	8
2.2.5 Finnland	9
2.2.6 Schweden	10
2.2.7 Australien und Neuseeland	11
2.2.8 Frankreich	12
2.2.9 Dänemark	13
2.2.10 Niederlande	14
2.2.11 Vereinigtes Königreich	16
2.2.12 USA	17
2.2.13 Island	18
2.2.14 Spanien	18
2.2.15 Belgien	18
2.2.16 Griechenland	19
2.2.17 Italien	19
2.2.18 ERA-EDTA	19
2.2.19 Zusammenfassung	20
3. Fragestellung	21
4. Material und Methoden	22
4.1 Studiendesign	22
4.2 Studienpopulation	22
4.3 Variablen	22
4.4 Statistik	25
4.4.1 Deskriptive Statistiken	25

4.4.2 Analytische Methoden	25
4.4.3 Festlegungen für die Modellierung	29
5. Ergebnisse	33
5.1 Deskriptive Analyse der Studienpopulation	33
5.1.1 Dialysetherapie	33
5.1.2 Patientencharakteristika bei Dialysebeginn	35
Deskriptive Ergebnisse	35
5.1.3 NYHA Klassifizierung	43
5.2 Lebensqualität	44
5.2.1 SF-12	45
5.2.2 HADS	50
5.2.3 QoL-VAS	53
5.2.4 Zusammenfassung	54
5.3 Überlebenszeit	55
5.3.1 Deskriptive Analyse der Population	55
5.3.2 Voraussetzungen für die Modellierung	56
5.3.2 Modellierung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung	66
5.3.3 Modellierung unter Berücksichtigung der Begleiterkrankung	68
5.3.4 Globales Modell	69
5.3.5 Zusammenfassung	70
5.4 Kosten	71
5.4.1 Deskriptive Analyse	71
5.4.2 Analyseplanung und Modellannahmen	78
5.4.3 Modellierung der Kosten bis 2015	83
5.4.4 Inzidenzbasierte Kostenschätzung	85
5.4.5 Zusammenfassung	91
6. Limitationen	91
7. Diskussion	93
Literaturverzeichnis	96
Anhang	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns	37
Abbildung 2: Veränderung der NYHA Klasse über die Dauer der Rekrutierung	44
Abbildung 3: Rücklaufquote des SF-12 unter Berücksichtigung, ob ein Patient noch unter Beobachtung stand	46
Abbildung 4: Boxplot für den SF-12 Physical Health Score über die Zeit bei Patienten, die über 3 Jahre den Bogen ausgefüllt haben	49
Abbildung 5: Boxplot für den SF-12 Mental Health Score über die Zeit bei Patienten, die über 3 Jahre den Bogen ausgefüllt haben	49
Abbildung 6: Rücklaufquoten des HADS Fragebogens	51
Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für das Überleben der Gesamtpopulation	56
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen	59
Abbildung 9: Behandlungskosten pro Quartal nach Kostenart	73
Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen	73
Abbildung 11: Histogramm der Gesamtkosten mit angepasster Gammaverteilung	78
Abbildung 12: Gesamtkosten (€) pro Quartal nach Imputation	86
Abbildung 13: Dialysekosten (€) pro Quartal nach Imputation	87
Abbildung 14: Andere Kosten (€) pro Quartal nach Imputation	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	2
Tabelle 2: Kosten der verschiedenen Dialysearten in Norwegen 2013	9
Tabelle 3: Kosten der verschiedenen Dialysearten in Norwegen 2016	9
Tabelle 4: Dauer der Dialysetherapie nach Dialyseart in Tagen (Mehrfachnennungen möglich)	34
Tabelle 5: Dauer der Dialysetherapie nach Dialyseart in Tagen (Längste Therapieart pro Patient)	34
Tabelle 6: Vorhandene Begleiterkrankungen bei Dialysebeginn (Mehrfachnennungen möglich)	36
Tabelle 7: Anzahl an Patienten nach NYHA Klassifizierung	43
Tabelle 8: Rücklaufquote des SF-12 Fragebogens	45
Tabelle 9: Übersicht über SF-12 Fragebögen Rücklauf und Komplettierung	46
Tabelle 10: Deskriptive Statistiken für den SF-12 Physical Health Score	47
Tabelle 11: Deskriptive Statistiken für den SF-12 Mental Health Score	47
Tabelle 12: Ergebnisse des Einstichproben t-Test für den SF-12 Physical Health Score	48
Tabelle 13: Ergebnisse des Einstichproben t-Test für den SF-12 Mental Health Score	48
Tabelle 14: Anzahl Patienten, die den HADS Score ausgefüllt und komplett ausgefüllt haben	51
Tabelle 15: Deskriptive Statistiken für den HADS Angst Score	51
Tabelle 16: Deskriptive Statistiken für den HADS Depression Score	52
Tabelle 17: Anzahl an Patienten im HADS Angst Score nach Kategorien verglichen mit Jahr 1	52
Tabelle 18: Anzahl an Patienten im HADS Depression Score nach Kategorien verglichen mit Jahr 1	52
Tabelle 19: Deskriptive Ergebnisse für die QoL-VAS Skala über die Zeit	53
Tabelle 20: Häufigkeiten der ursächlichen Erkrankung	57
Tabelle 21: Werte der Kaplan-Meier Kurve für Diabetes als Begleiterkrankung (Ausschnitt)	65
Tabelle 22: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Modellierung mit der Grunderkrankung	67
Tabelle 23: p-Werte der globalen Tests für andere Variablen als Diabetes	68
Tabelle 24: Ergebnisse der globalen Modellierung	69
Tabelle 25: Übersicht über die Gesamtkosten der Behandlung pro Jahr	71
Tabelle 26: Durchschnittliche Gesamtkosten über die Zeit nach Kostenart	72
Tabelle 27: Durchschnittliche Gesamtkosten der Therapie pro Jahr in EUR	77
Tabelle 28: Durchschnittliche Gesamtkosten der Therapie pro Jahr in EUR (Patienten die mind. 1 Quartal behandelt wurden)	77

Tabelle 29: Erwartete Restlebensdauer aufgeteilt nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2019 und 2020	79
Tabelle 30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse	84
Tabelle 31: Deskriptive Statistiken für die Kosten (€) über die gesamte Therapiedauer nach Imputation	85
Tabelle 32: Deskriptive Statistiken für die Kosten (€) über die gesamte Therapie für Patienten die mindestens ein Quartal in Therapie waren	86
Tabelle 33: Ausgewählte Variablen bei Modellierung der Gesamtkosten mit allen Patienten	89
Tabelle 34: Ausgewählte Kovariablen bei der Modellierung der Kosten (€) für Patienten, die mindestens ein Quartal behandelt wurden	89
Tabelle 35: Ergebnis der Gammaregression für die Gesamtkosten für Patienten die mindestens ein Quartal unter Therapie standen	90

Abkürzungsverzeichnis

APD	Automatische Bauchfelldialyse
AUD	Australischer Dollar
CAPD	Kontinuierliche ambulante Bauchfelldialyse
CHF	Schweizer Franken
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Niereninsuffizienz)
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
DKK	Dänische Krone
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
DNSL	Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (Dänisches Dialyseregister)
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
EUR	Euro
GBP	Britisches Pfund
HD	Hämodialyse
NHS	National Health Service (staatliches Gesundheitssystem im vereinigten Königreich)
i.d.R	In der Regel
KHK	Koronare Herzkrankheit
MMRM	(linear) mixed model with repeated measurements (lineare Modellierung die mehrere Beobachtungen pro Patient berücksichtigt)
NOK	Norwegische Krone
o.g.	Oben genannt
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Bauchfelldialyse
REIN	Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (Französisches Dialyseregister)
RENINE	Registratie Nierfunctievervanging Nederland (Niederländisches Dialyseregister)
SEK	Schwedische Krone
SRRQAP	Swiss renal registry and quality assessment program (Schweizer Dialyseregister)
UKRR	UK Renal Registry (Dialyseregister des vereinigten Königreiches)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	Amerikanischer Dollar
USDRS	United States Renal Data System (Dialyseregister der USA)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)

WHO

Weltgesundheitsorganisation

Vorbemerkungen

- A. Für diese Arbeit stellte sich das Problem, dass es zweierlei Arten von verwendeter Literatur gibt. Einerseits gibt es Literatur, hauptsächlich Artikel aus Fachzeitschriften, deren Ergebnisse direkt im Text verwendet werden, andererseits gibt es, insbesondere im Methodenteil, Literatur, hauptsächlich Fachbücher, die nicht direkt verwendet wird, sondern die sinngemäß wiedergegeben wird. Daher wurde entschieden, solche Literatur, die direkt in einer Textpassage Verwendung findet, mittels des Fussnotensystems, chronologisch, nach erstmaliger Verwendung im Text geordnet, zu zitieren und Literatur, die nur verwendet wird, um z.B. Methoden zu beschreiben, als allgemeine Quelle, alphabetisch nach Autor geordnet, im Literaturverzeichnis zu listen.
- B. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Es soll keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts impliziert werden, sondern im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

1. Einleitung

Vermutlich werden in Deutschland mehr als 80.000 Patienten regelmäßig dialysiert. Obwohl diese Therapie über Jahre angewendet wird und teuer ist, existieren für den Zeitraum nach 2009 in Deutschland keine Daten zu den genauen Kosten und der Anzahl der betroffenen Patienten. Ebenfalls unklar ist, welche Faktoren das Fortschreiten der Krankheit bzw. die Kosten beeinflussen. Im Rahmen dieser Arbeit soll eine einzelne Kohorte, welche prospektiv über einen langen Zeitraum beobachtet wurde, analysiert werden, um diese Kohorte zu beschreiben und in ersten Analysen Erkenntnisse zum Verlauf der Therapie sowie deren Kosten zu gewinnen.

2. Hintergrund und Stand der Forschung

2.1 Hintergrund

Die Schädigungen der Niere, die eine CKD zur Folge haben, können verschiedene Ursachen haben, sind jedoch in jedem Fall irreversibel. Die National Kidney Foundation (NKF) hat, basierend auf der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ein Schema zur Bewertung des Grades der Niereninsuffizienz herausgegeben (Tabelle 1).

Die Stadien 1 und 2 gelten allerdings nur als Form der Niereninsuffizienz, wenn zusätzlich zur beobachteten GFR ein pathologischer Urinbefund der Niere vorliegt. Liegt jedoch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) während mindestens 3 Monaten unter 60 ml/min gilt dies als Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz unabhängig, ob es weitere Befunde gibt, oder nicht.

Stadium	GFR Grenzen
1	≥90 mL/min
2	60–89 mL/min
3	30–59 mL/min
4	15–29 mL/min
5	<15 mL/min

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz¹

Die Therapie der betroffenen Patienten verfolgt das Ziel, den Progress der Krankheit zu stoppen bzw. zu verlangsamen, durch:

¹ Quelle: <https://www.kidney.org/atoz/content/gfr> , abgerufen am 12.4.2023

- Aufrechterhaltung der Nierenfunktion und Kontrolle der Risikofaktoren, durch z.B. ausgeglichene Flüssigkeitszufuhr, Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes, strikte Einstellung des Blutdrucks sowie eine angepasste Diät (Vermeidung kaliumhaltiger Produkte)
- Vermeidung nephrotoxischer Substanzen und Infektionen
- Behandlung der Grunderkrankung

Kann trotz dieser Maßnahmen der Progress der CKD nicht verhindert werden, werden Patienten mit Erreichen des Stadiums 5 der CKD dialysepflichtig. Bei der Dialyse werden dem Blut der Patienten die Giftstoffe auf einem anderen Weg (Konvektion, Diffusion und Osmose) entzogen als über die in ihrer Funktion zu stark eingeschränkte Niere. Das Blut kann hierbei auf unterschiedliche Weise gereinigt werden:

- Hämodialyse: Hierbei übernimmt eine Filtermaschine die Funktion der Niere. Die Hämodialyse wird i.d.R. dreimal pro Woche für einen Zeitraum von 4-5 Stunden durchgeführt. Die Behandlung erfolgt in den meisten Fällen in einem Dialysezentrum, seltener mittels einer Heim-Hämodialysemaschine auch beim Patienten zu Hause.
- Peritonealdialyse: Hierbei übernimmt das Bauchfell (Peritoneum) die Filterfunktion. Dazu wird eine spezielle Spülflüssigkeit in die Bauchhöhle eingebracht, deren osmotische Eigenschaften dazu führen, dass die unerwünschten Stoffe im Blut durch das Bauchfell in die Spülflüssigkeit wandern. Um die osmotischen Eigenschaften aufrecht zu erhalten und die Giftstoffe zu entfernen, muss die Spülflüssigkeit regelmäßig erneuert werden. Die verschiedenen Varianten der Peritonealdialyse unterscheiden sich in der Art und Weise wie und wie häufig die Spülflüssigkeit erneuert wird.
- Hämofiltration: Hierbei wird das Blut mit Druck an eine Membran gepresst, an deren anderer Seite sich eine Spülflüssigkeit befindet, die unter geringerem Druck steht. Durch den Druckunterschied werden Flüssigkeit und die membrangängigen Giftstoffe aus dem Blut gepresst. Im Nachgang muss dem Blut des Patienten wieder Flüssigkeit zugeführt werden, um den Verlust, der bei der Hämofiltration auftritt, auszugleichen. Dieses Verfahren ist deutlich ineffektiver als Hämo- oder Peritonealdialyse und muss daher kontinuierlich über 24h angewendet werden. Da es aber deutlich Kreislaufschonender ist, gibt es Sonderfälle, vor allem auf Intensivstationen, in denen dieses Verfahren angewendet wird.

- Hämodiafiltration: Hierbei handelt es sich um eine Mischung aus Hämodialyse und Hämofiltration, die, wie die Hämodialyse dreimal pro Woche über 4-5 Stunden durchgeführt wird.
- Hämoperfusion: Hierbei wird das Blut nicht über physikalische Filter entgiftet, sondern, indem es über gut absorbierende Stoffe geführt wird, wie z.B. Aktivkohle. Dieses Verfahren wird nicht in der Behandlung der CKD angewendet, sondern bei akuten Vergiftungen, z.B. nach Überdosierung von Medikamenten.

Die Dialyse als letzte Therapiemöglichkeit der terminalen CKD ist eine sowohl Zeit-, als auch materialaufwändige Therapie und somit ein relevanter Kostenfaktor im Gesundheitswesen. Es ist aus Public Health Sicht wichtig, zu verstehen, wie sich die Population derer, die dialysepflichtig werden, zusammensetzt, insbesondere welche Grunderkrankungen für die CKD vorliegen. Außerdem ist es von Interesse zu verstehen, welche Faktoren das Überleben von dialysepflichtigen Patienten beeinflussen, welche Faktoren die Gesamtkosten der Behandlung beeinflussen und wie sich die Lebensqualität der betroffenen Patienten darstellt. Idealerweise sollten alle diese Daten kontinuierlich gesammelt und ausgewertet werden, um Trends bzw. Änderungen rechtzeitig zu erkennen und um Interventionsansätze testen zu können.

2.2 Stand der Forschung

Für Datensammlungen jenseits randomisierter, kontrollierter Studien, gilt, dass diese aus unterschiedlichen Gründen verzerrt sein können². Wenn also evidenzbasierte Entscheidungen aufgrund solcher Daten getroffen werden sollen, muss sichergestellt sein, dass solche Daten für die zugrunde liegende Fragestellung geeignet sind und dass die in solchen Daten erfasste Population repräsentativ für die Population ist, über die Entscheidungen getroffen werden sollen. Der Goldstandard für Datensammlungen jenseits randomisierter kontrollierter Studien ist daher ein Register, in welchem idealerweise alle Patienten mit der zu untersuchenden Indikation erfasst werden. Es gibt in den industrialisierten Ländern viele systematische Datensammlungen im Bereich der Nierenersatztherapie, allerdings ist die Art, wie diese Daten gesammelt und ausgewertet werden heterogen. Im Folgenden werden die wichtigsten Register aus Europa und der Welt vorgestellt.

² Burger H-U, et al, The use of external controls: To what extent can it currently be recommended?, *Pharmaceutical Statistics*. 2021;20:1002–1016.

2.2.1 Deutschland

Mangels geeigneter Register oder ähnlicher systematischer Datensammlungen gibt es in Deutschland wenig epidemiologische Untersuchungen zur Nierenersatztherapie. Dieses Manko beklagt auch die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN):

„Deutschland ist, was Daten zur Dialyse angeht, ein Entwicklungsland“, erklärt Prof. Jürgen Floege, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). „Wir wissen weder, wie viele Patienten chronisch dialysiert werden, noch, wie sich die Patienten auf die verschiedenen Dialyseverfahren verteilen“. Das könne nur anhand alter oder ausländischer Daten sowie aus nur unvollständig zur Verfügung stehenden Daten der Kassen abgeschätzt werden. „Wir wissen derzeit nicht, ob und wie sich die Inzidenz der Dialysepflichtigkeit verändert noch wie hoch derzeit die Sterblichkeit an der Dialyse ist.“

Quelle: Pressemitteilung der DGfN vom 12.09.2016 14:48³

Zwischen 1996 und 2006 wurden Daten zur Dialyse in Deutschland im Rahmen eines Förderprojektes der Krankenkassen erhoben und durch die QuaSI-Niere gGmbH ausgewertet und veröffentlicht⁴. Hierbei handelte es sich um eine Vollerhebung auf freiwilliger Basis, bei der alle Dialysezentren in Deutschland einen Fragebogen zugesandt bekamen und diesen ausfüllen konnten. Im Fokus der Erhebung standen Daten zur Qualität der Dialyse, aber es wurden auch rudimentäre epidemiologische Parameter, wie Prävalenz, Inzidenz und Mortalität geschätzt. Die Rücklaufquoten lagen hierbei kontinuierlich bei über 80%, mit Ausnahme von 2006, dem letzten Jahr, in dem die Daten erhoben wurden (75%). Aufgrund dieser hohen Rücklaufquoten ist davon auszugehen, dass die Daten der QuaSI-Niere gGmbH einen recht zuverlässigen Überblick über die Situation der Nierenersatztherapie in Deutschland gegeben haben. Die Daten von 2006 wurden im letzten Jahresbericht 2008 veröffentlicht⁵. Danach wurde die QuaSI-Niere gGmbH aufgelöst und seitdem gibt es keine systematische Datenerfassung zur Nierenersatztherapie in Deutschland mehr. Eine geringe Anzahl an deutschen Zentren nimmt an der Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) teil. Allerdings werden die Daten dieser Studie in der Regel aggregiert, also nicht auf Länderebene veröffentlicht, so

³ Transplantationsregister ist beschlossen – aber wo bleibt das Dialyseregister? Pressemitteilung der DGfN, abgerufen am 19.7.2019, <http://idwf.de/-Cg3KAA>

⁴ <https://www.bundesverband-niere.de/ueber-uns/gremienarbeit>, abgerufen am 31.12.2022

⁵ Frei U, Schober-Halstenberg H-J, Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007, QuaSi-Niere gGmbH 2008.

dass aus diesen Publikationen keine Informationen zur Nierenersatztherapie in Deutschland gewonnen werden können. Zu den Kosten der Nierenersatztherapie gibt es eine Untersuchung, welche die Kosten in den USA, Kanada und 5 europäischen Länder, darunter auch Deutschland, vergleicht⁶, sowie eine Untersuchung basierend auf früheren Daten aus dem Zentrum Mettmann⁷. In dieser Publikation beklagen die Autoren, dass es in Deutschland so gut wie keine Untersuchungen zu den Kosten der Therapie gibt:

In Germany, routinely collected administrative data on costs for dialysis are lacking. We found only two studies that estimated dialysis costs.

Quelle: Icks A, et al. Costs of dialysis—a regional population-based analysis

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Daten- und Publikationslage bezüglich der Nierenersatztherapie in Deutschland bereits vor Beendigung des QuaSI-Niere Projektes nicht gut war und seit Beendigung des Projektes auf ein fast nicht existentes Niveau gefallen ist.

2.2.2 Schweiz

Die Schweiz unterhält seit 2013 ein nationales Dialyseregister (Schweizer Dialyseregister, SRRQAP). Ähnlich wie das deutsche Projekt liegt der Fokus auf der Qualitätssicherung der Dialysebehandlung, aber auch in dem Schweizer Register werden Basisdaten (renale Grunderkrankung, Beginn der Nierenersatztherapie, Art und Wechsel der Nierenersatztherapie, Todesdatum, Transplantation) erhoben, die das Ableiten von grundlegenden epidemiologischen Parametern erlauben⁸. Das SRRQAP leitet diese Daten an die europäische Vereinigung der Nephrologen, ERA-EDTA, weiter, um so europäische Vergleiche zu ermöglichen⁹. Gemäß Jahresbericht 2015 gibt es in der Schweiz 4453 Dialysepatienten, was einer Prävalenz von 54 Dialysepatienten pro 100 000 Einwohner entspricht. Im europäischen Vergleich, basierend auf den ERA-EDTA Daten, also ohne deutsche Daten, ist das 1-Jahres-Überleben in der Schweiz mit 91,6% etwas besser (ERA-EDTA: 82,7%) und die jährliche Mortalität an der Dialyse in der Schweiz beträgt

⁶ Vanholder R, et al, Reimbursement of Dialysis: A Comparison of Seven Countries, J Am Soc Nephrol 23: 1291–1298, 2012

⁷ Icks A, et al, Costs of dialysis—a regional population-based analysis, Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 1647–1652 (doi: 10.1093/ndt/gfp672).

⁸ Information der Schweizer Gesellschaft für Nephrologie (SGN-SSN): <http://www.swissnephrology.ch/pages/en/srrqap.php>, abgerufen am 3.8.2019

⁹ ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2016. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2018.

12,6%¹⁰. Eine Studie über 5 Jahre im Kanton Vaud/Waadt, die speziell diabetische ESRD untersuchte, konnte feststellen, dass die Prävalenz an Diabetes als Ursache der Dialysepflicht zwischen 2009 und 2014 von 37,7% auf 47,1% angestiegen ist. Die Mortalitätsrate in diesem 5-Jahres Zeitraum betrug 61,7% und unterschied sich nicht zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Patienten^{11 12}. Diese Studie kommt einer Inzidenzbasierten Analyse bereits recht nah, aufgrund der Beschränkung auf das 5-Jahres Überleben, folgt sie diesem Ansatz aber nicht in letzter Konsequenz. Zu den Kosten der Dialysetherapie wurde nur eine prävalenz-basierte Publikation identifiziert¹³. Die Gesamtkosten (inkl. zusätzlicher Medikamente) lagen hierbei bei 83.683,-- CHF (229 CHF pro Tag) für einen Hämodialysepatienten und bei 59.049,-- CHF (162 CHF pro Tag) für Peritonealdialyse. Inzidenzbasierte Untersuchungen konnten nicht identifiziert werden.

2.2.3 Österreich

Bereits seit 1965 meldet Österreich Daten zu Dialysepatienten an die ERA-EDTA. Seit 1994 wird diese Datensammlung als nationales Register geführt. Grundlegende epidemiologische Daten und Informationen zum Überleben werden jährlich publiziert^{14 15}. Laut Jahresbericht 2017 liegt die jährliche Inzidenz für Dialysebehandlungen in Österreich bei 132,1 Patienten pro 1.000.000 Einwohner, mit Unterschieden zwischen den Bundesländern von 97,8 bis zu 171,3 neuen, dialysepflichtigen Patienten. In der Langzeitbetrachtung seit 2008 ist die Inzidenz zwar variabel, aber stabil. Ein Trend ist hier nicht zu erkennen. Diabetes als Grunderkrankung ist für 25% der neu dialysepflichtigen Patienten verantwortlich (2% DMT1, 23% DMT2). Im Jahre 2017 waren insgesamt 4.642 Patienten dialysepflichtig. Dies entspricht einer Prävalenz von 527 pro 1.000.000 Einwohner. Der Anteil an Diabetikern an allen dialysepflichtigen Patienten beträgt ebenfalls 25% (2% DMT1, 23% DMT2). Bei der Gesamtanzahl an dialysepflichtigen Patienten ist seit 2008 eine sukzessive Zunahme zu erkennen¹². In der Kohorte 2007-2011 lag das 1-Jahres Überleben an der Dialyse bei 79.8%. In der Kohorte 2010-2014 lag es

¹⁰ Kantonsspital Baselland Daten aus dem schweizer Dialyseregister 2015: <https://www.ksbl.ch/newsletter-medizin-2017-03/niereninsuffizienz-und-dialyse-zuletzt-abgerufen-am-3.8.2019>

¹¹ Lu Y et al, Changing trends in end-stage renal disease patients with diabetes, *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14458

¹² Breidhardt T et al, Morbidity and mortality on chronic haemodialysis: a 10-year Swiss single centre analysis. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13150.

¹³ Sandoz MS et al, Prevalence and direct medical costs of end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in Switzerland for 2001, *Swiss Med Wkly.* 2004;134(31-32):448-458

¹⁴ Kramar R (Hrsg), Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister, Nierenersatztherapie in Österreich, Jahresbericht 2017, <https://www.nephro.at/oedr2017/oedr2017.htm>, abgerufen am 3.8.2019

¹⁵ ERA-EDTA Registry: Survival Report 2016 Austria, Amsterdam UMC, location AMC Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2018

bei 82,1%. Österreich lag damit leicht unter dem ERA-EDTA Durchschnitt (82,5% bzw. 83,5%). Die Kosten der Dialyse lagen im Jahr 2011 in Österreich bei 43.600 EUR im ersten Jahr für Hämodialyse und bei 25.900 EUR im ersten Jahr für Peritonealdialyse¹⁶. Reine inzidenzbasierte Studien konnten für Kostenbetrachtungen nicht gefunden werden. Für das Überleben verfolgt das Register die 5-Jahres Überlebensraten für definierte Jahrgangskohorten¹³. Durch die Beschränkung auf das 5-Jahres Überleben, ist dies allerdings auch keine vollständig inzidenzbasierte Betrachtung, denn gerade die jüngeren Patienten leben länger als 5 Jahre.

2.2.4 Norwegen

Norwegen führt seit 1994 ein Dialyseregister. Während dies anfangs eher epidemiologische Ausrichtung hatte, um Daten an das europäische ERA-EDTA Register zu liefern, wurde der Fokus sukzessive auf die Erhebung von Qualitätsparametern umgestellt. Seit 2012 ist das Register offiziell als Qualitätsregister anerkannt (<https://www.nephro.no/nnr.html>). Das Register publiziert jährliche Berichte, zuletzt für das Berichtsjahr 2017, und deckt ca. 71% der Bevölkerung ab¹⁷. In 2017 lag die Inzidenz neuer Dialysefälle bei 100 pro 1 Million Einwohner. Seit 1980 hat sich die Inzidenz in Norwegen mehr als verdreifacht. 25% der neuen Fälle lag Diabetes zugrunde. Die Prävalenz an Dialysefällen in Norwegen lag bei 975 Fälle pro 1 Million Einwohner, eine Steigerung um den Faktor 3,59 gegenüber 1990. Das 1-Jahres Überleben schwankt zwischen 73% und 98%, je nach Altersgruppe¹⁷. Die Kosten der Dialysebehandlung wurden vom wissenschaftlichen Institut des *Norwegian Directorate of Health* im Rahmen einer kompletten HTA-Beurteilung im Jahr 2013 erhoben¹⁸. In Norwegen gibt es aufgrund der geringen Bevölkerungsdichte außerhalb des Großraums Oslo verschiedene Dialysemodalitäten, als in anderen Ländern. So gibt es in Norwegen vier verschiedene Versionen der Hämodialyse: Betreute Hämodialyse im Krankenhaus, Hämodialyse in *self care* im Krankenhaus, Hämodialyse in einem Satellitenzentrum unter Zuhilfenahme von Telemedizin, Hämodialyse zu Hause und Peritonealdialyse zu Hause. Die Kosten für diese verschiedenen Behandlungsarten schwanken stark:

¹⁶ Haller M et al, Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria, *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2988-95

¹⁷ Åsberg A (Hrsg.), Annual report 2017 of The Norwegian Renal Registry (Norsk Nyreregister), Norsk Nyreregister, ATX-Nyreseksjonen, OUS Rikshospitalet, Pb. 4950 Nydalen, 0424 Oslo, Norway.

¹⁸ Pike E, et al, Health technology assessment of the different dialysis modalities in Norway. Report from Kunnskapssenteret no.19-2013, Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2013

HD Hospital	HD self care	HD satellite	HD home	PD
963.089 NOK	1.669.383 NOK	976.999 NOK	792.887 NOK	629.085 NOK

Tabelle 2: Kosten der verschiedenen Dialysearten in Norwegen 2013

In 2016 wurden erneut die Kosten für die Dialysebehandlung errechnet, um die Ersparnisse durch vermehrten Einsatz von Peritonealdialyse zu untersuchen. In dieser Publikation wurden die Preise in EUR umgerechnet (EUR1,00 ≈ NOK7,47)¹⁹:

HD Hospital	HD self care	HD satellite	HD home	PD
317.501 EUR	261.260 EUR	352.048 EUR	228.362 EUR	164.741 EUR

Tabelle 3: Kosten der verschiedenen Dialysearten in Norwegen 2016

Allerdings enthält die erste Analyse aus 2013 nur die direkten Kosten der Dialyse, die Analyse aus 2016 hingegen sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten. So lassen sich die Unterschiede in der Rangfolge der verschiedenen Verfahren erklären. Aufgrund der unterschiedlichen Kosten (direkte versus direkte und indirekte) sowie der Verwendung verschiedener Währungen (NOK versus EUR) lassen sich daher die Kosten von 2013 und 2016 nicht vergleichen. Studien mit inzidenzbasierenden Betrachtungen konnten nicht gefunden werden.

2.2.5 Finnland

Finnland unterhält bereits seit 1964 ein Register für Nierenerkrankungen. Während dies Anfangs nicht als eigenständiges finnisches Register geführt wurde, sondern Teil des ERA-EDTA Registers war, wird das Register seit 1992 als nationales finnisches Register geführt. Das Register publiziert jährliche Berichte, zuletzt für die Daten des Jahres 2017²⁰. In diesem Jahr betrug die Inzidenz an Dialysefällen 99 pro 1 Million Einwohner. In den Jahren 2007-2013 sank die Inzidenz in Finnland, aber seit 2014 ist ein Anstieg der Inzidenz zu beobachten. Die Variation in den Regionen schwankt beträchtlich (59 bis 130 neue Fälle pro 1 Million Einwohner). Eine Auffälligkeit in Finnland ist, dass die häufigste Ursache für neue Dialysefälle der Typ-1 Diabetes ist (fast 18 Fälle pro 1 Million Einwohner), wohingegen der Typ-2 Diabetes als Ursache neuer Fälle etwas unter dem Niveau liegt, was in den anderen europäischen Ländern zu beobachten ist (16 neue Fälle pro 1 Million Einwohner). Zum Jahresende

¹⁹ Pike, E, et al, More Use of Peritoneal Dialysis Gives Significant Savings: A Systematic Review and Health Economic Decision Model. Journal of Clinical Medicine Research, North America, 9, dec. 2016

²⁰ https://www.muma.fi/liitto/suomen_munuaistautirekisteri/finnish_registry_for_kidney_diseases

2017 waren in Finnland 1.973 Patienten an der Dialyse (Prävalenz: 905 pro 1 Million Einwohner), eine Steigerung um 21% in einem 10-Jahres Zeitraum. Auch in der Prävalenz gibt es starke Schwankungen zwischen den Regionen (656 bis 1.279 pro 1 Million Einwohner)²¹. Die Kosten der Dialysetherapie wurden zwischen 1991 und 1996 in einem fast inzidenzbasierten Ansatz untersucht. Die Kohorte der Patienten, die zwischen 1.1.1991 und 31.12.1996 dialysepflichtig wurden, wurden bis zum Tod oder zur Änderung der Dialysemodalität beobachtet²². Gemessen wurden in dieser Arbeit die direkten Kosten der Dialysetherapie und für die Publikation wurden diese in USD umgerechnet. Die Kosten für Hämodialyse lagen im ersten Jahr bei 58.838 USD und in den Folgejahren zwischen 54.140 USD und 54.490 USD. Für Peritonealdialyse lagen die Kosten im ersten Jahr bei 49.722 USD und in den Folgejahren zwischen 45.262 USD und 49.299 USD.

2.2.6 Schweden

Schweden führt seit 1991 ein nationales Register. Der aktuelle Jahresbericht aus 2018 berichtet die Daten des Jahres 2017²³. Leider ist dieser in schwedischer Sprache gehalten, so dass die Extraktion relevanter epidemiologischer Daten nur schwer möglich ist²⁴. In total waren in 2017 4.101 Personen dialysepflichtig, davon erhielten 3.209 Personen Hämodialyse und 892 Peritonealdialyse. Die Inzidenz betrug 2017 115 Fälle pro 1 Million Einwohner, wobei es starke regionale Schwankungen gab (69 bis 175 Fälle pro 1 Million Einwohner). Diabetes war zu 24,3% ursächlich für die neuen Fälle (DMT1: 6,3%, DMT2: 18,0%). Insgesamt ist die Inzidenz in Schweden seit 2007 rückläufig, wobei der größte Effekt zwischen 2007 und 2011 zu beobachten war und seitdem mit gelegentlichen Schwankungen nur noch leicht sinkt. Im Jahr 2004 wurden die epidemiologischen Daten des Registers international publiziert²⁵. Allerdings berücksichtigte diese Publikation sowohl Patienten in Dialyse als auch transplantierte Patienten. Für diese Gesamtgruppe an Patienten mit terminalen Nierenversagen wurde basierend auf den damaligen Daten eine Prävalenz von 750 pro 1 Million Einwohner errechnet und eine Inzidenz von 125 Fällen pro 1 Million Einwohner. Der Anteil an Diabetes als Ursache des Nierenversagens lag damals bei 23,7%, hat sich also bis 2017 nicht bedeutend verändert. Die direkten jährlichen Kosten für die Behandlung

²¹ Finnish Registry for Kidney Diseases – Report 2017, Suomen munuaistautirekisteri Ratamestarinkatu 7 A, 7. krs FI-00520 Helsinki, Helsinki 2019, ISSN 2342-7809

²² Salonen T, et al, Cost analysis of renal replacement therapies in Finland, American Journal of Kidney Diseases, Volume 42, Issue 6, 1228 - 1238

²³ www.snronline.se

²⁴ Årsrapport 2018, Svenskt Njurrregister Medicinexp, plan 5 Länssjukhuset Ryhov 551 85 Jönköping, 2018, ISSN 2002-4584

²⁵ Schön S, et al, Renal replacement therapy in Sweden, Scand J Urol Nephrol. 2004;38(4):332-9.

von dialysepflichtigen Patienten wurden in einer Untersuchung auf umgerechnet 87.600 USD in der Hämodialyse und 58.600 USD für Peritonealdialyse geschätzt²⁶. In einer anderen Studie wurden die direkten Kosten der Dialyse, je nach Verfahren auf 9.663 bis 10.311 SEK pro Woche für Heim-Hämodialyse, 11266 SEK pro Woche für Peritonealdialyse und 14.302 SEK für Hämodialyse im Krankenhaus geschätzt²⁷. Aufgrund der verschiedenen Währungen und der unterschiedlichen Klassifizierung der Dialysemodalitäten, sind diese Studien allerdings nur schwer vergleichbar. Beide Studien haben jedoch einen prävalenzbasierten Ansatz verfolgt. Eine inzidenzbasierte Untersuchung konnte für Schweden nicht identifiziert werden.

2.2.7 Australien und Neuseeland

Die beiden größten Staaten Ozeaniens unterhalten seit 1977 ein gemeinsames Dialyse- und Transplantationsregister²⁸. Der letzte jährliche Bericht aus 2018 bereitet die Daten bis 31.12.2017 auf. Die Inzidenz an Fällen von terminalem Nierenversagen lag in Australien bei 124 pro 1 Million Einwohner und in Neuseeland bei 128 pro 1 Million Einwohner. Die Inzidenz in Australien steigt kontinuierlich seit Erfassung der Daten. Für Neuseeland scheint die Inzidenz stabil zu sein, allerdings unterliegt diese aufgrund der geringen Fallzahlen einer höheren Schwankung. Die Prävalenz an Dialysefällen beträgt in Australien 531 pro 1 Million Einwohner. Hier ist ebenfalls ein andauernder Trend zu höheren Fallzahlen zu beobachten. In Neuseeland beträgt die Prävalenz 577 Fälle pro 1 Million Einwohner. Aufgrund der höheren Schwankungen ist es schwer hier einen Trend zu erkennen, aber wenn, dann sind die Fallzahlen in Neuseeland eher rückläufig²⁹. In Australien sind 44% und in Neuseeland 53% der neuen Fälle auf DMT2 zurückzuführen, jeweils 6% (beide Länder) auf DMT1. Das 1-Jahres Überleben liegt je nach Altersgruppe zwischen 73% und 98% (Australien) bzw. 78% bis 97% (Neuseeland)³⁰. Die jährlichen direkten Kosten der Dialysebehandlung wurden in einer Untersuchung der australischen *Independent Hospital Pricing Authority* für die Periode 2007-2008 auf 76.881 AUD für Hämodialyse im Krankenhaus, 63.505 AUD für Hämodialyse in einem Satellitenzentrum, 47.775 AUD für Heim-Hämodialyse und 51.640 AUD für Peritonealdialyse pro Jahr und Patient

²⁶ Eriksson JK, et al, Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden *BMJ Open* 2016;6:e012062

²⁷ Olsson J, Total cost analysis in sweden vomparison of 4 different dialysis modalities, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 31, Issue suppl_1, May 2016, Page i222

²⁸ <https://www.anzdata.org.au/anzdata/> , abgerufen am 31.12.2022

²⁹ ANZDATA Registry. 41st Report, Chapter 1: Incidence of End Stage Kidney Disease. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. 2018. Available at: <http://www.anzdata.org.au>

³⁰ ANZDATA Registry. 41st Report, Chapter 3: Mortality in End Stage Kidney Disease. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. 2018. Available at: <http://www.anzdata.org.au>

geschätzt. Für 2008-2009 wurden die Kosten pro Patienten und Jahr auf 79.072 AUD, 65.315 AUD, 49.137 AUD bzw. 53.112 AUD geschätzt³¹. Aufgrund der starken Konzentration der Majorität der Bevölkerung in den großen Städten Brisbane, Sydney, Canberra, Melbourne, Adelaide und Perth, und der spärlichen Besiedlungsdichte des restlichen Landes wurden die Kosten für ländlichere Räume in einer weiteren Analyse getrennt untersucht³². Wegen des hohen Aufwands der medizinischen Versorgung in den abgelegeneren Regionen ist es kein Wunder, dass diese Untersuchung höhere Kosten von im Median 85.919 AUD für Hämodialyse im Krankenhaus und bis zu 124.492 AUD für Hämodialyse unter Nutzung von Telemedizin in abgelegenen Zentren ergab. Heim-Hämodialyse (42.927 AUD) und Peritonealdialyse (58.489 AUD) hatten hingegen vergleichbare Kosten, wie in der nationalen Untersuchung. Beide Untersuchungen verfolgten einen prävalenzbasierten Ansatz. Publikationen, die einen inzidenzbasierten Ansatz verfolgten, konnten für Kostenanalysen nicht gefunden werden. Allerdings publiziert das nationale Register die 5-Jahres Überlebensraten für definierte Kohorten. Da das Überleben aber gerade bei jüngeren Patienten länger als 5 Jahre ist, ist dies kein inzidenzbasierter Ansatz im eigentlichen Sinne.

2.2.8 Frankreich

Frankreich unterhält seit dem Jahre 2002 ein zentrales Register (*Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie* (REIN)). Die jährlichen Berichte sind im Vergleich zu den anderen Registern zeitlich etwas zurück. Der jüngste Jahresbericht stammt aus dem Jahre 2013³³. Da die Jahresberichte in französischer Sprache verfasst sind und nur die Zusammenfassung in Englisch angeboten wird, konnten nur rudimentäre Daten extrahiert werden. Im Jahre 2013 gab es 10.451 neue Patienten, die wegen terminaler Niereninsuffizienz mit einer dauerhaften Dialysebehandlung beginnen mussten. Dies entspricht einer Inzidenz von 160 Fällen pro 1 Million Einwohner. Gegenüber 2009 (156 pro 1 Million) ist ein geringer Anstieg der Inzidenzrate zu beobachten. Die Inzidenzrate innerhalb der französischen *Departements* schwankt zwischen 108 Fällen pro 1 Million Einwohner und 246 Fällen pro 1 Million Einwohner. Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass der Höchstwert aus dem Überseedepartement *Réunion* kommt, dessen Population mit der des französischen Kernlandes nicht vergleichbar ist. Betrachtet man nur die kontinentaleuropäischen *Departements*, so liegt die Schwankung zwischen

³¹ Independent Hospital Pricing Authority, Home Delivered Dialysis Costing study to inform the National Efficient Price 2015, Available at: <https://www.ihpa.gov.au>

³² Gorham G, et al, Cost of dialysis therapies in rural and remote Australia – a micro-costing analysis, BMC Nephrology (2019) 20:231

³³ <http://www.sfndt.org/sn/REIN/documents.htm>

108 und 197 Fällen pro 1 Million Einwohner. Der Anteil an ursächlicher diabetischer Nephropathie im Jahr 2013 betrug 22%. (19,6% DMT2, 2,1% DMT1). Insgesamt waren im Jahre 2013 in Frankreich 42.501 Patienten in Dialysebehandlung, was einer Prävalenz von 649 Fällen pro 1 Million Einwohner entspricht. Gegenüber 2009 (600 Fälle pro 1 Million Einwohner) ist dies ein leichter Anstieg. Auch bei der Prävalenz gibt es regionale Schwankungen (480 bis 1.595 pro 1 Million Einwohner). Auch hier stammt der Höchstwert aus *Réunion*. Um die Überseedepartemente bereinigt, schwankt die Prävalenzrate zwischen 480 und 827 pro 1 Million Einwohner. 21,5% der Dialysepatienten in Frankreich haben als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz Diabetes (keine Aufteilung in Typ 1 und Typ 2 vorhanden)³⁴. Gemäß einer Studie aus dem Jahre 2007 lagen die jährlichen Kosten der Dialyse pro Patienten bei 49.900 EUR für Heim-Hämodialyse, 49.700 EUR für APD und 50.000 EUR für CAPD. Für durch den Patienten selbst gemangte Hämodialyse (meist in kleinen, lokalen Einheiten) lagen die Kosten bei 59.500 EUR, für selbst gemangte Hämodialyse im Krankenhaus bei 62.300 EUR und für die klassische, im Hospital durch das Personal durchgeführte, Hämodialyse bei 81.500 EUR³⁵. Eine Studie aus dem Jahr 2016 kam zu jährlichen Kosten von 89.000 EUR für Hämodialyse, 64.000 EUR für Peritonealdialyse und 86.000 EUR für Transplantierte im Jahr der Transplantation und 20.000 EUR für Transplantierte in den Folgejahren³⁶. Inzidenzbasierte Studien konnten nicht identifiziert werden.

2.2.9 Dänemark

Dänemark unterhält seit 1990 ein nationales Register, das *Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister* (DNSL) (<http://nephrology.dk/dnsl/>). Die Jahresberichte sind allerdings nur auf dänisch verfügbar, so dass nur rudimentäre Daten, die auch im dänischen leicht identifizierbar sind (z.B. *Incidens, Prævalens*), extrahiert werden konnten. Der jüngste, verfügbare Jahresbericht stammt aus 2018, basierend auf den Daten des Jahres 2017³⁷. Im Jahr 2017 gab es in Dänemark 712 neue Fälle von terminaler Niereninsuffizienz. Dies entspricht einer Inzidenz von 123,85 pro 1 Million Einwohner. Die Inzidenzrate seit 2010 schwank zwar, ist aber insgesamt stabil. Regional schwankt die Inzidenz zwischen 109 und 153 Fällen pro 1 Million

³⁴ Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), Rapport annuel 2013, Agence de la biomédecine, Coordination Nationale REIN, 1 avenue du Stade de France, 93212 SAINT DENIS LA PLAINE CEDEX

³⁵ Benain J-P, et al, Coût de la prise en charge de la dialyse en France, Néphrologie & Thérapeutique, Volume 3, Issue 3, 2007, Pages 96-106

³⁶ Zambrowski J-J, Coût de la dialyse, Néphrologie & Thérapeutique, Volume 12, Supplement 1, 2016, Pages S95-S97

³⁷ Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL), Årsrapport 2017, Veröffentlicht 31.8.2018, ISSN 1904-1705

Einwohner. Der Anteil an diabetischer Nephropathie betrug 26.3%, eine Steigerung gegen über 2004 (22.9%). Im Jahr 2017 wurden insgesamt 2.608 Patienten dialysiert. Dies entspricht einer Prävalenz von 453,57 pro 1 Million Einwohner. In 2014 wurden in einer Untersuchung die Kosten von Dialyse und Transplantation verglichen³⁸. Die jährlichen Kosten für Hämodialyse im Krankenhaus lagen hierbei bei 358.176 DKK, für Heim-Hämodialyse bei 165.636 DKK und für Peritonealdialyse bei 103.888 DKK. Eine Kohortenstudie aus 2014 untersuchte das Überleben und angesichts der Tatsache, dass von 12.095 Patienten am Ende der Untersuchung nur noch ca. 10% am Leben waren, kann diese Untersuchung schon fast als inzidenzbasiert betrachtet werden, auch wenn nicht alle Patienten bis zum Tod oder einer Transplantation verfolgt wurden. Die Studie konnte sowohl für Peritonealdialyse als auch Hämodialyse eine Verbesserung des Überlebens seit 1990 zeigen³⁹. Weitere inzidenzbasierte Studien konnten nicht identifiziert werden.

2.2.10 Niederlande

In den Niederlanden gibt es seit 1986 das *Registratie Nierfunctievervanging Nederland* (RENINE)⁴⁰ in dem alle Patienten, die wegen Nierenversagen für mindestens 28 Tage dialysiert wurden, oder eine Nierentransplantation erhalten haben, erfasst werden. Alle Dialyse- und Transplantationszentren der Niederlande müssen Daten für dieses Register liefern. Der derzeit aktuelle Jahresbericht behandelt die Daten aus dem Jahr 2017⁴¹. Im Jahr 2017 gab es insgesamt 1.829 Patienten, die neu einer Nierenersatztherapie bedurften. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 106 pro 1 Million Einwohner. Die Inzidenzrate ist seit 2015 somit zum zweiten Mal in Folge gefallen, während sie bis 2008 kontinuierlich angestiegen ist und zwischen 2009 und 2015 mit leichten Schwankungen stabil war. Die Prävalenz für alle Patienten, die wegen einer Nierenersatztherapie behandelt wurden, betrug 17.531 Patienten bzw. eine Rate von 1.020 pro 1 Million Einwohner. Die Prävalenz steigt in den Niederlanden kontinuierlich an. Für nur dialysepflichtige Patienten betrug die absolute Anzahl an Patienten 6.226 und die absolute Anzahl an neuen Patienten unter Dialyse betrug 1.834. Angaben in Rate pro 1 Million Einwohner, sind in dem Bericht nicht vorhanden. Die Kosten für Patienten mit Nierenersatztherapie wurden in einer Arbeit aus dem Jahre 2018 mit den Kosten einer Kontrollgruppe verglichen. Hierbei handelte es sich nicht um die

³⁸ Elgaard Jensen C, et al, In denmark kidney transplantation is more cost-effective than dialysis, Dan Med J 2014;61(3)

³⁹ Heaf JG, Wehberg S, Relative Survival of Peritoneal Dialysis and Haemodialysis Patients: Effect of Cohort and Mode of Dialysis Initiation. PLoS ONE 9(3)

⁴⁰ <https://www.nefrovisie.nl/renine/>

⁴¹ Hoekstra T, et al, RENINE annual report 2017, Nefrovisie, Postbus 830, 3500 AV Utrecht, www.nefrovisie.nl

reinen Kosten der Dialyse bzw. Transplantation, sondern um die gesamthaften Gesundheitsausgaben für die Patienten. Da es sich um eine *matched control* Studie handelt, ist es legitim, die Differenz der Gesundheitskosten der Patienten unter Nierenersatztherapie und den Gesundheitskosten der Kontrollgruppe als die Kosten der Nierenersatztherapie auszuweisen. Allerdings ist hierbei nicht nur die reine Behandlung berücksichtigt, sondern alle Ausgaben, also auch für die Behandlung von Komplikationen oder Ähnlichem⁴². Die jährlichen Zusatzkosten für dialysepflichtige Patienten lagen je nach Altersgruppe zwischen 86.516 EUR und 91.485 EUR. Die jährlichen Zusatzkosten für transplantierte Patienten lagen, je nach Altersgruppe, zwischen 16.899 EUR und 16.969 EUR. Eine andere Studie aus 2016 hat die Kosteneffektivität von Heim-Hämodialyse und Hämodialyse im Krankenhaus verglichen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die Heim-Hämodialyse kosteneffektiver (-3.063 EUR pro Jahr bei +0,249 QUALY) ist als die Hämodialyse im Krankenhaus⁴³. Eine Studie aus 2007 hat die RENINE Daten bezüglich des Überlebens analysiert und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass unadjustiert das Überleben bei Peritonealdialyse länger ist als unter Hämodialyse. Dieser Effekt verschwand allerdings, wenn die Analyse für Alter, Geschlecht und renale Grunderkrankung adjustiert wurde⁴⁴. Eine randomisierte, kontrollierte Studie, die 2003 publiziert wurde, hatte die größte Limitation, dass von den geplanten 100 Patienten nur 38 rekrutiert wurden. 18 dieser Patienten starteten mit Hämodialyse und 20 mit Peritonealdialyse. Am Ende der Beobachtungsperiode waren 9 Hämodialyse-Patienten verstorben aber nur 5 Peritonealdialyse-Patienten. Allerdings haben auch 7 Peritonealdialyse-Patienten auf Hämodialyse gewechselt, wohingegen nur 2 Patienten von Hämodialyse zu Peritonealdialyse wechselten. Auch waren die Patienten, die Peritonealdialyse starteten jünger, als jene, die Hämodialyse begannen (55 vs. 62 Jahre). Die Auswertung dieser Studienpopulation, bestätigt, dass in der unadjustierten Betrachtung Peritonealdialyse einen Überlebensvorteil zu bieten scheint, dass aber die Patienten, die sich für die Peritonealdialyse entscheiden jünger sind und somit das Ergebnis verzerrt ist. Da diese Studie durch die vorzeitige Beendigung nicht vollständig ausgewertet werden konnte, ist nicht bekannt, ob, analog zu der anderen Studie, der

⁴² Van Oosten M, et al, Healthcare costs of chronic kidney disease dialysis and kidney transplant patients compared to matched controls, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue suppl_1, May 2018, Page i147

⁴³ Beby AT, et al, Cost-Effectiveness of High Dose Hemodialysis in Comparison to Conventional In-Center Hemodialysis in the Netherlands, *Adv Ther* (2016) 33: 2032

⁴⁴ Liem YS, et al., Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands, *Kidney International*, 2007, 71, 153–158

Überlebensvorteil unter Peritonealdialyse nach Adjustierung verschwindet⁴⁵. Inzidenzbasierte Studien konnten nicht identifiziert werden.

2.2.11 Vereinigtes Königreich

Das *UK Renal Registry* (UKRR) existiert seit 1995 und bekommt Daten von 71 Nierenzentren für Erwachsene und 13 pädiatrischen Nierenzentren⁴⁶. Für Zentren, deren Leistung durch den *National Health Service* (NHS) erstattet wird, ist die Teilnahme am UKRR verpflichtend. Da im vereinigten Königreich nur sehr wenige Einwohner medizinische Leistungen nicht über den NHS in Anspruch nehmen, kann davon ausgegangen werden, dass das UKRR somit die gesamte Population der wegen terminier Niereninsuffizienz behandelten Patienten des vereinigten Königreiches abdeckt. Der aktuelle Jahresbericht aus dem Jahre 2018 behandelt die Daten aus dem Jahr 2017⁴⁷. Im Jahr 2017 bedurften 8.001 Patienten neu einer Nierenersatztherapie. Dies entspricht einer Inzidenz von 121 pro 1 Million Einwohner, ein Anstieg gegenüber 2016 (118 pro 1 Million Einwohner). 29,4% dieser Patienten hatten Diabetes als Grunderkrankung für ihr Nierenversagen. Nach 90 Tagen hatten 9.6% dieser Patienten ein funktionierendes Transplantat erhalten und 5.9% waren verstorben oder hatten die Behandlung aus anderen Gründen eingestellt. Die verbliebenden 6.745 Patienten waren in Dialysebehandlung. 77,4% dieser Patienten erhielten Hämodialyse. Innerhalb der 4 Landesteile des vereinigten Königreiches (Nordirland, England, Schottland und Wales schwankte die Inzidenzrate nur wenig (114 bis 122 pro 1 Million Einwohner). Seit 2007 ist hier eine Reduzierung der Schwankungsbreite zwischen den 4 Landesteilen zu beobachten. Insgesamt waren in 2017 64.887 Patienten in Behandlung für eine Nierenersatztherapie (983 pro 1 Million Einwohner). Seit dem Jahre 2007 ist bei der Prävalenz ein kontinuierlicher Anstieg zu beobachten. 55,2% der Patienten (N=35.818) waren hierbei transplantiert. In der Gesamtpopulation war bei 17,8% Diabetes die Ursache des Nierenversagens, was die zweithäufigste Ursache war. Die Prävalenz in den 4 Ländern des vereinigten Königreiches unterschied sich nicht gravierend (943 bis 1.014 pro 1 Million Einwohner) und in allen vier Ländern steigt die Prävalenz seit 2007 kontinuierlich an. Von den Patienten, die im Jahr 2017 dialysiert wurden, war die In-Center-Hämodialyse das am häufigsten genutzte Verfahren (83,45%), gefolgt von der Peritonealdialyse (12,08%) und der Heim-Hämodialyse (4,47%). Zu den Kosten der Nierenersatztherapie im vereinigten Königreich existieren verschiedene

⁴⁵ Korevaar JC, et al, Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: A randomized controlled trial, *Kidney International*, Vol. 64 (2003), pp. 2222–2228

⁴⁶ <https://www.renalreg.org>

⁴⁷ UK Renal Registry (2019) UK Renal Registry 21st Annual Report – data to 31/12/2017, Bristol, UK. Available from <https://www.renalreg.org/publications-reports/>

Arbeiten. So hat das NICE die Kosteneffektivität der Peritonealdialyse untersuchen lassen⁴⁸. Allerdings hat es hierbei auf vorhandene Analysen zurückgegriffen, nämlich einer Arbeit von Baboolal et al⁴⁹, sowie einer vom NHS in Auftrag gegebene Analyse zu den Kosten der chronischen Niereninsuffizienz, in der auch die Kosten der Nierenersatztherapie betrachtet wurden⁵⁰. Der NHS Bericht trennt nur die Kosten für Hämodialyse und Peritonealdialyse und kommt hierbei auf Kosten von 24.043 GBP bzw. 20.078 GBP pro Jahr. Baboolal et al trennen die Dialyseverfahren feiner auf und kommen auf jährliche Kosten von 35.023 GBP für Hospital-Hämodialyse, 32.669 GBP für Hämodialyse in einem Satellitenzentrum, 21.655 GBP für automatisierte Peritonealdialyse, sowie 15.570 GBP für kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse. Grün et al⁵¹ kamen in einer Untersuchung 2003, die sich mit den Kosten der Dialysebehandlung bei älteren Menschen beschäftigt, zu dem Ergebnis, dass diese durchschnittliche Kosten von 22.740 GBP pro Jahr verursacht. Im Jahr 2016 lag die 1-Jahres Überlebensrate für Dialysepatienten im vereinigten Königreich bei 88,0%⁵². Alle Publikation, sowohl zu Kosten als auch zum Überleben, betrachten allerdings nur einen vordefinierten Zeitraum (i.d.R. 1 Jahr), eine inzidenzbasierte Untersuchung konnte nicht identifiziert werden.

2.2.12 USA

Das *United States Renal Data System* (USRDS) sammelt Daten aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in den USA⁵³. Der für diese Arbeit ausgewertete Jahresbericht basiert auf den Daten aus 2016⁵⁴. In dem Jahr gab es 124.675 neue Fälle an terminaler Niereninsuffizienz, was einer Inzidenzrate von 373,4 Fällen pro 1 Million Einwohner entspricht. Seit 2011 ist ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenzrate zu beobachten. 2,8% der neuen Fälle konnten transplantiert werden, der Rest wurde in Dialysebehandlung gegeben. Insgesamt gab es in 2016 726.331 Fälle von terminaler Niereninsuffizienz, eine

⁴⁸ The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Cost effectiveness of peritoneal dialysis provision, available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg125/documents/peritoneal-dialysis-guideline-for-consultation-appendix-b2> (zuletzt abgerufen 11.8.2019)

⁴⁹ Baboolal K, et al, The cost of renal dialysis in a UK setting—a multicentre study, *Nephrol Dial Transplant* (2008) 0: 1–8

⁵⁰ Kerr M, Chronic Kidney Disease in England: The Human and Financial Cost, Report for NHS Kidney Care, available at: <https://www.england.nhs.uk/improvement-hub/wp-content/uploads/sites/44/2017/11/Chronic-Kidney-Disease-in-England-The-Human-and-Financial-Cost.pdf> (zuletzt abgerufen am 11.8.2019)

⁵¹ Grün RP, et al, Costs of dialysis for elderly people in the UK, *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 2122–2127

⁵² Steenkamp R, et al, UK Renal Registry 20th Annual Report: Chapter 5 Survival and Cause of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2016: National and Centre-specific Analyses, *Nephron* 2018;139(suppl1):117–150

⁵³ <https://www.usrds.org>

⁵⁴ United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018

Prävalenzrate von 2.160,7 pro 1 Million Einwohner. 29,6% der Fälle lebten mit einem funktionierenden Transplantat, 63,1% erhielten Hämodialyse (zu 98% In-Hospital-Hämodialyse und 2% Heim-Hämodialyse) und 7,0% Peritonealdialyse. Die nationalen Zahlen werden in den USA nicht nach Bundesstaaten oder Regionen, sondern nach Betreiber Netzwerk der Dialyse- bzw. Transplantationszentren, aufgeteilt, so dass diese „regionale“ Verteilung wenig aussagekräftig ist. Das 3-Jahres Überleben für die 2011er Kohorte betrug 57% bei Hämodialysebehandlung, 70% für Peritonealdialyse und für Transplantatempfänger 86% (Leichenspende) bzw. 91% (Lebendspende). In einer *matched cohort* Analyse unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, lag das 3-Jahres Überleben verglichen gegenüber der Normalbevölkerung bei 92% für Hämodialyse, 95% für Peritonealdialyse und 98% für Transplantierte. Da die Betreiber Netzwerke an das USDRS berichten, sind in diesem Register auch die Kosten der Behandlung enthalten. Der Jahresbericht weist somit auch die jährlichen Kosten für die Behandlung aus. Dies waren in 2016 90.971 USD für Hämodialyse, 76.177 USD für Peritonealdialyse und 34.780 USD für Transplantierte^{52 55}. Inzidenzbasierte Analysen konnten nicht identifiziert werden.

2.2.13 Island

Auch wenn Island bereits seit 1970 ein Register unterhält, so publiziert dieses Register keine eigenen jährlichen Berichte, sondern berichtet die Daten an die ERA-EDTA, welche diese dann in ihrem Bericht berücksichtigt.

2.2.14 Spanien

In Spanien unterhält jede Region ein eigenes Register. Diese Register berichten ihre Daten an die ERA-EDTA, die dann in den nach Ländern aufgeteilten Tabellen auch einen Gesamtwert für Spanien ausweist.

2.2.15 Belgien

Belgien unterhält zwei Register, eines für den flämischen Teil und eines für den französischen Teil des Landes. Im Gegensatz zu den spanischen Daten, werden die belgischen Daten auch von der ERA-EDTA nicht zu einem gesamten Wert für Belgien zusammengefasst. Für den französischsprachigen Teil Belgiens konnte kein aktives Register gefunden werden. Die Webseite der ERA-EDTA verlinkt für Belgien nur das Register für die flämischsprachigen Teil Belgiens. Das flämische Register⁵⁶ hat nur sporadische Jahresberichte und

⁵⁵ Ergänzende Excel Datendateien können über die Homepage des USDRS heruntergeladen werden: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>, abgerufen am 31.12.2022

⁵⁶ <http://www.nbv.n.be/jaarverslag/vlaanderen>

berichtet auch nur absolute Zahlen, also keine normierten Werte (pro 1 Million Einwohner). Allerdings gibt es seit 2018 einen Bericht für Belgien als Ganzes, aber auch diesen nur mit absoluten Zahlen. Laut ERA-EDTA Bericht 2016⁵⁷, liegt die normierte Inzidenz im flämischen Teil bei 187 pro 1 Million Einwohner und im französischen Teil bei 188 pro 1 Million Einwohner, die Prävalenz bei 1.269 bzw. 1.310 Fällen pro 1 Million Einwohner. Basierend auf den Daten zur Einwohnerzahl, ergeben sich für ganz Belgien 11.331.000 Einwohner und 2.120 neue Fälle, was einer Rate von 187,1 Fällen pro 1 Million Einwohner entspricht. Für die Prävalenz ergibt sich bei 14.574 Fällen eine Rate von 1286,2 pro 1 Million Einwohner.

2.2.16 Griechenland

Griechenland unterhält ein Register, allerdings ist die Webseite der griechischen nephrologischen Gesellschaft hauptsächlich in griechischer Schrift und Sprache und nur in Teilen auf Englisch verfügbar. Die Unterseite für das Register ist in der englischsprachigen Fassung leer⁵⁷. Daher ist nicht klar, ob es Jahresberichte gibt. Da allerdings Griechenland auch seine Daten an die ERA-EDTA übermittelt, sind griechische Daten über deren Jahresberichte verfügbar.

2.2.17 Italien

Italien unterhält kein landesweites Register und auch Daten für die ERA-EDTA werden nur in aggregierter Form und nur aus einigen Regionen berichtet.

2.2.18 ERA-EDTA

Die europäische nephrologische Vereinigung sammelt die Daten aus den nationalen Registern und fasst diese dann für Europa vergleichbar zusammen. Da nicht alle Länder patientenindividuelle Daten berichten, sondern nur aggregierte Daten, gibt es vergleichbare ERA-EDTA Daten für alle mitwirkenden Länder auch nur auf stark aggregierter Ebene (Prävalenz, Inzidenz, Transplantationen, sowie einige demographische Informationen). Für die Länder, die patientenindividuelle Daten berichten, gibt es im Jahresbericht ein zusätzliches Kapitel mit detaillierteren Werten und für die Länder, die Überlebensdaten liefern, werden diese ebenfalls von der ERA-EDTA zusammengefasst. Interessanterweise fasst die ERA-EDTA die spanischen Regionalregister zu einem Wert *Spain(All)* zusammen, unterlässt dies aber bei Belgien und dem vereinigten Königreich. Aus dem Jahresbericht 2016 wurden für die Länder, für welche die ERA-EDTA gesamthafte Daten publiziert, eine

⁵⁷ <https://www.ene.gr/en/Scientific%20topics/Registries/> abgerufen am 31.12.2022

Inzidenz zwischen 29 und 251 Fällen pro 1 Million Einwohner (Mittelwert 138,74), sowie eine Prävalenz zwischen 188 und 1.906 Fällen pro 1 Million Einwohner (Mittelwert 859,57)⁷.

2.2.19 Zusammenfassung

Die europäische Vereinigung für Dialyse und Transplantation (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) zeigt auf Ihrer Homepage, welche Länder Daten zu dem von ihr geführten Register beitragen. Hierbei fällt Deutschland, neben Irland und einem Großteil Italiens (hier berichten nur 6 Regionen), als weißer Fleck, ohne systematische Datenerhebung auf⁵⁸. Die Jahreskosten der Dialysebehandlung in Deutschland wurden in 2006 auf fast 55.000 EUR geschätzt und letztem QuaSI-Niere Bericht von 2007 ergab sich eine Prävalenz von 66.508 Patienten in Deutschland⁵. Dies ergibt für 2006/2007 eine ungefähre Belastung des Gesundheitswesens von ca. 3,66 Milliarden Euro. Es ist daher verwunderlich, dass die Kostenträger es unterlassen, für eine Therapie, die jährlich wiederkehrende Kosten von weit über 3 Milliarden Euro verursacht, diesen Kostenblock zu beobachten und regelmäßig epidemiologische Daten zu erheben, die es ermöglichen die zukünftigen Kosten dieser Behandlung einzuplanen. Es waren die gesetzlichen Kassen, die das QuaSI-Niere Projekt finanziell trugen und nach der geförderten ersten Dekade auslaufen ließen. Hierbei zeigt sich ein grundlegender Systemfehler im deutschen Gesundheitssystem: Prävention ist keine einheitlich geregelte Leistung, sondern sie wird zwischen verschiedenen Trägern, aufgeteilt. Laut dem am 25. Juli 2015 in Kraft getretenen Präventionsgesetz wurde die Nationale Präventionskonferenz (NPK) geschaffen, ein Beratungsgremium, in dem sich die verschiedenen Träger von Präventionsleistungen über Maßnahmen abstimmen sollen. Die gesetzlichen Krankenkassen dürfen gemäß § 20a Abs. 1 SGB V und §§ 20b und 20c SGB V nur Präventionsleistungen zur Gesundheitsförderung und Prävention in Lebenswelten, sowie Leistungen zur Gesundheitsförderung in Betrieben fördern. Die anderen Träger (Pflegekasse, gesetzliche Unfallversicherung sowie die gesetzlichen Rentenversicherungsträger) der NPK sind in dem, was sie für die Prävention tun dürfen, ebenfalls eingeschränkt. Obwohl evidenzbasierte Präventionsmaßnahmen aus rein wirtschaftlichen Überlegungen sinnvoll sind, wie sowohl das NICE, als auch die WHO in Untersuchungen nachgewiesen

⁵⁸ https://www.era-online.org/research-education/era-registry/about-us/?_gl=1*1tvgios*_up*MQ..*_ga*MTc5ODM5OTE3NC4xNjgxMjc5NDkx*_ga_EKLMSCV50T*MTY4MTI3OTQ4OC4xLjEuMTY4MTI3OTU5OC4wLjAuMA.., abgerufen am 12.4.2023

haben^{59 60}, fehlt es in Deutschland an klaren Regeln und Zuständigkeiten für die Einrichtung und Unterhaltung von Registern zu diesem Zweck. Dass andere Länder bei so großen Posten, wie der Nierenersatztherapie eine andere Sichtweise einnehmen, zeigt die große Beteiligung der einzelnen Länder am ERA-EDTA Register und die zum Teil daraus hervorgegangenen nationalen Register. Die dargestellten Daten aus den untersuchten Registern anderer Länder zeigen, dass es eine große Heterogenität sowohl in den epidemiologischen Kennzahlen als auch in den Kosten der Therapie gibt, so dass sich aus den vorhandenen Daten der anderen Länder nur schlecht Schätzungen für Deutschland gewinnen lassen. Ein eigenes deutsches Register erscheint daher sinnvoll, wenn nicht sogar notwendig. Bis ein solches eingerichtet ist, besteht ein Bedarf an systematischen Untersuchungen zur Nierenersatztherapie, insbesondere der Dialysebehandlung. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag hierzu leisten.

3. Fragestellung

Die Fragestellung, die in dieser Arbeit untersucht werden soll, ist, wie sich die Population von dialysepflichtigen Patienten des Kreises Mettmann über die Zeit entwickelt. Hierzu sollen drei verschiedene Endpunkte untersucht werden:

- Lebensqualität
- Gesamtüberleben
- Therapiegesamtkosten

Neben rein deskriptiver Beschreibung der Daten sollen auch statistische Modellierungen eingesetzt werden, um Hinweise zu bekommen, welche Variablen möglicherweise die drei Endpunkte beeinflussen.

Die Daten für die Analyse wurden prospektiv gesammelt, insbesondere die Daten, die nicht als Teil der normalen Dialysebehandlung anfallen. Da es sich jedoch um eine Beobachtungsstudie handelt, ist das Evidenzniveau dieser Studie nicht geeignet, Einflussfaktoren im Sinne von ursächlichen Zusammenhängen zu identifizieren, sondern lediglich Assoziationen, über deren kausaler Natur keine Aussage getroffen werden kann. Im Sinne der Vereinfachung der Sprache wird im Weiteren jedoch der Begriff „Einflussfaktor“ bzw. „möglicher Einflussfaktor“ verwendet.

⁵⁹ Owen L, et al, The cost-effectiveness of public health interventions, Journal of Public Health, Volume 34, Issue 1, March 2012, Pages 37–45

⁶⁰ WHO Regional office for Europe, The case for investing in public health, A public health summary report for EPHO 8, WHO 2014, http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/278073/Case-Investing-Public-Health.pdf?ua=1 (zuletzt abgerufen am 18.8.2019)

4. Material und Methoden

Alle Analysen in dieser Arbeit wurden mit SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse, sind, zusammen mit den zugehörigen SAS Programmen, als Anhang auf der beiliegenden DVD zu finden.

Diese Studie wurde der Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf zur Bewertung vorgelegt und unter der Nummer 2019-737 am 28.11.2019 genehmigt.

4.1 Studiendesign

Diese Studie wurde als prospektive Kohortenstudie angelegt mit dem Ziel die Kohorte an Patienten, möglichst umfangreich zu verfolgen. Das nephrologische Zentrum Mettmann besteht aus Dialysepraxen in Mettmann, Velbert, Hilden und Haan. Dieses Zentrum deckt die komplette nephrologische Versorgung von Patienten unter Nierenersatztherapie in seinem Zuständigkeitsbereich ab. Im Kreis Mettmann haben nur noch Ratingen und Monheim-Langenfeld eigene Dialysezentren. Daher sind Daten dieses Zentrums insofern interessant, als dass sie eine Vollerhebung für einen Teil des Kreises Mettmann für den abgedeckten Zeitraum darstellen.

4.2 Studienpopulation

Die Daten von allen Patienten, die zwischen 2006 und 2010 am nephrologischen Zentrum Mettmann eine Dialysetherapie begonnen haben, wurden erhoben. Die Patienten wurden bis zu einem Abbruch der Therapie (z.B. durch Wegzug oder Transplantation) oder dem Tod beobachtet. Die systematische Beobachtung endete am 31. Dezember 2015, das Überleben wurde bis zum Beginn dieser Auswertung verfolgt. Das letzte Ereignis eines Patienten im Rahmen dieser Kohorte, inklusive der *Follow-Up* Information zum Überleben, war am 5. August 2021.

4.3 Variablen

Aus den Patientenakten selbst ergibt sich direkt das Überleben (bzw. der Abbruch aus anderen Gründen). Zusätzlich wurden auch Bögen zur Erfassung der Lebensqualität ausgehändigt, welche die Patienten freiwillig ausfüllen konnten. In den vorliegenden Daten des wurde die Lebensqualität mittels dreier Instrumente erfasst.

Das erste Instrument ist der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) Fragebogen. Dieser Fragebogen erfasst Angst und Depression bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen, wobei Angst und Depression in jeweils eigenen

Unterskalen erfasst werden. Die Patienten füllen einen Fragebogen aus, in welchem sie in je sieben Fragen die Ausprägung ängstlicher bzw. depressiver Symptomatik während der vergangenen Woche beurteilen sollen⁶¹. Die je sieben Fragen werden zu einem Wert für Angst (HADS-A) und einem Wert für Depression (HADS-D) aufsummiert, die je einen Wertebereich von 0-21 aufweisen und je höher dieser Wert ist, desto stärker ist die Symptomatik für Angst bzw. Depression bei dem Patienten ausgeprägt. Ein geeigneter Schwellenwert für gesteigerte Symptomatik in den beiden Unterskalen liegt bei jeweils acht⁶².

Als zweiter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität wurde in den vorliegenden Daten der SF-12 eingesetzt. Der SF-12 ist die Kurzform des SF-36 Fragebogens und besteht, wie der Name bereits andeutet, aus nur 12 anstatt 36 Fragen, ohne die Aussagekraft zu beeinträchtigen⁶³. Die 12 Fragen ermöglichen es, Aussagen zu verschiedenen Bereichen des Gesundheitszustandes des Patienten zu machen. Hierbei werden folgende acht Bereiche abgefragt: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Frage), physische Gesundheit (2 Fragen), eingeschränkte physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Fragen), körperliche Schmerzen (1 Frage), Vitalität (1 Frage), mentale Gesundheit (2 Fragen), eingeschränkte emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Fragen), sowie soziale Funktionsfähigkeit (1 Frage). Die Auswertung des SF-12 ist allerdings komplex. Verschiedene Fragen werden zu *Subscores* zusammengefasst, aber dieses reine Aufsummieren reicht noch nicht, denn die *Subscores* müssen dann noch normiert werden, um einen Vergleich mit der Normalbevölkerung zu erlauben. Gemäß der Auswertungsanleitung⁶⁴ wurden zwei *Subscores*, einmal für die körperliche Gesundheit (*SF-12 physical health score*) und einmal für geistige Gesundheit (*SF-12 mental health score*) berechnet und entsprechend normiert. Diese Normierung ist für die repräsentative US-Bevölkerung und hat für diese beiden *Subscores* je einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10. Ein für die eigene Patientenpopulation errechneter und adjustierter Wert von unter 50 repräsentiert somit eine unterdurchschnittliche körperliche bzw. geistige Gesundheit und ein Wert von über 50 indiziert eine überdurchschnittliche Gesundheit. Ebenso ist es möglich die eigenen Daten mittels eines Einstichproben t-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede im

⁶¹ Zigmond AS, Snaith RP, The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67: 361-370

⁶² Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D, The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. Journal of Psychosomatic Research 2002; 52: 69-77

⁶³ Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD, A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996;34:220-33.

⁶⁴ Kosinski, M., Keller, S.D., Ware, J.E., 1995, How to Score SF-12 Physical Mental Health Summary Scales, 2nd ed. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, MA.

Vergleich zur Normbevölkerung zu testen, da durch die Normierung die Voraussetzung normalverteilter Daten erfüllt ist und mit dem Mittelwert von 50 eine bekannte Größe für die Nullhypothese vorliegt.

Als dritte Variable zur Messung der Lebensqualität wurde eine visuelle Analogskala (*Visual analogue scale*, VAS) verwendet. Hierbei sollen die Patienten die Frage „Wie gut oder schlecht ist Ihre Gesundheit heute“ durch Setzen eines Kreuzes auf einer von unten nach oben gehenden Gerade beantworten. Das untere Ende der Gerade repräsentiert dabei die Aussage „schlechtest möglich“ und das obere Ende der Geraden entsprechend die Aussage „best möglich“. Anschließend wird die Position des Kreuzes ausgemessen und auf eine Skala von 0-100, wobei 0 den Schlechtesten Wert repräsentiert und 100 den Bestmöglichen. Falls die Skala auf exakt 10cm ausgedruckt wurde, kann der Wert auch direkt mit einem Lineal abgelesen werden, ansonsten müsste die Länge der ausgehändigten VAS auf 10cm umgerechnet werden, um dann einen Werteberich von 0-100mm ablesen zu können.

Darüber hinaus wurden auch zusätzliche Untersuchungen und Krankenhausaufenthalte dieser Patienten nachverfolgt und die dafür anfallenden Kosten erfasst.

Damit stehen drei Hauptendpunkte zur Analyse zur Verfügung:

- die Lebensqualität, soweit die Patienten Bögen zur Lebensqualität ausgefüllt haben.
- das Gesamtüberleben
- die gesamten Kosten der Patienten über die Therapiedauer

Für jeden dieser drei Endpunkte soll untersucht werden, wie die Entwicklung über die Zeit ist und soweit möglich welche Faktoren diese Entwicklung beeinflussen.

In den Behandlungsdaten stehen als mögliche Einflussvariablen soziodemographische Charakteristika (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten, die Art der Therapie (HD, PD, IPD) sowie eventuelle Ereignisse wie Hospitalisationen, für eine Modellierung zur Verfügung. Zusätzlich steht die Klassifikation der Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Kriterien als mögliche Einflussvariable für eine Modellierung zur Verfügung. Da Herzfunktion und Nierenfunktion in Interaktion miteinander stehen und eine schwere Funktionsstörung des einen Organs jeweils ein Risikofaktor für eine Funktionsstörung des anderen ist⁶⁵, ist anzunehmen, dass die Herzinsuffizienz ein relevanter Faktor in den Modellierungen sein könnte.

⁶⁵ Wanner C et al. The heart and vascular system in dialysis, *The Lancet*, Vol. 388, Issue 10041, July 2016

Für die Analyse der Kosten stehen zusätzlich Informationen über Kosten, die jenseits der Dialysetherapie angefallen sind (Krankenhausaufenthalte, zusätzliche Medikation, andere Arztbesuche)

4.4 Statistik

4.4.1 Deskriptive Statistiken

Deskriptive Statistiken werden verwendet, um die Daten zu beschreiben, ohne hierbei wertende Analysen durchzuführen. Für kategorielle Variablen, werden die absoluten (N) und relativen Häufigkeiten (in %) gesamt und pro Kategorie angegeben. Für kontinuierliche Variablen, oder solche, die als annähernd kontinuierliche betrachtet werden können, werden die Anzahl an Beobachtungen (N), die Anzahl an fehlenden Beobachtungen (Nmiss), der Mittelwert (Mean), die Standardabweichung (S.D.), der kleinste Wert (Min), der Median (Med.), sowie der höchste Wert (Max.) angegeben.

Eine besondere Form der deskriptiven Statistik wird für die Daten zur Überlebenszeit verwendet, da hier nicht nur die Anzahl an (Todes-) Fällen zu berücksichtigen ist, sondern auch die Zeit, die bis zum Eintreten vergangen ist, sowie die Tatsache, dass Patienten auch aus anderen Gründen als einem Ereignis, aus der Beobachtung fallen können. Das Mittel der Wahl ist in diesem Fall der Kaplan-Meier-Plot (siehe Kapitel 2.1. in Therneau/Grambsch).

Diese Darstellung berücksichtigt sowohl die Anzahl an Ereignissen, die Zeit, als auch die Tatsache, dass sich die Anzahl der Patienten, auch aus anderen Gründen, als einem Ereignis verringern kann. Sollte die Anzahl an Patienten zum Beginn der Beobachtung gering sein, können die Werte des Kaplan-Meier-Plots auch in einer Tabelle ausgegeben werden. Falls die Anzahl der Patienten jedoch hoch ist, würde diese Tabelle schnell unleserlich, da zu jedem Ereigniszeitpunkt eine Zeile in der Tabelle angelegt werden müsste. In diesem Fall werden nur die wichtigsten Zeitpunkte in tabellarischer Form angegeben. Dies sind üblicherweise die Zeitpunkte, an denen 25%, 50% bzw. 75% der Patienten ein Ereignis hatten. Der Zeitpunkt, an dem 50% ein Ereignis hatten, wird im Zusammenhang mit Überlebenszeiten auch das mediane Überleben genannt. Patienten, die aus anderen Gründen, als einem Ereignis aus der Beobachtung ausscheiden, werden zensiert genannt.

4.4.2 Analytische Methoden

Das lineare Regressionsmodell

Das einfache lineare Regressionsmodell besteht aus einer zu erklärenden Variable y und n erklärenden Variablen, zwischen denen folgender linearer Zusammenhang unterstellt wird:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + \epsilon_i$$

Mit den erhobenen Daten können dann die Faktoren β_i geschätzt werden. Im einfachen Regressionsmodell wird hierfür die Methode der kleinsten Quadrate angewendet. Die β_i können als normalverteilt angenommen werden und somit kann getestet werden, ob es β_i gibt, die statistisch signifikant von Null verschieden sind. Für die zugehörigen Variable kann dann unterstellt werden, dass sie mit der abhängigen Größe y assoziiert sind, wenn das für sie ermittelte β statistisch signifikant unterschiedlich von Null ist.

Um nicht-lineare Zusammenhänge zu modellieren, kann man einfach die erklärende Variable x , die einen nicht-linearen Zusammenhang zu y hat, entsprechend transformieren und statt dem beobachteten Wert x , die transformierte Größe in die lineare Modellgleichung aufnehmen. So wird z.B. für biologische Parameter, die i.d.R. keine negativen Werte annehmen können, ein logarithmischer Zusammenhang unterstellt und statt der gemessenen Werte die logarithmierten Werte modelliert. Über die Rücktransformation mittels Exponentialfunktion kann dann das Ergebnis der Modellierung interpretiert werden.

Als ein Maß für die Überprüfung der Güte der Anpassung gilt das Bestimmtheitsmaß R^2 , welches sich aus der Summe der Quadrate der durch das Modell erklärten Abweichungen (engl.: *sum of squares explained*, SSE) und der Summe der Quadrate der totalen Abweichungen (engl.: *sum of squares total*, SST) berechnet:

$$R^2 = \frac{SSE}{SST}$$

Für den Fall, dass das Modell die Daten exakt erklärt, wäre die Summe der quadratischen Abweichungen des Modells gleich der Summe der totalen quadratischen Abweichungen und das Bestimmtheitsmaß somit gleich 1. Im anderen Extrem, wenn das Modell keinen Beitrag zur Reduktion der Variation leistet, ist das Bestimmtheitsmaß gleich 0.

Generalisierte lineare Modelle

Transformationen können verwendet werden, um eine nicht-stetige, abhängige Variable y zu modellieren. Die abhängige Variable wird dann so transformiert, dass die transformierte Größe normalverteilt ist. Es wird also nicht mehr y modelliert, sondern eine Funktion von y . Diese Funktion wird Link-Funktion genannt und muss, um wieder auf die eigentlich interessierende Variable

zurück schließen zu können, invertierbar sein. Das generalisierte lineare Modell unterscheidet sich damit nur dahingehend von dem einfachen linearen Modell, dass nicht y direkt, sondern die Funktion $g(y)$ modelliert wird.

Für generalisierte lineare Modelle (GLM) können allerdings die Werte der β_i nicht mehr mittels kleinster Quadrate Methode geschätzt werden. In generalisierten linearen Modellen werden die β_i durch die sog. Maximum-Likelihood Methode geschätzt. Hierbei wird mittels numerischer Verfahren diejenige Kombination an β_i gesucht, bei der die Wahrscheinlichkeit für die beobachteten Daten, gegeben die Verteilung von y , maximiert wird. Die geschätzten Werte der β_i können auch in diesem Fall als normalverteilt angenommen werden und somit können diese dann auf Verschiedenheit von Null getestet werden. Mit dieser generellen Herangehensweise können verschiedene Formen von abhängigen Variablen modelliert werden.

Cox Modell

Mit der Cox Regression können zeitabhängige Übergangsraten modelliert werden. Die Cox-Regression ist ein Spezialfall der GLM mit der Funktion:

$$C(y) = \log(-\log(1-y))$$

als Link-Funktion. Diese Link-Funktion ermöglicht es, die Risikoraten (engl. *hazard ratios*) für jede der erklärenden Variablen zu modellieren. Für stetige Variablen wird die *hazard ratio* für eine Erhöhung des Wertes um 1 geschätzt, für kategoriale Variablen wird die *hazard ratio* für die einzelnen Kategorien, bezogen auf eine Referenzkategorie, geschätzt. Die Referenzkategorie kann in den üblichen Softwarepaketen angegeben werden. Die Cox Regression hat einige inhaltliche Voraussetzungen.

Zunächst einmal wird angenommen, dass die Ereignisse nicht zeitgleich stattfinden. Diese Bedingung ist jedoch nicht so relevant, da es Korrekturmethode für gleichzeitig auftretende Ereignisse gibt. Eine weitere Voraussetzung ist die Annahme, dass der Beitrag einer Covariablen von Ereigniszeitpunkt zu Ereigniszeitpunkt konstant ist. Diese Annahme heißt Proportionalitätsannahme (engl.: *proportional hazard assumption*). Daher wird die Cox Regression auch als *Cox Proportional Hazard Model* bezeichnet. Wie alle Modellannahmen ist es daher angezeigt, diese Annahme für ein gegebenes Modell zu überprüfen.

Allerdings gibt es unterschiedliche Ansichten, welche Konsequenzen eine mögliche Verletzung der Proportionalitätsannahme hat. Die erste Frage, die sich ein Forscher stellen sollte, wenn eine solche Verletzung auftritt, ist in diesem Fall: *Does it matter?* (siehe Therneau/Grambsch, Seite 142). Es ist zu

berücksichtigen, dass selbst bei Verletzung der Proportionalitätsannahme, die berechnete *Hazard Ratio* immer noch als die mittlere *Hazard Ratio* über den Beobachtungszeitraum interpretiert werden kann, auch wenn diese entgegen der Annahme dann nicht konstant ist^{66 67}.

In der vorliegenden Analyse steht die Identifikation von möglichen Einflussvariablen im Vordergrund, nicht notwendigerweise die Interpretation möglicher Effekte dieser Variablen. Daher wird die Überprüfung der *proportional hazard assumption* nur visuell über die Betrachtung der Kaplan-Meier Kurven durchgeführt⁶⁸ und nicht mittels statistischer Testverfahren. Bei Verdacht einer Verletzung der *proportional hazard assumption* für eine Covariable wird auch in dieser Arbeit dann diskutiert, wie in diesem Fall weiter vorzugehen ist.

Für Covariablen, die sich während der Beobachtungsdauer verändern ist das einfache Cox-Modell nicht geeignet. Es existiert jedoch eine Erweiterung des Cox-Modells für sich ändernde Covariablen, in welcher diese Covariablen in Form von Zählprozessen modelliert werden (engl.: *counting processes*)⁶⁹. Hierbei werden die Beobachtungen pro Patienten aufgeteilt. Ein Patient hat dann mehrere Beobachtungen mit fortlaufenden Zeitintervallen. Jedes Zeitintervall bildet die Dauer ab, in welchem sich die Covariable nicht ändert. Bis zum letzten Intervall des Patienten wird hierbei die Zielvariable auf ‚kein Ereignis‘ kodiert und nur im letzten Eintrag wird dann entweder das Ereignis festgestellt oder die Zensierung. Auf diese Art können auch mehrere sich ändernde Covariablen berücksichtigt werden. Es werden dann so viele Intervalle pro Patienten erzeugt, wie es Kreuzkombinationen an Zustandsänderungen in den Covariablen gibt.

Gamma Regression

Zur Familie der GLM werden auch Regressionen gezählt, welche eine stetige, aber nicht normalverteilte abhängige Variable modellieren sollen, da in diesem Fall auch die ML-Methode zur Schätzung der Beta verwendet wird.

Mathematisch besteht der einzige Unterschied zu normalverteilten GLM darin, dass die Funktion, die per *maximum likelihood* optimiert wird, durch die abweichende Verteilung anders aussieht. In den gängigen statistischen Analysepaketen gibt es daher in der GLM-Funktion auch ein Argument für die

⁶⁶ Xu R, O'Quigley J, Estimating average regression effect under non-proportional hazards, *Biostatistics* (2000), 1, 4, 423-439

⁶⁷ Stone, Non-Proportional Hazards – So What?, BBS spring seminar April 28th 2016, Folien verfügbar über: <http://bbs.ceb-institute.org/wp-content/uploads/2016/06/Andy-Stone-Non-Proportional-Hazards-So-What.pdf>

⁶⁸ Siehe Punkt 1 in <https://stats.idre.ucla.edu/other/examples/asa2/testing-the-proportional-hazard-assumption-in-cox-models/> (abgerufen am 9.8.2021)

⁶⁹ Andersen P K, Gill R D, Cox's Regression Model for counting processes: A large sample study, *The Annals of Statistics* 1982, Vol. 10, No. 4, 1100-1120

unterstellte Verteilung, wobei die Normalverteilung hier der Standardwert ist. In einer Gamma Regression werden gammaverteilte Zufallsvariablen modelliert. Die Familie der Gammaverteilungen bildet stetige, nicht-negative, rechtsschiefe Zufallsvariablen ab und wird über zwei Parameter spezifiziert. Im Allgemeinen werden Kosten als gammaverteilt angenommen. Daher wird in dieser Arbeit für die Modellierung der Kosten auf die Gamma Regression zurückgegriffen.

Zusammenfassung

Die o.g. Methoden umfassen solche, von denen bei Planung der Analyse davon ausgegangen werden kann, dass sie Verwendung finden können. Sie repräsentieren somit die prospektive Auswahl geeigneter Analysemethoden in Unkenntnis der Daten. Es ist in der Praxis jedoch immer möglich, dass Annahmen nicht exakt zutreffen und Methoden, die hier als möglicherweise zutreffend aufgeführt wurden, letztlich nicht angewendet werden, als auch, dass Methoden, die bei der Planung nicht in Erwägung gezogen wurden, sich als in der Praxis notwendig erweisen.

Insbesondere falls der zweite Fall eintritt, werden die dann verwendeten Methoden im Ergebnisteil aufgeführt und wenn nötig erklärt. Somit ist es für den Leser klar, welche Analysen wie geplant durchgeführt wurden und welche eher an Zwischenergebnisse angepasst durchgeführt wurden.

4.4.3 Festlegungen für die Modellierung

Für die geplanten Modellierungen stellt sich die Frage, wie die Grunderkrankung der Patienten zu behandeln ist. Es ist möglich diese als eine kategorielle Variable zu betrachten oder für jede mögliche Grunderkrankung eine Ja/Nein-Variable in der Modellierung zu verwenden. Der erste Ansatz würde es ermöglichen die Frage ‚Hat die Grunderkrankung einen Einfluss‘ prinzipiell zu beantworten. Wenn eine kategorielle Variable in der Modellierung verwendet wird, muss für diese Variable eine Referenzkategorie festgelegt werden und die Standardtests für die verschiedenen Kategorien folgen dann immer dem Schema „Referenzkategorie vs. Kategorie X“. Beliebige Tests der Art „Kategorie A vs. Kategorie B“ müssten dann explizit definiert werden und bei einer großen Anzahl an Kategorien kann die Anzahl der Kombinationen so groß sein, dass schon aufgrund der Menge an einzelnen Tests hierbei statistisch signifikante Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten werden⁷⁰.

Alternativ könnte jede Grunderkrankung als Ja/Nein-Variable in die Modellierung aufgenommen werden. Dieser Ansatz würde die Frage ‚Hat die

⁷⁰ Bender R et al, Multiples Testen, Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: T4–T7

Grunderkrankung X einen Einfluss‘ für jede Grunderkrankung separat beantworten können.

Für den vorliegenden Datensatz wird nach einer ersten deskriptiven Betrachtung der Daten entschieden, welches Vorgehen am sinnvollsten erscheint.

Generell stellen die Vielzahl an möglichen Einflussvariablen ein Problem dar. Dadurch wird die Matrix der Kombination aller Kategorien der Covariablen sehr groß, was bedeutet, dass mehr Patienten benötigt werden, um jede Kreuzkombination der erklärenden Variablen in den Daten ausreichend repräsentiert zu haben.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass aufgrund der Vielzahl an möglichen Einflussfaktoren nicht einfach ein Modell mit allen Variablen berechnet werden kann, da hierbei eine Überanpassung (engl.: *overfitting*) des Modells zu erwarten ist. *Overfitting* führt dazu, dass, wenn zu viele Variablen in das Modell aufgenommen werden, signifikante Variablen eventuell nicht mehr als solche erkannt werden. Bei einem großen Datensatz kann es auch passieren, dass irrelevante Variablen irrtümlich als signifikant ausgewiesen werden, obwohl diese eigentlich keinen Einfluss haben. In den vorliegenden Daten mit lediglich 382 Patienten besteht die Gefahr, dass Variablen irrtümlich als Einflussfaktoren erkannt werden eher nicht, aber der Fall, dass Einflussfaktoren nicht als solche erkannt werden, kann bei der Menge an potenziellen Einflussfaktoren leicht eintreten. Daher muss für die Modellierung eine Vorauswahl an möglichen erklärenden Variablen getroffen werden. Idealerweise ist diese Vorauswahl inhaltlich begründet.

Hierbei zeigt sich für die vorliegenden Daten, dass mit den Variablen Alter und Geschlecht, Variablen vorliegen, denen in epidemiologischen Untersuchungen immer ein möglicher Einfluss unterstellt wird. Wie bereits erwähnt, hängen sind Herzinsuffizienz und CKD für die jeweils andere Erkrankung Risikofaktoren, so dass auch die NYHA Klasse eine inhaltlich begründete Covariable ist. Die weiteren Faktoren im vorliegenden Datensatz sind die für die Dialysepflicht ursächliche Erkrankung und mögliche Begleiterkrankungen. Diese Faktoren sind aus klinischer Sicht alle als mögliche Einflussfaktoren zu betrachten. Somit sind alle vorhandenen Variablen inhaltlich begründbar und trotzdem muss eine Vorauswahl getroffen werden, um *Overfitting* zu vermeiden. Hierfür werden in der vorliegenden Arbeit datengetriebene Auswahlverfahren verwendet. Eine Möglichkeit ist es, die Daten deskriptiv zu betrachten und z.B. mittels graphischer Darstellungen oder statistischer Tests zu prüfen, wo sich Unterschiede zwischen Subgruppen einer Variablen zeigen. Alle so identifizierten Variablen würden dann in der Modellierung als mögliche

Einflussfaktoren berücksichtigt. Statt diesem eher naiven Ansatz kann auch eine automatisierte Variablenauswahl erfolgen. Variablenauswahl ist innerhalb der Statistik ein weites und immer noch aktuelles Forschungsfeld. Es handelt sich hierbei im Grundsatz um ein Optimierungsproblem und wie bei jedem Optimierungsproblem gibt es kein pauschal bestes Verfahren. Für große Datensätze stehen auch maschinelle Lernverfahren zur Variablenselektion zur Verfügung. Da bei diesen aber der Datensatz noch einmal in einen Trainingsdatensatz und einen Testdatensatz unterteilt werden muss, ist der vorliegende Datensatz für solche Verfahren mit 382 Beobachtungen deutlich zu klein. Daher wird für die Variablenauswahl hier ein rein algorithmisches Vorgehen gewählt. Die bekanntesten algorithmischen Verfahren sind die Vorwärtsauswahl und die Rückwärtsauswahl.

Bei der Vorwärtsauswahl wird mit einem leeren Modell begonnen und in einem ersten Schritt wird für jede in Frage kommende erklärende Variable ein Modell mit nur dieser Variablen erstellt. Von den Variablen wird dann diejenige, die den niedrigsten p-Wert, der außerdem kleiner als eine vordefinierte Schwelle (z.B. 0.05) ist, als erste in das Modell aufgenommen. Im nächsten Schritt wird dann für alle verbleibenden Variablen je ein Modell mit der ersten Variablen und einer zusätzlichen Variablen erstellt. Wieder wird das Modell um diejenige Variable erweitert, die den geringsten p-Wert unter der vordefinierten Schwelle aufweist. Dies wird iterativ so lange wiederholt, bis keine der verbleibenden Variablen als zusätzliche Variable den vordefinierten p-Wert unterschreitet.

Bei der Rückwärtsauswahl wird mit einem Modell mit allen in Frage kommenden Variablen gestartet und diejenige Variable entfernt, die den höchsten p-Wert aufweist. Dieser Vorgang wird iterativ wiederholt, bis alle verbleibenden Variablen statistisch signifikant sind. Eine Erweiterung der Rückwärtsauswahl berücksichtigt zusätzlich zum Test für das Beta einer Variable auch, ob sich das Gütemaß des Modells durch Herausnahme der Variable verbessert. Es gibt verschiedene Gütemasse, die in diesem Fall benutzt werden können, wie z.B. das Schwarz'sche bayesianische Informationskriterium (engl.: *Schwarz Bayesian information criterion*, SBC), die Summe der Quadrate der Residuen (engl.: *residual sum of squares*, RSS) oder auch das Informationskriterium von Akaike (engl.: *Akaike information criterion*, AIC). Standardmäßig in SAS implementiert sind das SBC und eine Kombination aus SBC und RSS.

In jedem Verfahren kann es passieren, dass das als optimal identifizierte Modell trotzdem fehlerhaft ist, also dass Variablen aus dem Modell entfernt werden, die eigentlich in das Modell aufzunehmen wären bzw. dass Variablen im Modell verbleiben, die nicht in das Modell hätten aufgenommen werden sollen.

Um diese Fehler zu minimieren, gibt es Mischformen aus Vorwärts- und Rückwärtsselektion, sowie Verfahren, bei denen neben dem p-Wert andere und/oder zusätzliche Entscheidungskriterien angewendet werden, um über Aufnahme oder Entfernung einer Variablen aus dem Modell zu entscheiden. Das grundsätzliche Problem, dass es vielleicht für einen gegebenen Datensatz ein optimales Verfahren gibt, aber nicht ein generell bestes Verfahren, bleibt jedoch weiterhin bestehen.

Im vorliegenden Fall hat der Datensatz Beobachtungen von 382 Patienten und je nach Betrachtung der Grunderkrankung bis zu 20 mögliche Einflussvariablen. Bei dieser, relativ zu der Anzahl an möglichen Kombinationen der Einflussvariablen, geringen Anzahl an Beobachtungen wird nicht zu erwarten sein, dass ein optimales Modell gefunden wird. Ziel soll vielmehr sein, erste Hinweise für weitere Untersuchungen an größeren Datensätzen zu gewinnen. Daher werden, wo es sinnvoll ist, Variablen per deskriptiver Voranalyse identifiziert und algorithmisch einmal eine reine Vorwärtsselektion und eine reine Rückwärtsselektion mit SBC durchgeführt, um einen Eindruck zu gewinnen, welche Variablen möglicherweise mit dem jeweiligen Parameter von Interesse assoziiert sind.

Für diese beiden Verfahren, wird ein p-Wert von 0.05 als Schwelle für die Variablenselektion festgelegt. Die Wahl dieses Schwellenwertes ist rein subjektiv und es gibt Autoren, die einen höheren Schwellenwert empfehlen⁷¹. Hierbei gilt ein einfacher Zusammenhang: Ein niedriger p-Wert könnte dazu führen, dass Variablen nicht als mögliche Einflussfaktoren erkannt werden, obwohl sie es sind und ein hoher p-Wert kann dazu führen, dass Variablen, die keine Einflussfaktoren sind, als mögliche Einflussfaktoren trotzdem in das Modell aufgenommen werden. Der Standardwert einschlägiger statistischer Softwarepakete (z.B. SAS, R) ist 0.05, was als Indiz dafür gewertet werden kann, dass 0.05 eher als Konsens betrachtet werden kann, als ein abweichender Wert. Es sei aber an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass auch ein anderer Wert als 0.05 gewählt werden könnte und diese Wahl die Ergebnisse beeinflussen kann.

Eine Besonderheit der vorliegenden Daten ist es, dass es mit Ausnahme der Variable NYHA Klasse (6 von 382 fehlende Werte = 1,57%) keine fehlenden Werte bei den erklärenden Variablen gibt. Das Alter ist für jeden Patienten genauso bekannt, wie das Geschlecht, die zugrundeliegende Erkrankung und die vorhandenen Begleiterkrankungen. Somit stellen mögliche fehlende Werte in dieser Analyse kein Problem für die Modellierung dar.

⁷¹ Le C T, Eberly L E, Introductory Biostatistics, 2nd edition, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA, 2016

5. Ergebnisse

Vorbemerkungen:

1. Einige Entscheidungen, vor allem bei der Modellierung, mussten in Kenntnis der Daten getroffen werden. Da dieses keine prospektiven Festlegungen sind, wurde bewusst darauf verzichtet dies im Methodenteil zu beschreiben, sondern in dem jeweiligen Analyseteil in diesem Kapitel. Auch wenn dadurch Methoden und Ergebnisse vermischt werden, ist somit klar ersichtlich, welche Entscheidungen prospektiv, in Unkenntnis der Daten, getroffen wurden und welche datengetrieben.
2. Neben den bis zum 31.12.2015 detailliert erhobenen Daten, wurde für die Patienten, die am 31.12.2015 noch lebten, im Rahmen eines *Follow-Up* zum Zeitpunkt des Beginns der Analyse im März 2022 der Überlebensstatus aktualisiert und ggf. das Todesdatum oder auch ein Zensierungsdatum (Wegzug, Transplantation oder Restitution) ergänzt. In der Überlebenszeitanalyse und bei der Kostenanalyse werden diese aktualisierten Daten verwendet.

5.1 Deskriptive Analyse der Studienpopulation

Insgesamt liegen Beobachtungen von 382 Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Dialysetherapie begonnen haben, vor. Der erste Patient dieser Kohorte begann am 10. Januar 2006 mit der Dialyse, der letzte startete am 30. Dezember 2010 mit der Dialyse. Der erste Patient beendete die Dialyse und somit die Beobachtung am 10. März 2006. Die systematische Beobachtung endete am 31. Dezember 2015. Das letzte Ereignis (also Todesfall) eines Patienten im Rahmen dieser Kohorte, inklusive der *Follow-Up* Information, war am 5. August 2021. Zum Zeitpunkt der Erhebung der *Follow-Up* Information am 14. März 2022 waren noch 11 Patienten in Behandlung. Die minimale Studiendauer eines Patienten war 7 Tage, die maximale Dauer betrug unter Berücksichtigung der *Follow-Up* Informationen 5656 Tage (15,5 Jahre). Wenn nur die Patienten betrachtet werden, die am 14. März 2022 die Behandlung definitiv beendet hatten, betrug die maximale Studiendauer 4693 Tage (12,8 Jahre). Die mediane Studiendauer unter Berücksichtigung der *Follow-Up* Information betrug 740,5 Tage (2 Jahre), bzw. 706 Tage (1,9 Jahre) wenn nur Patienten mit vollendeter Behandlung berücksichtigt werden.

5.1.1 Dialysetherapie

Insgesamt wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum 284 Patienten mittels Hämodialyse behandelt, 113 mittels Peritonealdialyse und 97 mittels

intermittierender Peritonealdialyse, welche in der Regel nicht als Heimdialyse durchgeführt wird. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Patienten bei Wechsel des Dialyseverfahrens mehrfach gezählt werden. In Tabelle 4 zeigt sich, wie für Ereigniszeiten durchaus üblich, dass die Verteilung schief ist und arithmetisches Mittel und Median stark voneinander abweichen.

Verfahren	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Median	Maximum
HD	284	989.7	956.86	2	687	3387
IPD	97	265.2	306.48	6	171	1474
PD	113	627.3	765.04	3	270	3313

Tabelle 4: Dauer der Dialysetherapie nach Dialyseart in Tagen (Mehrfachnennungen möglich)

Es zeigt sich auch, dass die Hämodialyse das Verfahren ist, mit dem die Patienten im Mittel am längsten behandelt werden. In Tabelle 5 werden die Ergebnisse dargestellt, wenn nur die längste Therapieart pro Patient in die Betrachtung eingeht. Da nur die längsten Therapiearten betrachtet werden, sind die Dauern durchschnittlich (Median und Mittelwert) höher als bei der Betrachtung in Tabelle 4. Insgesamt ändert sich dadurch das Bild jedoch nicht.

Verfahren	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Median	Maximum
HD	248	1112.1	961.82	15	867	3387
IPD	63	331.1	335.20	6	239	1474
PD	71	931.7	814.26	16	729	3313

Tabelle 5: Dauer der Dialysetherapie nach Dialyseart in Tagen (Längste Therapieart pro Patient)

Da die genaue Erhebung der Dialyseart nur bis zum Ende der systematischen Beobachtung erfolgte und nicht in der *Follow-Up* Information enthalten ist, sind diese Daten als verzerrt zu betrachten, da 120 Patienten am 31. Dezember 2015 noch in Behandlung waren und im Folgenden die Dialyseart noch hätten wechseln können.

Weitere Analysen (siehe Anhang auf der DVD) zeigen, dass in der beobachteten Kohorte 28 Patienten bis zum 31. Dezember 2015 transplantiert wurden, von denen 11 allerdings später erneut wegen Nierenversagens dialysepflichtig wurden. Diese 11 Patienten lebten im Mittel 828.7 Tage (Median: 922, Range: 30-1762) mit ihrem Transplantat, bevor sie erneut an die

Dialyse mussten. Bei 57 Patienten konnte im Verlauf der Behandlung eine Verbesserung des Status herbeigeführt werden, so dass die Dialysetherapie nicht mehr notwendig war (Restitution). Bei 39 dieser Patienten war die Verbesserung nur temporär, und nach einer Pause musste die Dialysetherapie wieder aufgenommen werden. Die mittlere Dauer der Dialysepause betrug bei diesen Patienten 189,1 Tage (Median: 67, Range: 9-1280).

Da auch die Erfassung der erneuten Dialysepflicht nach Restitution oder Transplantation nur bis zum 31. Dezember 2015 erfolgte, sind diese Ergebnisse ebenfalls verzerrt. Unter Berücksichtigung der *Follow-Up* Daten waren am 14. März 2022 insgesamt 25 Patienten aufgrund einer Transplantation nicht mehr in Dialysebehandlung. Da in den *Follow-Up* Daten ebenfalls genau 25 Patienten neu als transplantiert geführt werden, bedeutet dies, dass von den 17 Patienten die am 31. Dezember 2015 als mit Transplantat lebend geführt wurden, es zwischen 2016 und 2022 entweder zum Transplantatversagen kam und diese Patienten erneut dialysepflichtig wurden oder dass diese Patienten verzogen sind. Eine ähnliche Aussage kann für die 18 Patienten, die am 31. Dezember 2015 noch in Restitution waren, getätigt werden. Gemäß *Follow-Up* Information wurde für 13 Patienten die Dialyse nach dem 31. Dezember 2015 wegen Restitution beendet. Da aber auch zum Stichtag 14. März 2022 insgesamt 13 Patienten in Restitution waren, bedeutet dies, dass die 18 Patienten, die noch am 31. Dezember 2015 in Restitution waren, zwischenzeitig erneut dialysepflichtig wurden oder umgezogen sind.

5.1.2 Patientencharakteristika bei Dialysebeginn

Deskriptive Ergebnisse

In der beobachteten Kohorte waren 60.2% (230/382) Männer und 39.8% (152/382) Frauen. Im Mittel waren die Patienten bei Beginn der Dialysetherapie 71.2 Jahre alt (medianes Alter: 74.1, Standardabweichung: 13.0). Die Verteilung von Männern und Frauen entspricht in der vorliegenden Kohorte den letzten verfügbaren Daten aus dem QuaSI-Niere Bericht von 2008⁵. Im Gegensatz zu der letzten beobachteten QuaSI-Niere Kohorte aus dem Jahr 2006, ist die hier beobachtete Kohorte allerdings älter. Der Median der Patienten, die im Jahr 2006 neu eine Dialysetherapie begonnen haben, lag damals bei 70 Jahren. Allerdings zeigte der QuaSI-Niere Bericht von 2008 auch, dass die Geschlechtsverteilung über die Zeit der QuaSI-Niere Beobachtungen recht stabil um die auch hier beobachteten 60/40 lag, wohingegen das mediane Alter bei Dialysebeginn in den 10 Jahren der QuaSI-Niere Erhebungen (1996-2006) konstant anstieg (1996: 63 Jahre, 2006: 70 Jahre). Eine weitere Erhöhung des medianen Alters bei Therapiebeginn in der

vorliegenden Kohorte ist daher erst einmal kein Widerspruch zu den QuaSI-Niere Daten.

Die häufigsten ursächliche Erkrankungen waren in der vorliegenden Kohorte vaskuläre Nephropathie (28.5%), diabetische Nephropathie (23.6%), Glomerulonephritis (16.5%), sowie interstitielle Nephritis (8.1%). Bei 15.7% der Patienten lag eine unbekannte Genese vor. Die verbleibenden Patienten verteilten sich auf 7 verschiedene Diagnosen, wobei keine einzelne davon mehr als 2% der Patienten betraf (siehe Detailauswertungen auf beiliegender DVD). Bei den ursächlichen Erkrankungen unterscheidet sich die vorliegende Population von derjenigen, die 2006 für QuaSI-Niere beobachtet wurde. Dort war die diabetische Nephropathie (34%) die häufigste ursächliche Erkrankung, gefolgt von der vaskulären Nephropathie (24%) und der Glomerulonephritis (13%). Insbesondere der Unterschied bei der diabetischen Nephropathie von 10% im Vergleich zu der vorliegenden Kohorte ist hierbei auffällig.

Vorhandene Begleiterkrankungen in der hier beobachteten Population sind in Tabelle 6 zu finden. Da diese in den QuaSI-Niere Berichten nicht erwähnt werden, ist ein Vergleich hier nicht möglich.

Begleiterkrankung	N	%
Diabetes	166	43.5
KHK	134	35.1
Malignom vorhanden	86	22.5
PAVK	79	20.7
Zustand nach Schlaganfall	50	13.1
Infektion vorhanden	18	4.7

Tabelle 6: Vorhandene Begleiterkrankungen bei Dialysebeginn (Mehrfachnennungen möglich)

In Abbildung 7: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns sind die Patientencharakteristika nach dem Jahr des Beginns aufgeteilt dargestellt. Hierbei ist zu sehen, dass die Charakteristika nicht stabil über die Jahre des Studienbeginns sind, sondern Schwankungen unterliegen. Allerdings ist innerhalb dieser Schwankungen kein Trend zu erkennen. Somit liegt kein Hinweis darauf vor, dass es eine systematische zeitliche Entwicklung innerhalb der Patientencharakteristika gibt. Es besteht daher keine Notwendigkeit im Weiteren die Kohorte nach Jahr des Beginns aufzuteilen, sondern die Kohorte kann gesamthaft betrachtet werden.

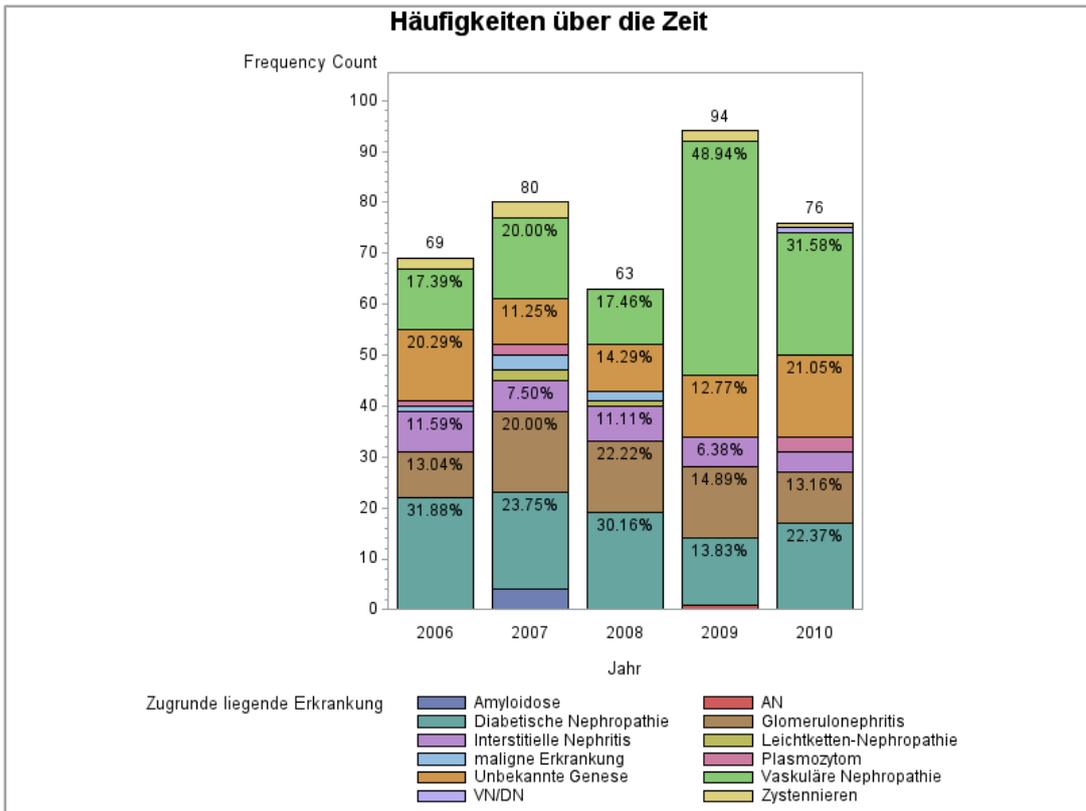


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns

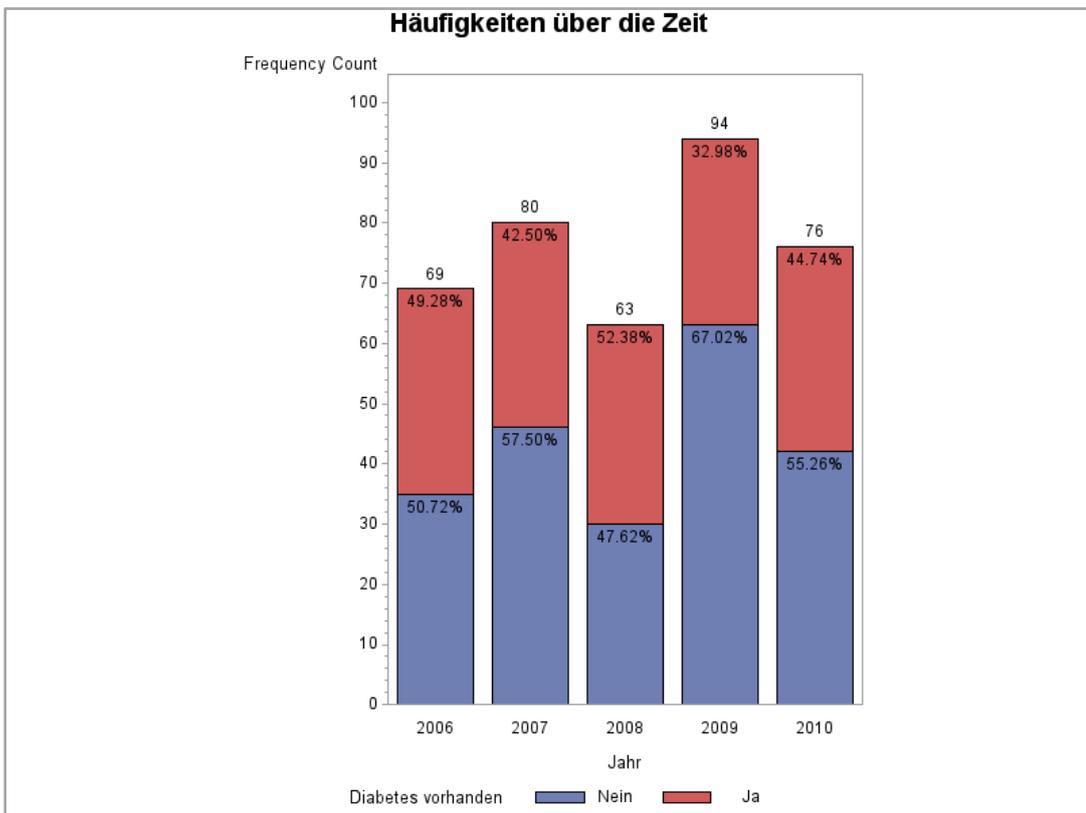


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

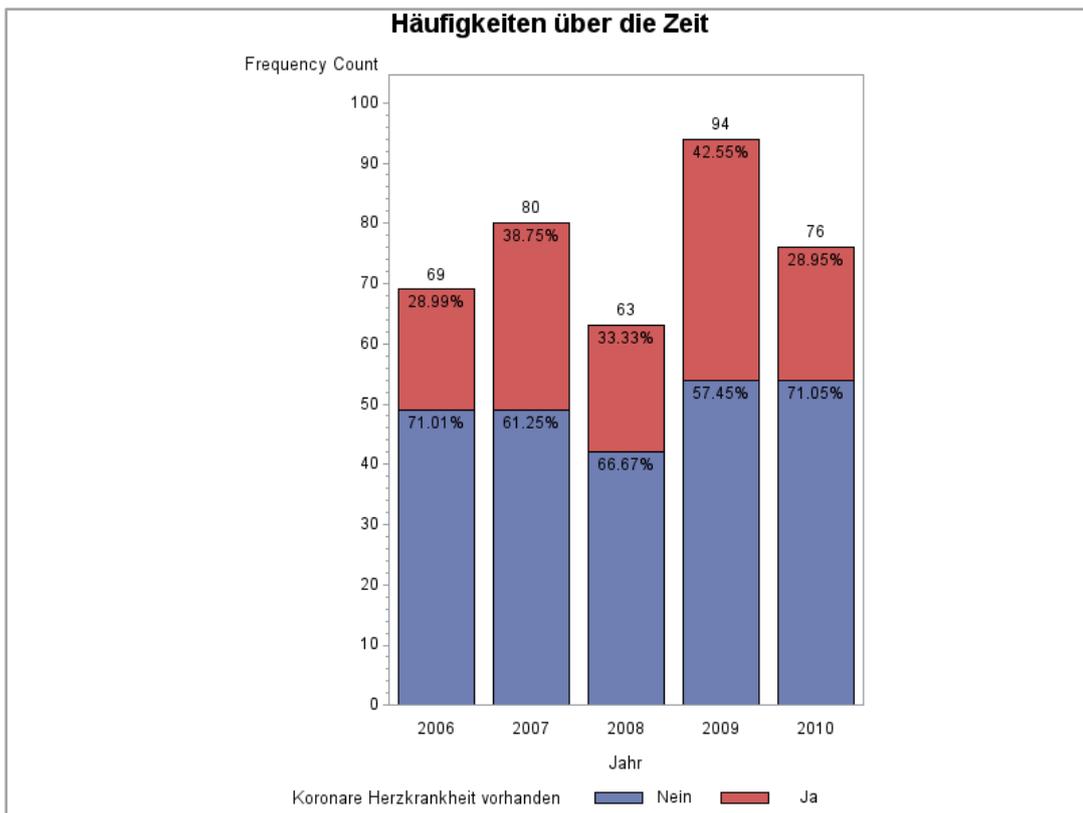


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

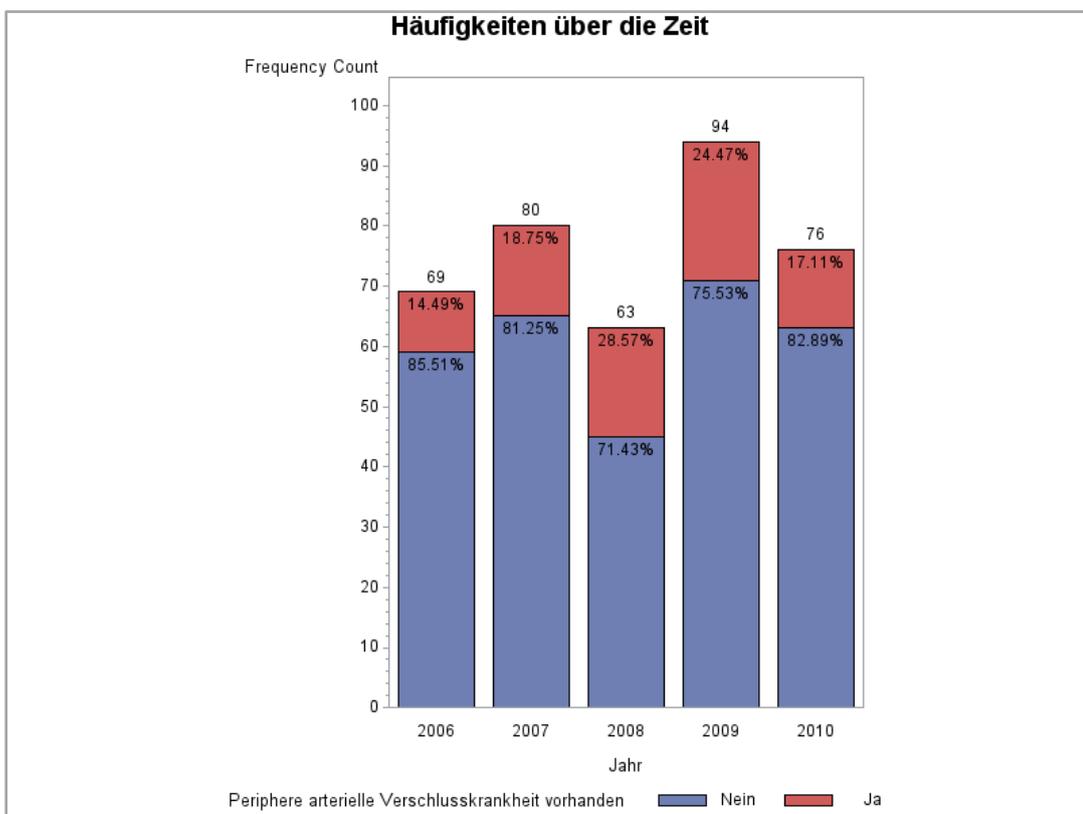


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

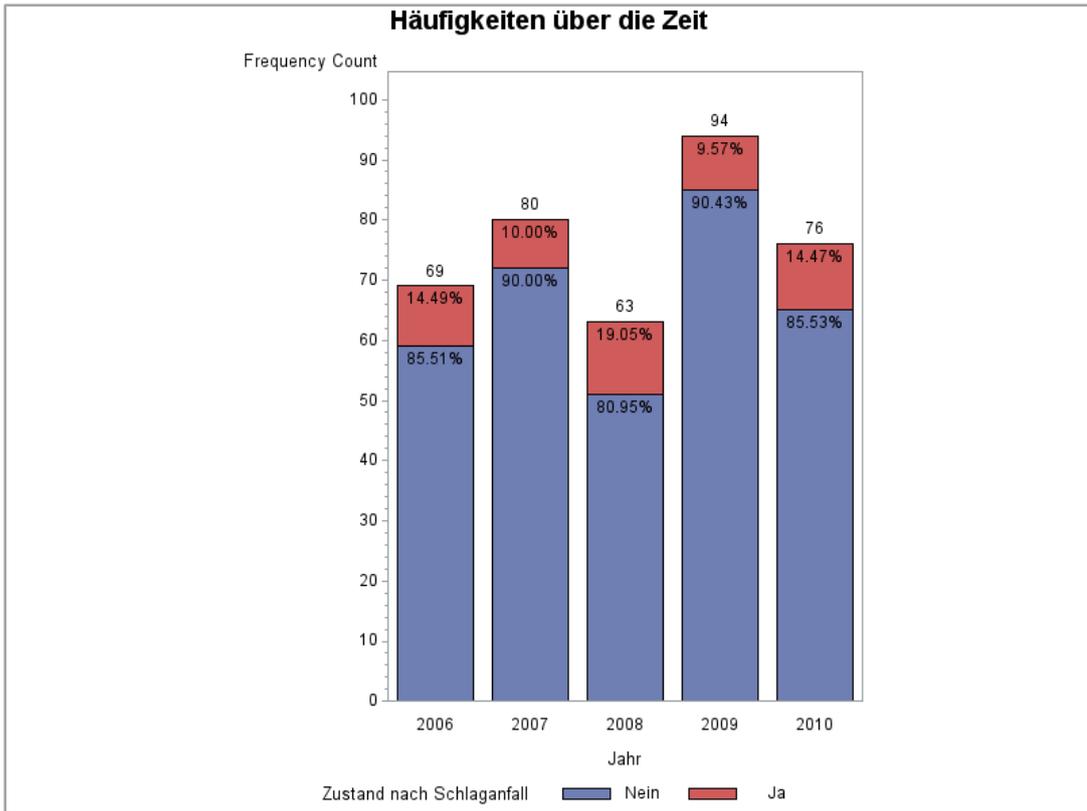


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

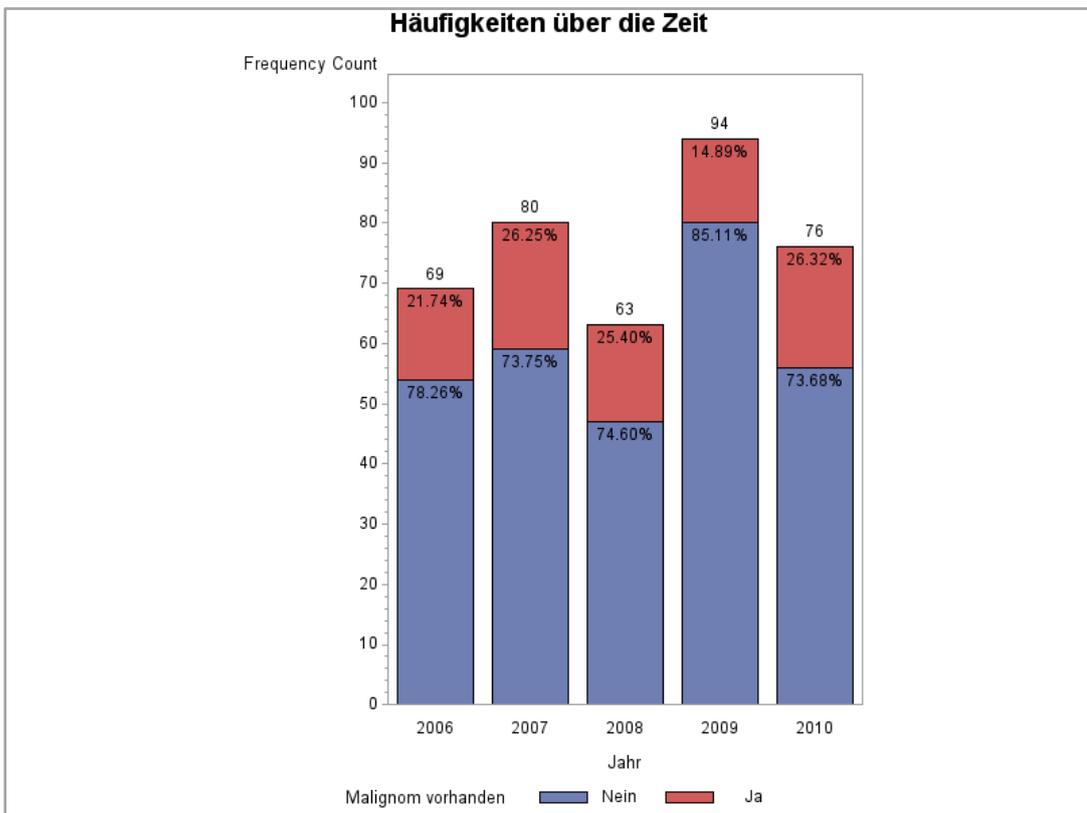


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

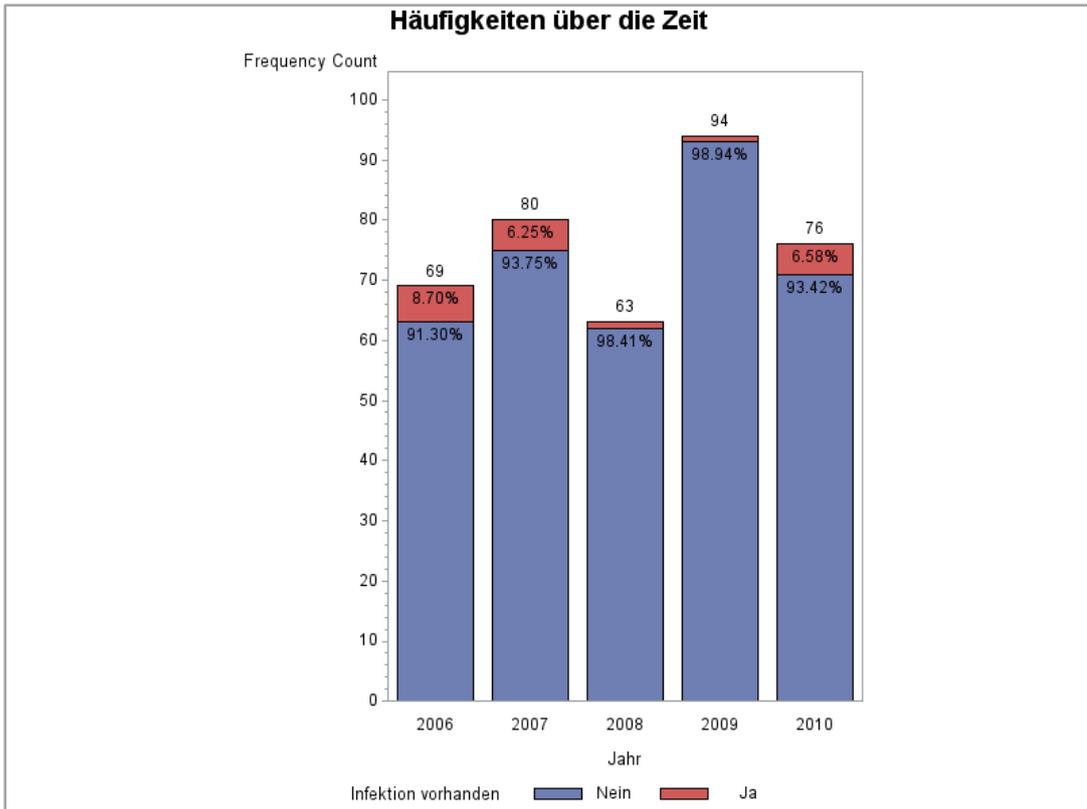


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

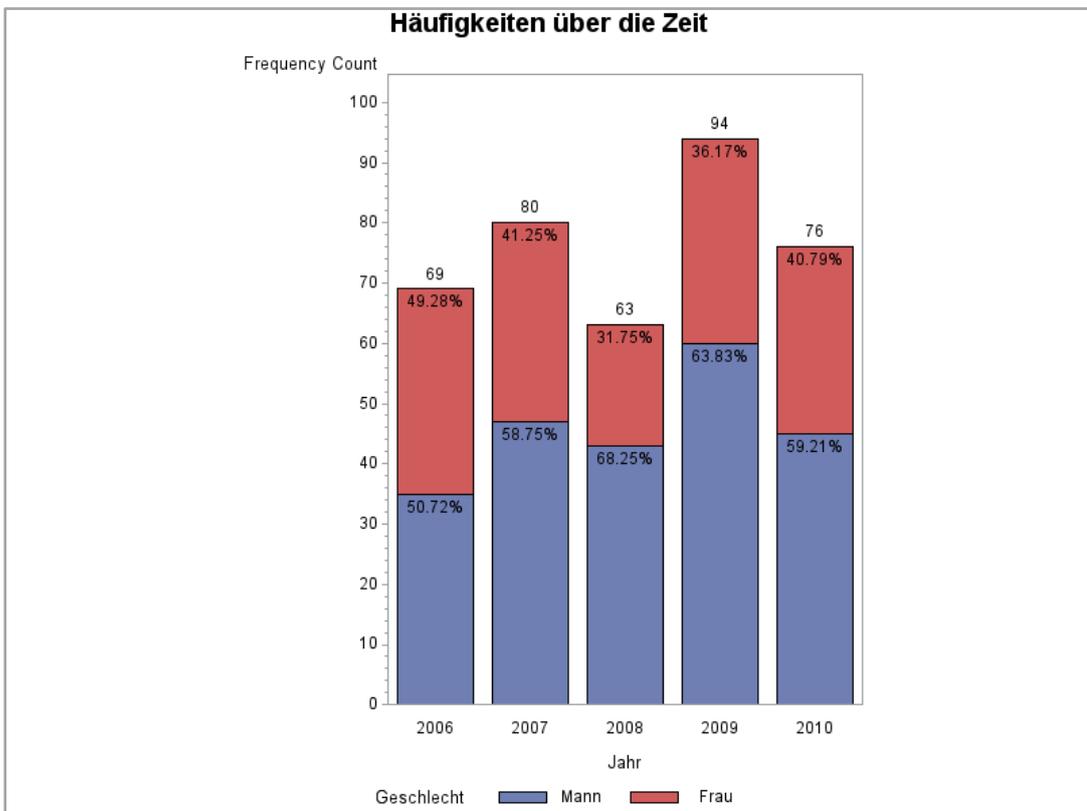


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

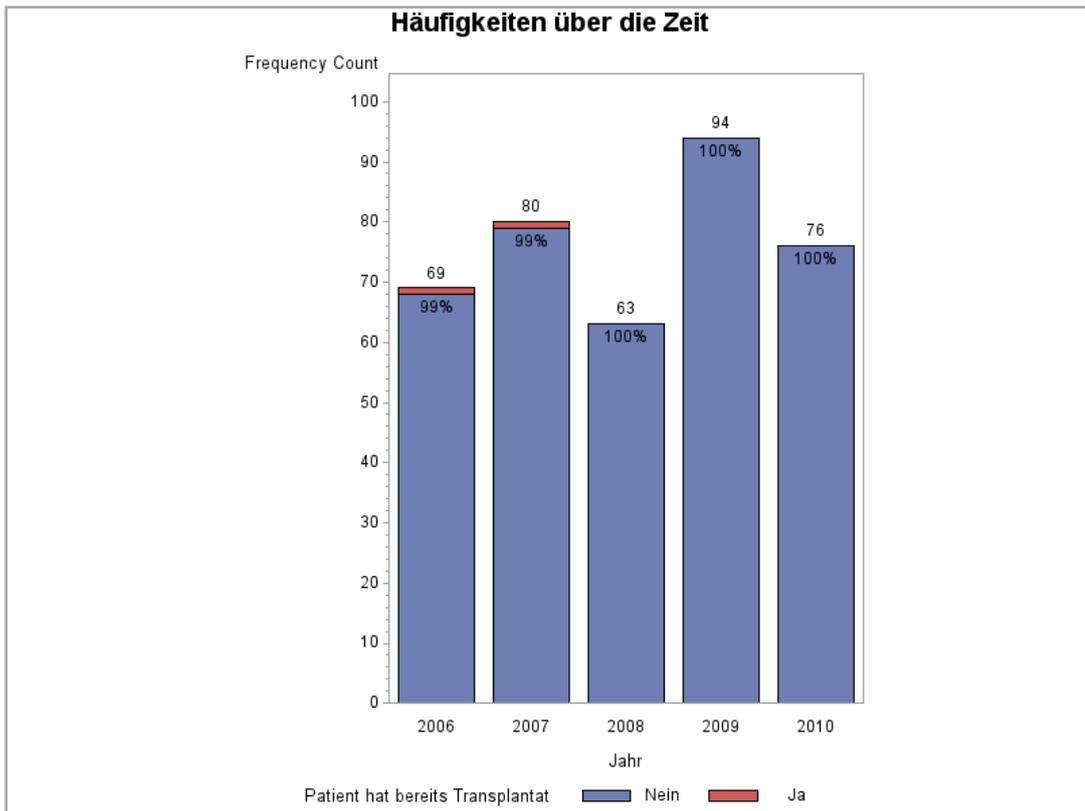


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

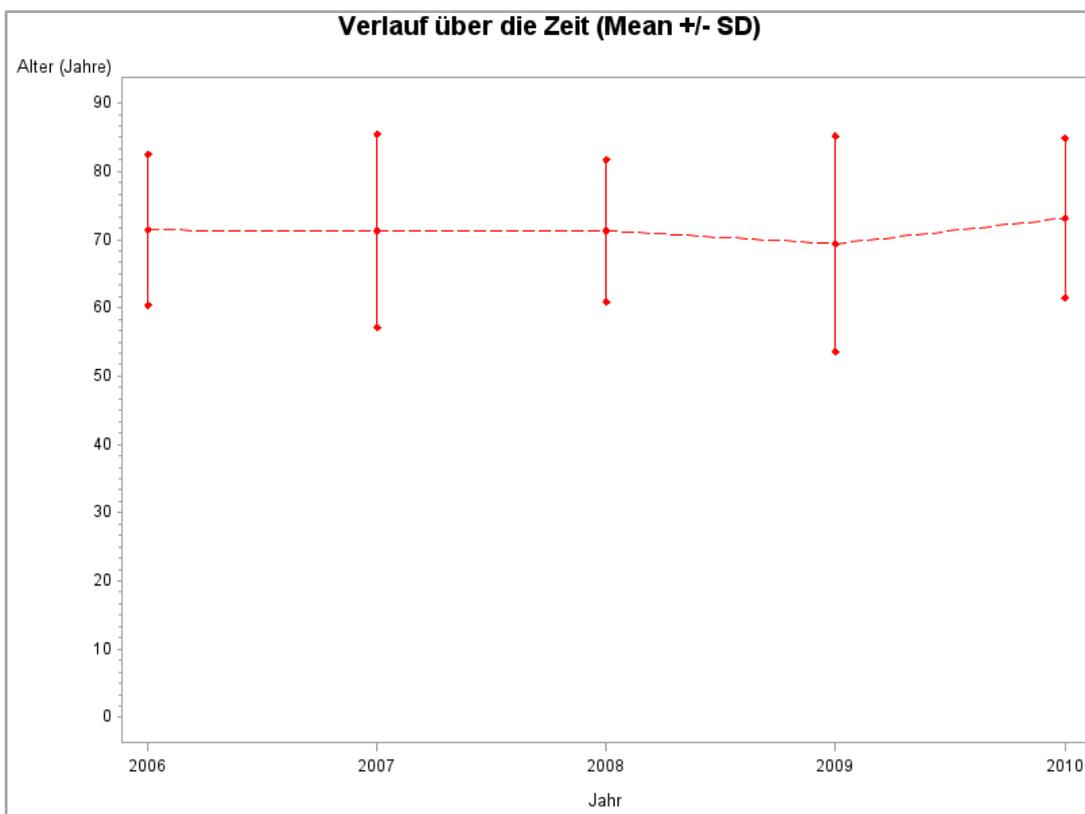


Abbildung 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn nach Jahr des Beginns (Fortsetzung)

Um die Repräsentativität der beobachteten Kohorte einzuschätzen, kann, mangels vorhandener Daten, lediglich auf den letzten QuaSI-Niere Bericht zurückgegriffen werden, welcher auf den Daten aus 2006 basiert. Die vorliegende Kohorte deckt jedoch Patienten ab, die mit der Dialysetherapie zwischen 2006 und 2010 begonnen haben, also größtenteils später als die letzte vorhandene Datenbasis im QuaSI-Niere Register. Für die hier analysierten Patientendaten bestätigte sich das Verhältnis von Männern zu Frauen, welches auch in den 10 Jahren der QuaSI-Niere stabil auf dem beobachteten Niveau lag. Die vorhandene Kohorte ist im Median älter als die letzte beobachtete Kohorte des QuaSI-Niere Projektes. Allerdings konnte in den 10 Jahren der QuaSI-Niere Beobachtung ein kontinuierlicher Anstieg des medianen Alters bei Dialysebeginn beobachtet werden. Daher kann es sein, dass sich in den aktuellen Daten nur die Fortführung dieses Trends widerspiegelt. Deutliche Unterschiede zeigen sich jedoch in der ursächlichen Erkrankung, insbesondere sind in der hier beobachteten Population deutlich weniger Patienten, bei denen diabetische Nephropathie ursächlich für die Dialysepflicht ist. In den QuaSI-Niere Daten ist zwar ein kontinuierlicher, prozentualer Anstieg an Patienten zu erkennen, die wegen einer vaskulären Nephropathie dialysepflichtig wurden (1996: 12%, 2006: 24%), aber in den QuaSI-Niere Daten bleibt der Anteil der Fälle von diabetischer Nephropathie prozentual konstant (1996: 30.5%, 2000:35%, 2006: 34%). Es bleibt folglich festzuhalten, dass in der vorliegenden Kohorte weniger Patienten mit einer diabetischen Nephropathie vorzufinden sind, als basierend auf den QuaSI-Niere Daten zu erwarten. Dies kann daran liegen, dass im nephrologischen Zentrum Mettmann nur dann diabetische Nephropathie als Grunderkrankung angenommen wurde, wenn der Patient an Diabetes litt und zusätzlich eine signifikante Proteinurie als Ausdruck der diabetischen Nephropathie vorlag. Sobald Gefäßschädigungen vorlagen, wurde vaskuläre Nephropathie als Grunderkrankung angenommen und eine mögliche Diabeteserkrankung nur noch als Begleiterkrankung geführt. Diese Art der Einordnung weicht von der Art der Einordnung, wie sie für die QuaSI-Niere Berichte verwendet wurde, ab. Somit könnte die beobachtete Abweichung bei diabetischer und vaskulärer Nephropathie zwischen der vorhandenen Kohorte und den QuaSI-Niere Daten erklärbar sein.

Insgesamt muss aber festgehalten werden, dass nicht klar ist, inwieweit diese Kohorte für Dialysepatienten in Deutschland repräsentativ ist, da keine verlässlichen Vergleichsdaten vorhanden sind.

5.1.3 NYHA Klassifizierung

Die Klassifizierung der Herzinsuffizienz gemäß den Kriterien der *New York Heart Association* (NYHA) stellt in den Daten eine Ausnahme da. Die Information über die NYHA Kategorie der Patienten wurde im Gegensatz zu den anderen Daten nicht laufend, sondern erst nachträglich erfasst. Dies hat zur Folge, dass es in den Daten zur Herzinsuffizienz fehlende Werte gibt, wenn auch mit N=6 so wenige, dass es auf die weiteren Analysen keinen Einfluss hat. Darüber hinaus gab es nur einen Patienten, der bei Dialysebeginn keine Herzinsuffizienz hatte (Tabelle Tabelle 7: Anzahl an Patienten nach NYHA Klassifizierung). Somit kann bei der Modellierung für die NYHA Klassifizierung dieser Wert nicht berücksichtigt werden und nur die Klassen I bis IV können einbezogen werden.

NYHA Klasse	N	%
0	1	0.27
I	24	6.38
II	140	37.23
III	134	35.64
IV	77	20.48
Fehlende Werte	6	1.57

Tabelle 7: Anzahl an Patienten nach NYHA Klassifizierung

Ähnlich wie bei den anderen Demographie- und Baselinevariablen kann auch bei der NYHA Klasse über den Zeitraum, in dem neue Patienten in die Beobachtung aufgenommen wurden, keine systematische Veränderung festgestellt werden (Abbildung 2).

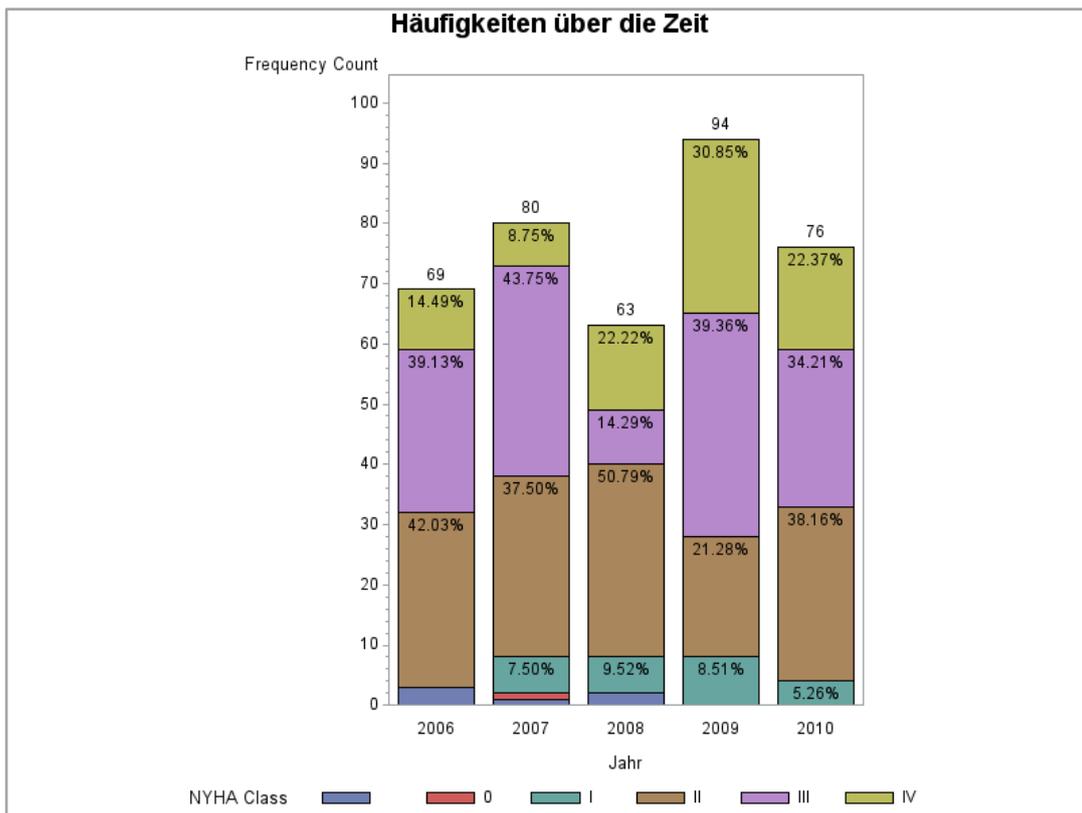


Abbildung 2: Veränderung der NYHA Klasse über die Dauer der Rekrutierung

5.2 Lebensqualität

Für die vorliegende Kohorte wurden drei verschiedene Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzt:

- SF-12 Fragebogen
- HADS Score
- Eine 10cm breite Visual Analog Skala (VAS) zur Beantwortung der Frage: *Wie ist ihr Gesundheitszustand heute?*

Die drei Instrumente wurden über den Verlauf der Behandlung wiederholt erfasst, wobei ein Abstand von ca. einem Jahr zwischen zwei Befragungen lag.

Eine Besonderheit in den Daten gab es bei der Beantwortung des HADS: Bei einem Patienten gab es eine Messung nach 5 Monaten und eine weitere nach 14 Monaten. Die Messung nach 5 Monaten passt nicht in das Erhebungsschema der anderen Patienten und wird daher in den Auswertungen nicht berücksichtigt, insbesondere da die Messung nach 14 Monaten in das Abstandsschema der anderen Patienten von ungefähr einem Jahr passt und somit vergleichbar mit diesen Werten ist.

5.2.1 SF-12

Es lagen maximal drei Messungen pro Patient vor, wobei die Rücklaufquote insgesamt für den ersten Bogen mit 61% am höchsten war (N=234) und dann auf 25% (N=96) für den Dritten abfiel (Tabelle 8).

	Fragebogen-Sequenz		
	1	2	3
SF ausgefüllt	234 (61.26%)	160 (41.88%)	96 (25.13%)

Tabelle 8: Rücklaufquote des SF-12 Fragebogens

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass dies nicht an mangelnder Kooperation der Patienten lag, sondern dass Patienten auch aus der Kohorte gefallen sein können, weil sie einen Endpunkt (Transplantation, Tod, Wegzug) erreicht hatten. In Abbildung 3 ist die Rücklaufquote dargestellt unter Berücksichtigung der Tatsache, ob ein Patient zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung noch unter Beobachtung stand oder nicht.

Patienten, die noch unter Beobachtung standen, aber keinen Bogen ausgefüllt haben, sind rot eingefärbt. Es zeigt sich, dass nur wenige Patienten, die initial einen SF-12 Fragebogen ausgefüllt haben und in den Jahren darauf noch unter Beobachtung standen, dann keinen Bogen mehr ausgefüllt haben. Ab dem dritten Jahr standen mit 119 Patienten nur ein knappes Drittel der Patienten überhaupt noch unter Beobachtung und hätten somit einen Fragebogen ausfüllen können. Es zeigt sich auch, dass nur ein geringer Teil der Patienten (ca. 12%) mehr als 3 Jahre unter Beobachtung stand. In dieser Betrachtung nicht berücksichtigt sind unvollständig ausgefüllte Bögen, die dann später in der Ableitung der *Subscores* zu fehlenden Werten führen.

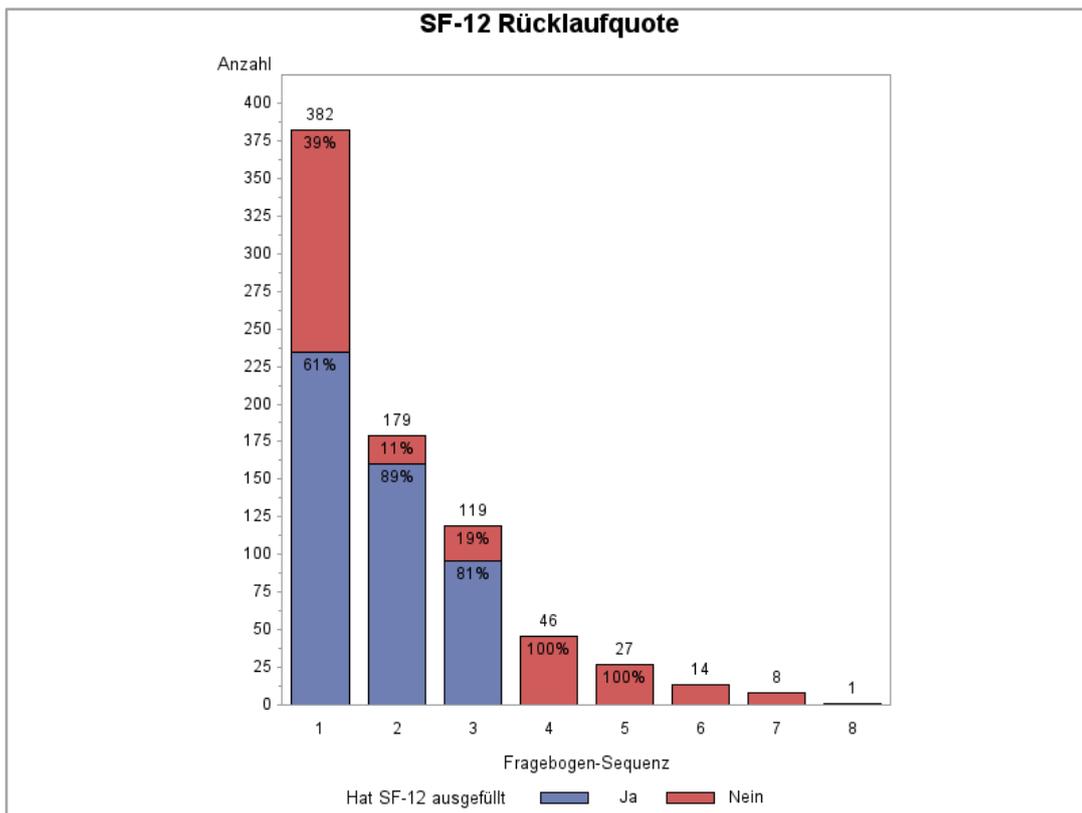


Abbildung 3: Rücklaufquote des SF-12 unter Berücksichtigung, ob ein Patient noch unter Beobachtung stand

Es zählt bei dieser Betrachtung der Rücklaufquote allein, ob ein Bogen ausgefüllt wurde, nicht, ob er vollständig ausgefüllt wurde. Tabelle 9 zeigt die Daten unter Berücksichtigung der Tatsache, ob ein Bogen vollständig ausgefüllt wurde, oder nicht. Hierbei ist zu erkennen, dass nur rund zwei Drittel der Patienten, die den SF-12 ausgefüllt haben, ihn auch komplett ausgefüllt haben (64,4% - 67,5%).

	Zeitpunkt		
	1	2	3
SF-12 ausgefüllt	234	160	96
SF-12 komplett	158	103	62
SF12 alle drei Jahre komplett			48

Tabelle 9: Übersicht über SF-12 Fragebögen Rücklauf und Komplettierung

Für die Analyse von Daten, bei denen es pro Patienten über die Zeit mehrere Beobachtungen gibt, wäre ein lineares Modell mit sich wiederholenden Beobachtungen (*linear mixed model with repeated measurements*, MMRM), die Analysemethode der Wahl, da hierbei sowohl die Varianz innerhalb der Patienten berücksichtigt wird, als auch diejenige zwischen den Patienten. Bei dieser Modellierung werden fehlende Daten allerdings nicht explizit ersetzt,

sondern es wird angenommen, dass der Patient dem allgemeinen Trend folgt. Im vorliegenden Fall ist für den allgemeinen Trend die Menge der Patienten entscheidend, die den SF-12 über drei Jahre ausgefüllt haben und ihn in allen drei Jahren auch komplett ausgefüllt haben. Wie Tabelle 9 zeigt, war dies bei lediglich 48 Patienten der Fall. Bei einer so geringen Anzahl an Patienten, ist eine Modellierung des SF-12 Fragebogens daher im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

Abweichend vom ursprünglichen Plan werden in dieser Arbeit daher die Daten nicht modelliert, um mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, sondern hauptsächlich deskriptiv beschrieben.

Aus den Kennzahlen in Tabelle 10 und Tabelle 11 geht hervor, dass zu jedem Zeitpunkt der Mittelwert sowohl des *SF-12 Mental Health Score*, als auch der des *SF-12 Physical Health Score* unter dem Mittelwert der durchschnittlichen Bevölkerung lag.

Zeitpunkt	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Median	Maximum
1	158	35.05	8.20	17.73	34.91	54.38
2	103	33.37	8.30	17.73	34.73	53.94
3	62	34.33	8.90	17.65	34.52	53.94

Tabelle 10: Deskriptive Statistiken für den SF-12 Physical Health Score

Zeitpunkt	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Median	Maximum
1	158	36.87	7.62	9.34	37.27	52.36
2	103	36.98	7.44	18.57	37.87	52.46
3	62	36.16	7.79	22.28	35.61	53.12

Tabelle 11: Deskriptive Statistiken für den SF-12 Mental Health Score

Selbst das Maximum lag in beiden Subskalen nur geringfügig über dem Mittelwert der Durchschnittspopulation von 50. Ein Großteil der Patienten berichtete also einen SF-12 *Subscore*, welcher unterdurchschnittlich ist. Da die Rechenregeln der *Scores* des SF-12 so ausgelegt sind, dass sie für eine durchschnittliche US-Population einer Normalverteilung mit Mittelwert 50 folgen, besteht die Möglichkeit, als Alternative zur nicht vorgenommenen Modellierung, mittels Einstichproben t-Test zu prüfen, ob die beobachtete Population signifikant von diesem Mittelwert abweicht. In dieser Analyse wird der Test pro Zeitpunkt durchgeführt und da alle Analysen dieser Arbeit

generell nur explorativen Charakter haben, wird auf eine Adjustierung für multiples Testen verzichtet.

Die Ergebnisse des Einstichproben t-Test bestätigen die deskriptiven Beobachtungen und zeigen deutlich, dass die beobachtete Population signifikant schlechtere SF-12 *Subscores* berichtet als die durchschnittliche Bevölkerung (Tabelle 12 und Tabelle 13).

Zeitpunkt	Mittelwert	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
1	35.05	33.76	36.34	<0.0001
2	33.37	31.75	34.99	<0.0001
3	34.33	32.07	36.60	<0.0001

Tabelle 12: Ergebnisse des Einstichproben t-Test für den SF-12 Physical Health Score

Zeitpunkt	Mittelwert	Unteres 95% Konfidenzintervall	Oberes 95% Konfidenzintervall	p-Wert
1	36.87	35.68	38.07	<0.0001
2	36.98	35.53	38.44	<0.0001
3	36.16	34.18	38.14	<0.0001

Tabelle 13: Ergebnisse des Einstichproben t-Test für den SF-12 Mental Health Score

Allerdings zeigen die Ergebnisse auch, dass dieser Zustand bereits im Jahr des Dialysebeginns präsent ist.

Die Daten legen daher den Schluss nahe, dass während der Dialysebehandlung keine weitere messbare Veränderung der Lebensqualität, basierend auf dem SF-12, mehr eintritt.

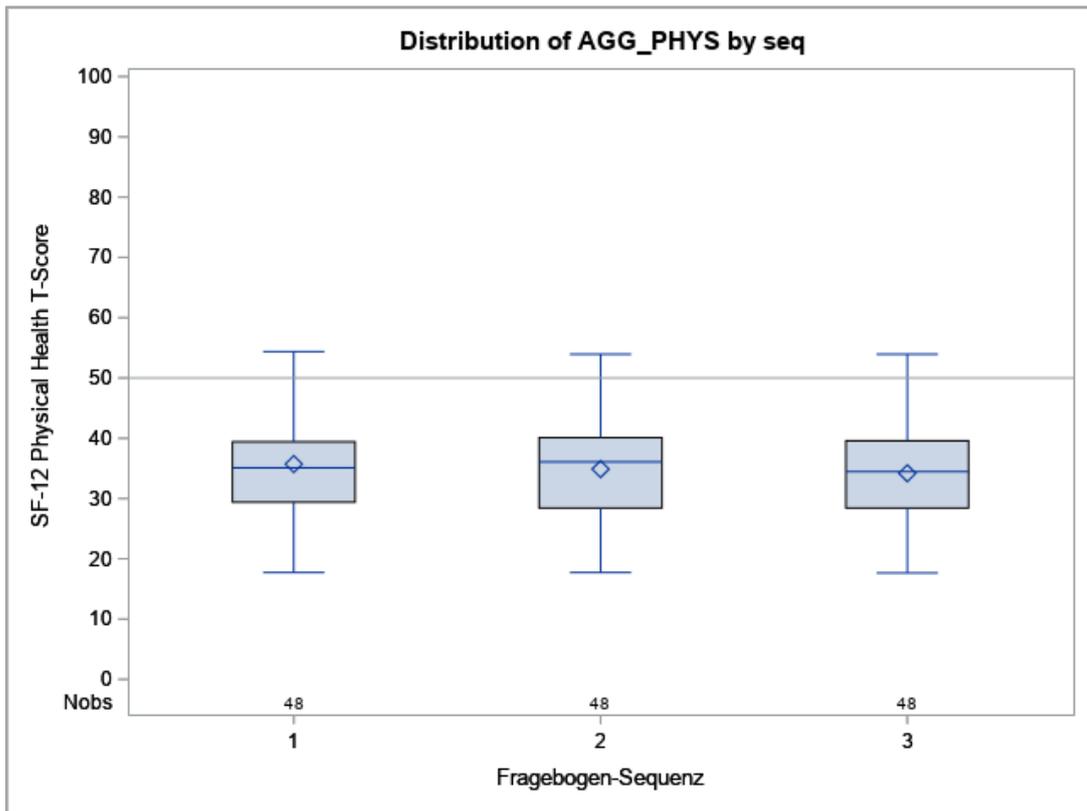


Abbildung 4: Boxplot für den SF-12 Physical Health Score über die Zeit bei Patienten, die über 3 Jahre den Bogen ausgefüllt haben

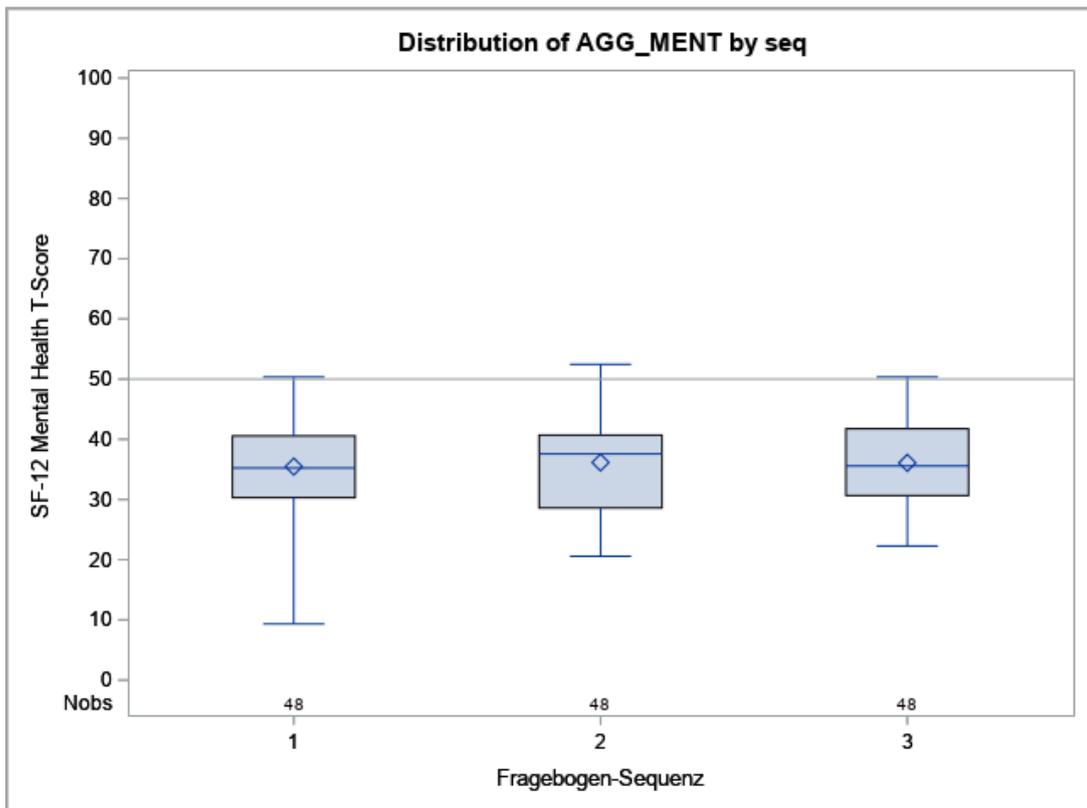


Abbildung 5: Boxplot für den SF-12 Mental Health Score über die Zeit bei Patienten, die über 3 Jahre den Bogen ausgefüllt haben

Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde die deskriptive Analyse noch einmal nur für die Patienten wiederholt, die über 3 Jahre den SF-12 komplett beantwortet haben. Bei dieser Betrachtung wird eine Verzerrung der Ergebnisse in den späteren Jahren durch Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nur noch weniger als 12 Monate zu leben hatten und dementsprechend eine mutmaßlich schlechtere Lebensqualität hatten, verhindert. Die Boxplots in Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen, dass auch für diese Population die Werte des *SF-12 Physical Health Score* und des *SF-12 Mental Health Score* zwar unterdurchschnittlich sind, aber über die drei Jahre, in denen der SF-12 ausgefüllt wurde, stabil bleiben

Damit liegen keine Hinweise vor, dass die Beantwortung des SF-12 von den Patienten negativ beeinflusst wird, die zum Zeitpunkt des Ausfüllens keine 12 Monate mehr unter Beobachtung standen. Die Hypothese, dass die fortlaufende Dialysebehandlung keinen Einfluss auf die Lebensqualität hat, kann daher durch die vorliegenden Daten, wenn auch nur deskriptiv, unterstützt werden.

5.2.2 HADS

Die Rücklaufquote für den HADS liegt auf dem Niveau des SF-12 und es liegen ebenfalls maximal drei Messungen pro Patienten vor (Abbildung 6). Auffällig ist, dass es nur wenig Patienten gibt, die den HADS Fragebogen nicht komplett ausgefüllt haben. Es gibt insgesamt nur 3 fehlende *Subscores* und diese auch nur im *Angst Score* (Tabelle 14).

Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen, dass sowohl der *HADS Angst Score*, als auch der *HADS Depression Score* sowohl für das arithmetische Mittel, als auch für den Median, unter dem Schwellenwert von 8 liegen und somit in der kategorialen Einstufung als ‚Unauffällig‘ zu werten sind. Dies legt nahe, dass die beobachtete Population im Mittel durch ihre Krankheit und die Dialysebehandlung kein erhöhtes Maß an Angst hat oder verstärkt zu Depressionen neigt. Einzelne Patienten zeigen allerdings sehr wohl ein hohes Maß an Angst bzw. neigen zu Depression, wie das Vorhandensein von Maximalwerten zwischen 18 und 21 (bei maximal 21 möglichen Punkten) zeigt.

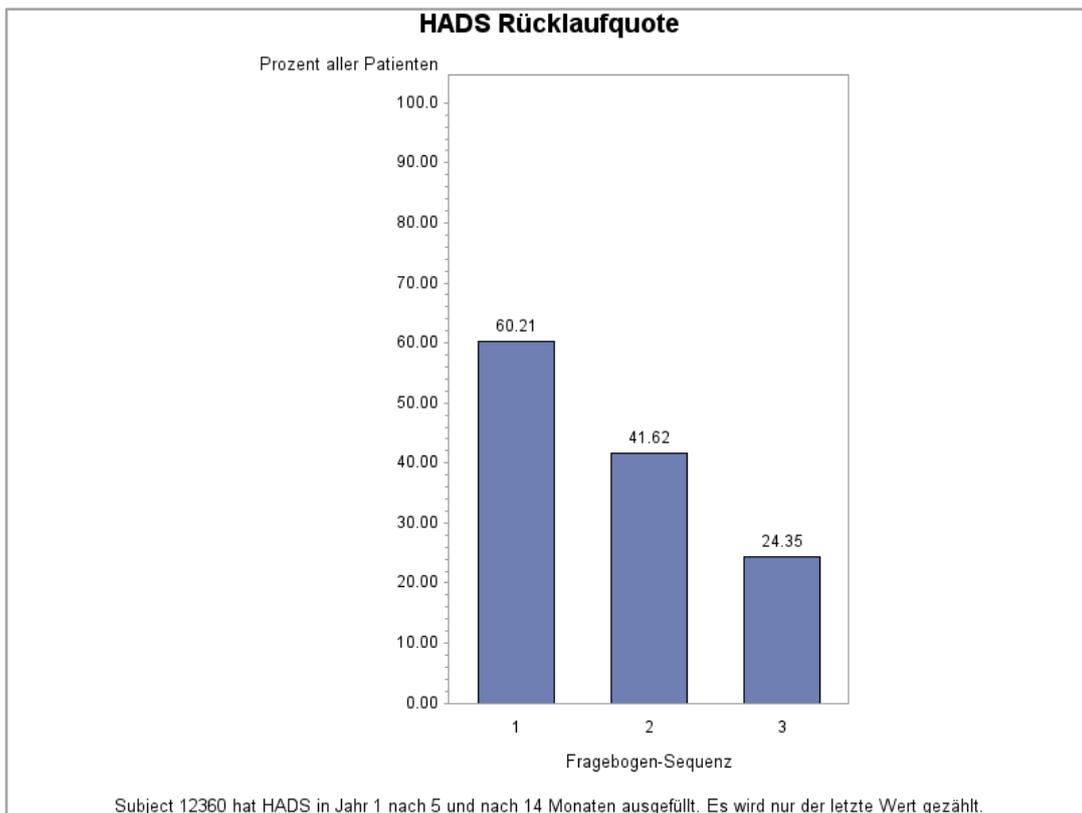


Abbildung 6: Rücklaufquoten des HADS Fragebogens

	Zeitpunkt		
	1	2	3
HADS ausgefüllt	230	159	93
HADS Angst komplett	229	159	91
HADS Depression komplett	230	159	93
HADS Angst alle drei Jahre komplett			91
HADS Depression alle drei Jahre komplett			93

Tabelle 14: Anzahl Patienten, die den HADS Score ausgefüllt und komplett ausgefüllt haben

Zeitpunkt	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Median	Maximum
1	229	6.1	4.08	0	6.0	20
2	159	6.1	3.98	0	6.0	17
3	91	6.3	4.15	0	6.0	18

Tabelle 15: Deskriptive Statistiken für den HADS Angst Score

Zeitpunkt	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Median	Maximum
1	230	7.7	4.52	0	7.0	21
2	159	7.6	4.45	0	7.0	21
3	93	7.2	4.32	0	7.0	18

Tabelle 16: Deskriptive Statistiken für den HADS Depression Score

Es zeigt sich, wie beim SF-12, dass die Einschätzung der Lebensqualität, die bereits zu Beginn der Therapie vorhanden ist, sich im Verlauf der Therapie nicht mehr relevant verändert.

Für die *HADS Subscores* gibt es Schwellenwerte, die das Ergebnis in drei Kategorien (Unauffällig, Suspekt, Auffällig) teilen. Die Betrachtung der Patienten nach diesen Kategorien für das erste und zweite Folgejahr, verglichen mit der ersten Befragung, bestätigt die Beobachtung, dass es nur wenige Veränderungen über die Zeit gibt (Tabelle 17 und Tabelle 18).

Jahr	Kategorie	Jahr 1		
		Unauffällig	Suspekt	Auffällig
2	Unauffällig	103	4	1
	Suspekt	3	24	3
	Auffällig	2	2	17
3	Unauffällig	53	3	1
	Suspekt	5	11	3
	Auffällig	2	2	11

Tabelle 17: Anzahl an Patienten im HADS Angst Score nach Kategorien verglichen mit Jahr 1

Jahr	Kategorie	Jahr 1		
		Unauffällig	Suspekt	Auffällig
2	Unauffällig	80	2	-
	Suspekt	8	28	3
	Auffällig	1	4	33
3	Unauffällig	49	4	-
	Suspekt	3	13	3
	Auffällig	1	4	16

Tabelle 18: Anzahl an Patienten im HADS Depression Score nach Kategorien verglichen mit Jahr 1

Da beim HADS kaum fehlende Werte vorhanden sind und sich auch in im dritten Jahr keine Veränderung des Antwortverhaltens im Vergleich zum ersten Jahr zeigt kann davon ausgegangen werden, dass genau wie beim SF-12, der Wert in Jahr 1 oder Jahr 2 nicht durch besonders extreme Antworten von Patienten, die nur noch weniger als 12 Monate unter Beobachtung stehen, verzerrt wird. Daher kann festgestellt werden, dass in der beobachteten Dialysepopulation die Beurteilung der Lebensqualität nach den beiden HADS Skalen im eher unauffälligen Bereich liegt. Dies ist bereits bei Beginn der Dialysetherapie der Fall und verändert sich über den Zeitraum von 2 Folgejahren nicht mehr.

5.2.3 QoL-VAS

Das dritte verwendete Instrument zur Messung der Lebensqualität ist eine einfache VAS, auf welcher der Patient sein allgemeines Befinden frei markieren kann. Die VAS ist auf 10cm Breite gedruckt und somit kann eine vom Patienten gesetzte Markierung in einem Wert von 0 bis 100 übersetzt werden. Die Ergebnisse für die beobachteten Patienten sind in Tabelle 19. Deskriptive Ergebnisse für die QoL-VAS Skala über die Zeit aufgeführt.

Zeitpunkt	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Median	Maximum
1	230	56.6	25.20	0.0	57.0	100
2	154	59.7	23.51	0.0	60.5	100
3	94	58.2	23.75	5.0	62.0	100

Tabelle 19: Deskriptive Ergebnisse für die QoL-VAS Skala über die Zeit

Bei der VAS Skala ist zu beobachten, dass die Ergebnisse sich in den Jahren 2 und 3 leicht gegenüber Jahr 1 verbessern. Da die VAS-Skala ein sehr offenes Instrument ist und hier weder eine Normierung in Bezug auf eine durchschnittliche Bevölkerung vorhanden ist, wie beim SF-12, noch ein Schwellenwert für unterdurchschnittliches Befinden, wie beim HADS, kann das Befinden der vorliegenden Population nicht in Relation zum Befinden einer durchschnittlichen Population gesetzt werden. Es ist somit nur möglich den Verlauf innerhalb dieser Population über die erhobenen Zeitpunkte zu beurteilen. Hierbei ist es bemerkenswert, dass es Patienten gegeben hat, die auf die Frage „Wie gut oder schlecht ist Ihre Gesundheit heute“ mit den Extremwerten „bestmöglich“ und auch „schlechtester Wert möglich“ geantwortet haben. Diese Antworten zeigen, dass die Extrempunkte der VAS „bestmöglich“ und „schlechtester Wert möglich“ nicht absolut auf den Gesundheitszustand beantwortet worden sind, sondern relativ zum aktuellen

Zustand, zumindest von einem Teil der Patienten. Es ist nicht klar, wie die Patienten die sehr allgemein formulierte Frage der VAS jeweils interpretiert haben und somit ihre Antwort ausgefallen ist. Dies wirft die Frage auf, wie sowohl die extremen Antworten, als auch die VAS insgesamt, zu deuten ist. Auch wenn die VAS Skala es ermöglicht, eine Veränderung über die Zeit zu erfassen, muss andererseits berücksichtigt werden, dass die Frage nach dem heutigen Gesundheitszustand über die Zeit nicht nur Schwankungen zwischen den verschiedenen Patienten unterliegen kann, sondern auch für den einzelnen Patienten sehr starke Schwankungen aufweisen kann. Ein solches Lebensqualitätsinstrument müsste also in kürzeren Zeiteinheiten als in dieser Population, eingesetzt werden, um Änderungen über die Zeit verlässlich aufzeigen zu können.

5.2.4 Zusammenfassung

Insgesamt standen zu wenige Messpunkte zur Verfügung, um die geplante Modellierung der Lebensqualität durchzuführen. Für den SF-12 konnte alternativ zur Modellierung ein einseitiger t-Test durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob die Antworten in der beobachteten Population sich signifikant von der allgemeinen Population, an welcher der SF-12 normiert wurde, unterscheiden.

Im SF-12 zeigte sich dabei, dass die beobachtete Population eine unterdurchschnittliche Lebensqualität aufweist. Allerdings ist dabei zu beachten, dass Fragebögen wie der SF-12 zwar feststellen können, dass diese Population, verglichen mit der allgemeinen Population, eine geringere Lebensqualität aufweist, aber für eine Betrachtung von leichten Veränderungen über die Zeit innerhalb dieser chronisch kranken Population scheinen solche Werkzeuge nicht sensitiv genug zu sein. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der SF-12 an einer US Population normiert wurde und es durchaus fraglich ist, ob diese Normierung auf andere Regionen übertragbar ist.

Im HADS lag der durchschnittliche Wert hingegen im unauffälligen Bereich und unter dem Schwellenwert von 8. Dieser Wert bleibt über die Zeit stabil, was nahelegt, dass die beobachtete Population im Durchschnitt durch ihre Krankheit oder die Dialyse keine erhöhte Angst oder Neigung zur Depression hat.

Die Ergebnisse der VAS zeigen, dass eine Veränderung über die Zeit durchaus möglich sein kann. Wobei die verwendete VAS zu der Frage nach dem heutigen Befinden sehr starken intra-individuellen Schwankungen unterliegen dürfte und bei einer Messung nur einmal pro Jahr, sollten die beobachteten Effekte nur mit Vorsicht betrachtet werden.

Insgesamt müssen alle in dieser Population gefunden Ergebnisse mit großer Vorsicht betrachtet werden, da die Datenbasis gering war und die eingesetzten Instrumente selten abgefragt wurden.

In zukünftigen Untersuchungen sollten daher Lebensqualitätsinstrumente eingesetzt werden, die entweder gezielt für diese Population entwickelt wurden, wie z.B. der KDQOL⁷², oder welche sensitiv genug sind, Veränderungen innerhalb dieser kranken Population zu entdecken, wie die hier verwendete VAS Skala. In jedem Fall sollten zukünftige Untersuchungen die eingesetzten Instrumente häufiger abfragen, um sowohl eine Veränderung über die Zeit besser entdecken zu können als auch um in einer statistischen Modellierung genug Messpunkte zu haben, um verlässlich die Schwankung innerhalb einzelnen Patienten schätzen und in der Modellierung berücksichtigen zu können.

5.3 Überlebenszeit

5.3.1 Deskriptive Analyse der Population

In der vorliegenden Population sind unter Berücksichtigung der *Follow-Up* Information 313 von 382 Patienten verstorben (81,94%). Die anderen 69 Patienten werden für die Analyse unabhängig vom Grund (Rekonstitution, Transplantation, Wegzug, Beobachtungsende) zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes zensiert.

Für die Analyse der Überlebenszeiten ist eine Annahme, die erfüllt sein muss, dass jeder Patient einen vergleichbaren Zeitpunkt hat, ab dem er oder sie als *under risk* zu betrachten ist. Dies ist in dieser Kohorte der Zeitpunkt, ab dem erstmalig mit der Dialyse begonnen wurde. Patienten, die nach Transplantation oder Rekonstitution erneut dialysepflichtig wurden, werden mit der gesamten Zeit von der ersten Dialysebehandlung bis zum Todesdatum oder dem Datum der Zensierung in die Analyse aufgenommen, da ein Herausrechnen des Intervalls ohne Dialyse nicht möglich ist. Darüber hinaus soll diese Analyse das Überleben der gesamten Kohorte unter Praxisbedingungen, also inklusive solcher Ereignisse, betrachten.

Abbildung 7 zeigt die Überlebenskurve der Kohorte. Das per Kaplan-Meier Methode geschätzte mediane Überleben lag bei 867 Tagen (2,4 Jahre) (95% Konfidenzintervall: 742-1039 Tage, bzw. 2-2,8 Jahre), das 25% Quartil lag bei 317 (231-401) Tagen, bzw. 0,9 (0,6-1,1) Jahren, und das 75% Quartil bei 2278 (1876-2591) Tagen, bzw. 6,2 (5,1-7,1) Jahren.

⁷² Hays R D et al, Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL™) Instrument, Quality of Life Research, Vol. 3, 1994, pp. 329-338

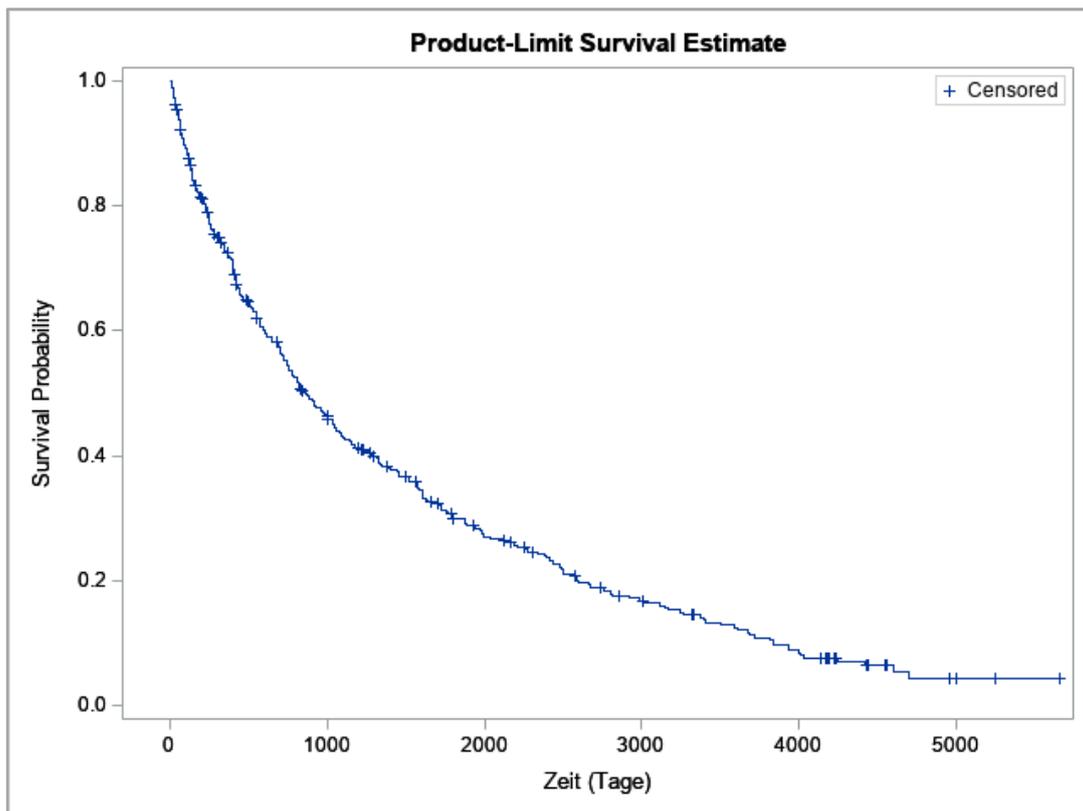


Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot für das Überleben der Gesamtpopulation

5.3.2 Voraussetzungen für die Modellierung

Gemäß der geplanten Analyse sollte nun weiter untersucht werden, ob es Faktoren gibt, die das Überleben beeinflussen. Die Art der Dialyse (HD, PD, IPD) kann sich jedoch während der Beobachtungsdauer ändern. Daher werden die Modellierungen der Überlebenszeit in dieser Arbeit als *counting process* durchgeführt. Durch diese Repräsentation der Daten, können sich über die Zeit ändernde Covariablen berücksichtigt werden⁷³. Somit werden alle Dialysearten, die der Patient erhalten hat, in der Modellierung berücksichtigt.

Ein weiteres Problem in den vorhandenen Daten ist die ursächliche Erkrankung, welche zur CKD geführt hat. Wie aus Tabelle 20: Häufigkeiten der ursächlichen Erkrankung hervorgeht, gibt es zwar 12 verschiedene Grunderkrankungen, aber eine relevante Anzahl von Patienten kommt nur bei fünf Erkrankungen vor, wovon eine ‚unbekannte Genese‘ ist. Somit liegen eigentlich nur für vier konkrete Grunderkrankungen nennenswerte Fallzahlen vor.

⁷³ Therneau T M, Extending the Cox Model, Technical Report No. 58, Technical Report Serie, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, November 1996

Grunderkrankung	n	%
Amyloidose	4	1.05
Angeborene Nierenerkrankung	1	0.26
Diabetische Nephropathie (DN)	90	23.56
Glomerulonephritis	63	16.49
Interstitielle Nephritis	31	8.12
Leichtketten-Nephropathie	3	0.79
maligne Erkrankung	6	1.57
Plasmozytom	6	1.57
Unbekannte Genese	60	15.71
Vaskuläre Nephropathie (VN)	109	28.53
VN/DN	1	0.26
Zystennieren	8	2.09

Tabelle 20: Häufigkeiten der ursächlichen Erkrankung

In einer Modellierung würden die Grunderkrankungen, von denen nur wenige Patienten betroffen sind, keine vernünftigen Beiträge leisten, eventuell sogar stören. Daher wird für die Modellierungen die Variable ‚Grunderkrankung‘ neu codiert in Diabetische Nephropathie, Glomerulonephritis, Interstitielle Nephritis, Vaskuläre Nephropathie und Sonstige.

Im Gegensatz zu der Grunderkrankung kann ein Patient mehrere Begleiterkrankungen haben. Somit können diese nicht in einer Variable zusammengefasst werden. Trotzdem wäre eine Reduktion der möglichen Einflussvariablen bei nur 382 erfassten Patienten erstrebenswert. Da drei der erfassten Begleiterkrankungen, nämlich koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Zustand nach Schlaganfall aus dem Formenkreis der kardiovaskulären Erkrankungen (engl.: *cardiovascular disease*, CVD) stammen, können diese sinnvoll zusammengefasst werden und somit die Anzahl der Variablen reduzieren. Damit bleiben als Begleiterkrankungen für die Modellierung nur noch Diabetes, Malignom, Infektion sowie die neue Variable CVD.

Die Betrachtung der Kaplan-Meier Kurven der erklärenden Variablen in Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen liefert folgende Hinweise:

- Das Geschlecht ist wahrscheinlich nicht assoziiert (p-Wert des log-rank Tests: 0.25). Da das Geschlecht aber eine Standardvariable bei Public Health Untersuchungen ist, wird es trotzdem in die Modellierung aufgenommen.

- Bei der ursächlichen Erkrankung gibt es Unterschiede. Glomerulonephritis scheint die günstigste Prognose zu haben, Vaskuläre Nephropathie die schlechteste. Die genauen Unterschiede innerhalb der Grunderkrankungen müssen in der Modellierung jedoch in paarweisen Vergleichen ermittelt werden.
- CVD und Malignom scheinen einen Einfluss auf die Überlebensdauer zu haben und werden somit in den Modellierungen berücksichtigt.
- Die NYHA Klasse scheint nicht nur das Überleben zu beeinflussen, sondern hier ist ein klarer linearer Zusammenhang erkennbar: Je niedriger die NYHA Klasse, desto besser die Prognose für das Überleben. Bei der Modellierung der NYHA Klasse werden daher nicht alle paarweisen Vergleiche durchgeführt, sondern nur die Vergleiche zwischen zwei benachbarten Klassen, also „I vs. II“, „II vs. III“ und „III vs. IV“.
- Diabetes als Begleiterkrankung scheint die *proportional hazard assumption* zu verletzen. Die Kurven liegen für die ersten ca. 900 Tage dicht aneinander. Auch wenn die Kurven dicht beieinander liegen, liegt die Kurve für eine vorhandene Diabetes über der für die Patienten ohne Diabetes. Erst nach dem Zeitpunkt, an dem die Kurven auseinander streben, kann ein Überlebensnachteil für die Patienten mit Diabetes beobachtet werden. In der Literatur wurde das Phänomen einer Risikoumkehr über die Zeit bereits beschrieben^{74 75}. Allerdings verlaufen die Kurven für die vorliegenden Daten vor der Separierung so dicht beieinander, dass hier wohl kein echter Unterschied zwischen Diabetikern und nicht-Diabetikern vorliegen dürfte. Trotzdem muss für die Variable „Diabetes als Begleiterkrankung“ die *proportional hazard assumption* als nicht erfüllt angenommen werden und der Umgang hiermit wird im Folgenden diskutiert.

⁷⁴ Icks A et al, Time-dependent impact of diabetes on the mortality of patients on renal replacement therapy: a population-based study in Germany (2002-2009). *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Jun;92(3):380-5

⁷⁵ Icks A et al, Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients with stroke: survival up to 5 years in a health insurance population cohort in Germany. *Diabetes Care.* 2012 Sep;35(9):1868-75

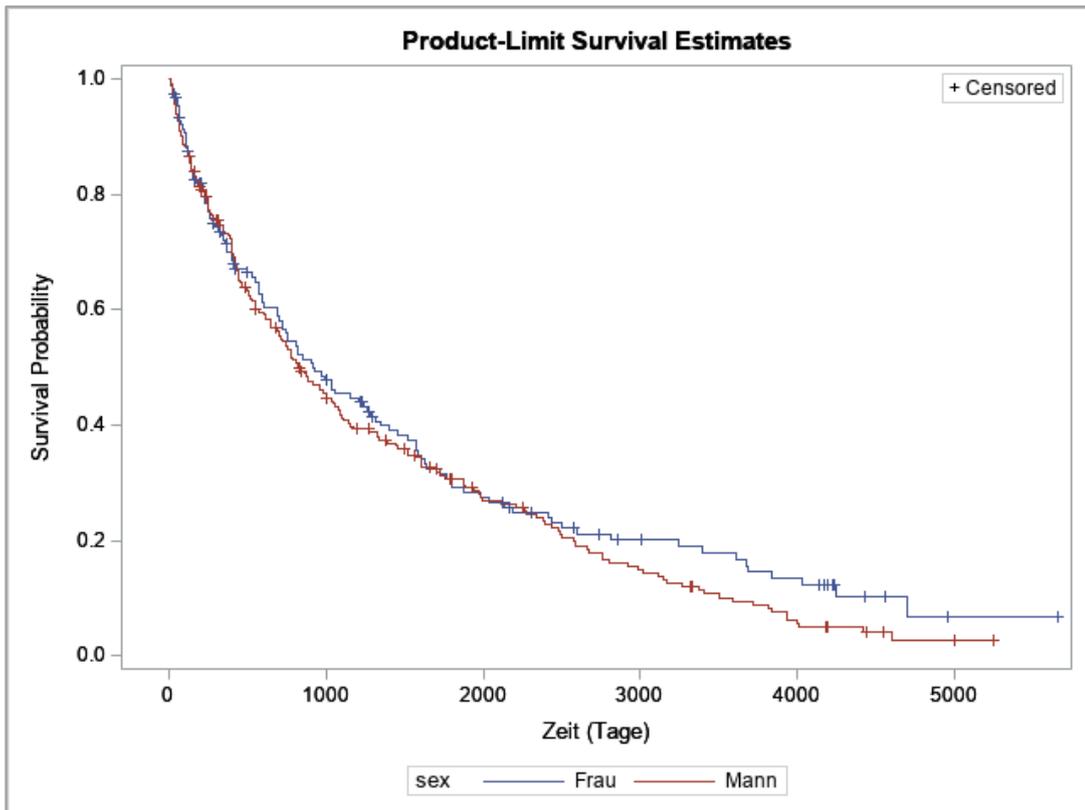


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen

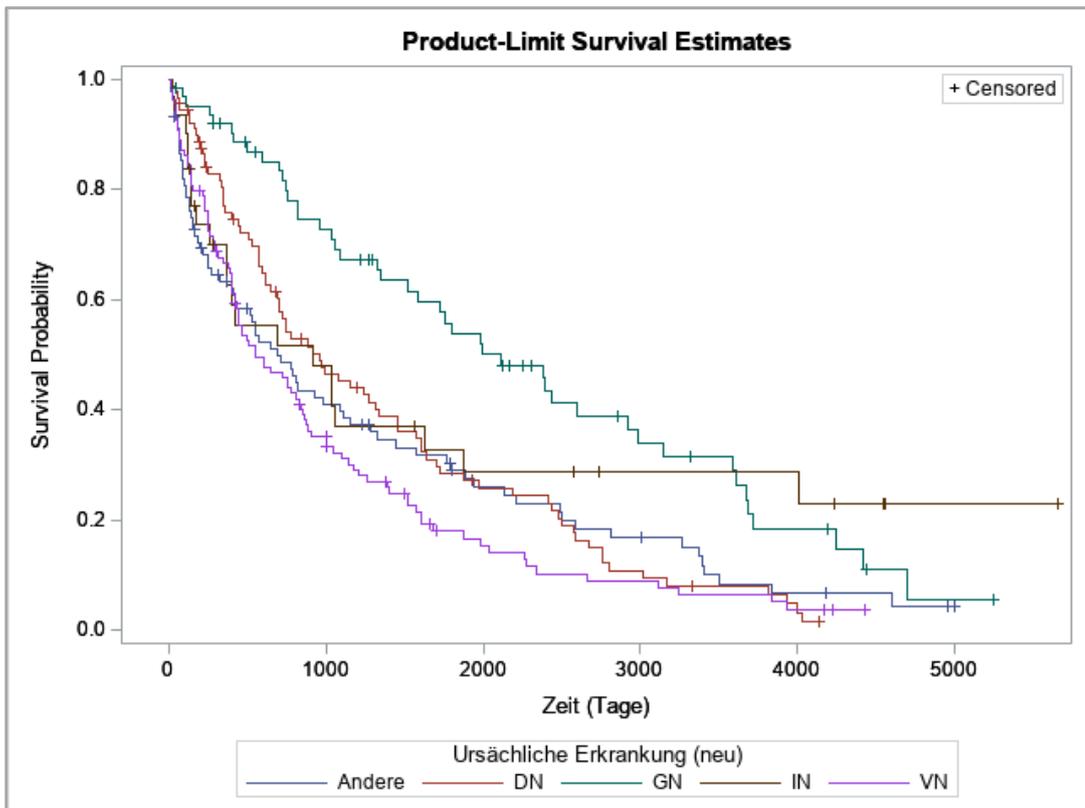


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen (Fortsetzung)

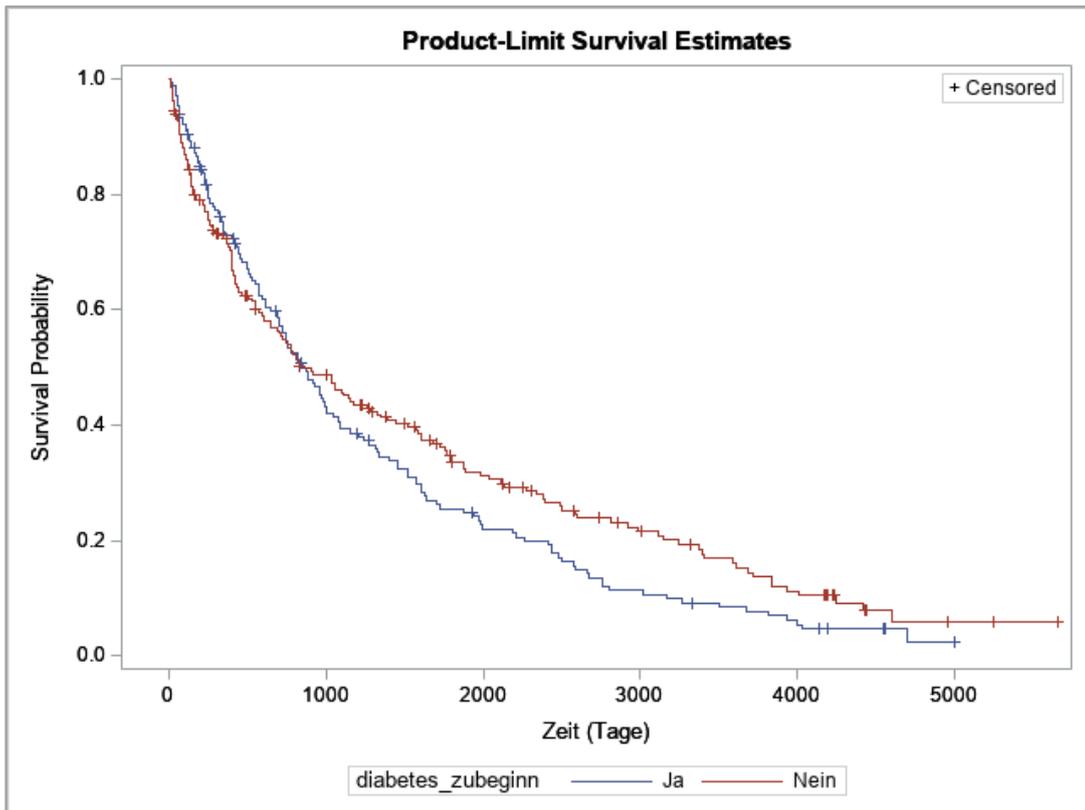


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen (Fortsetzung)

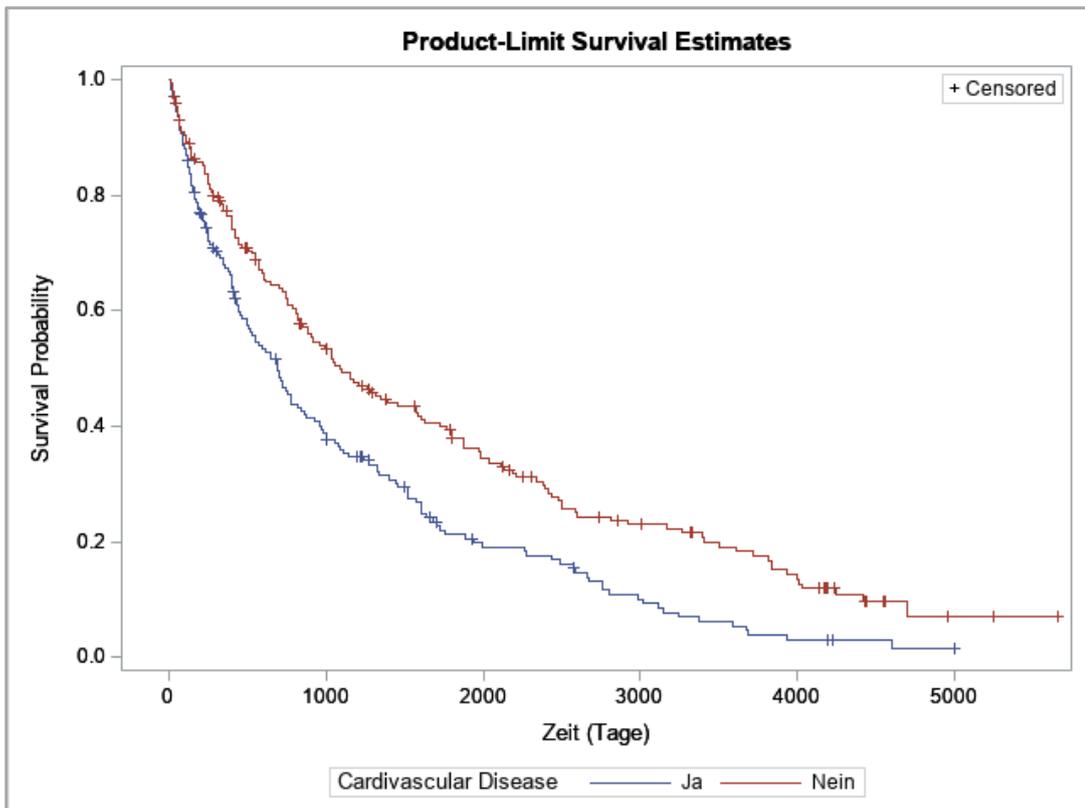


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen (Fortsetzung)

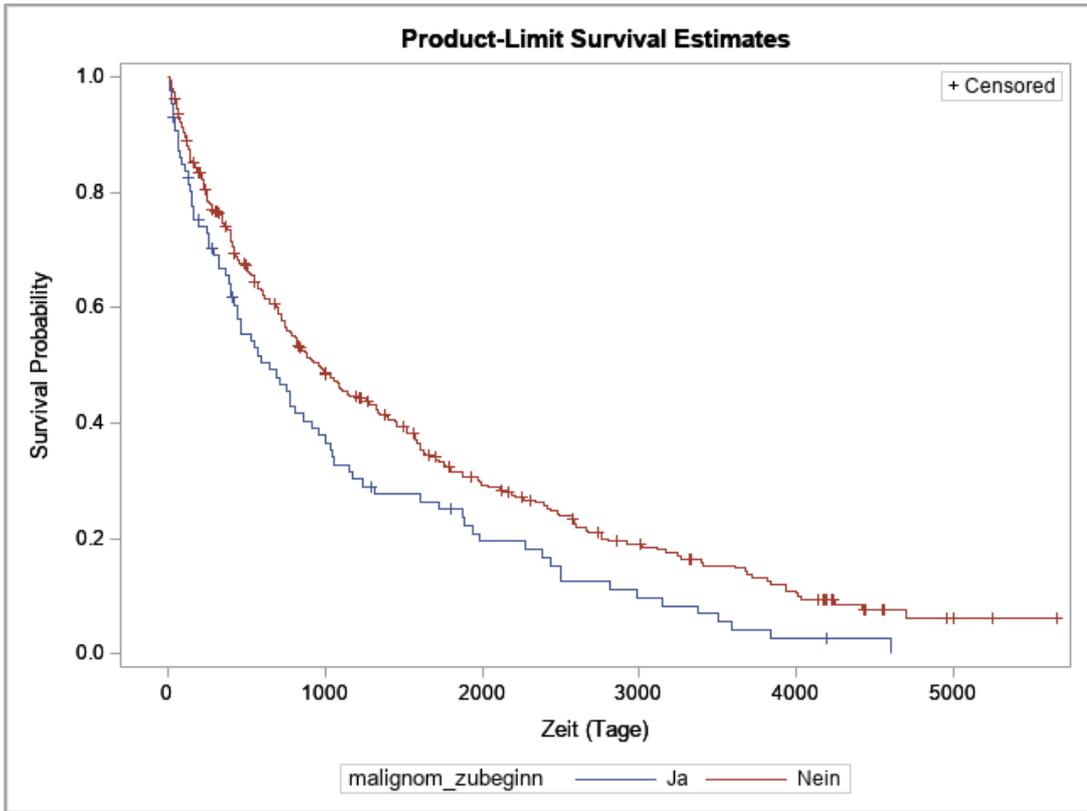


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen (Fortsetzung)

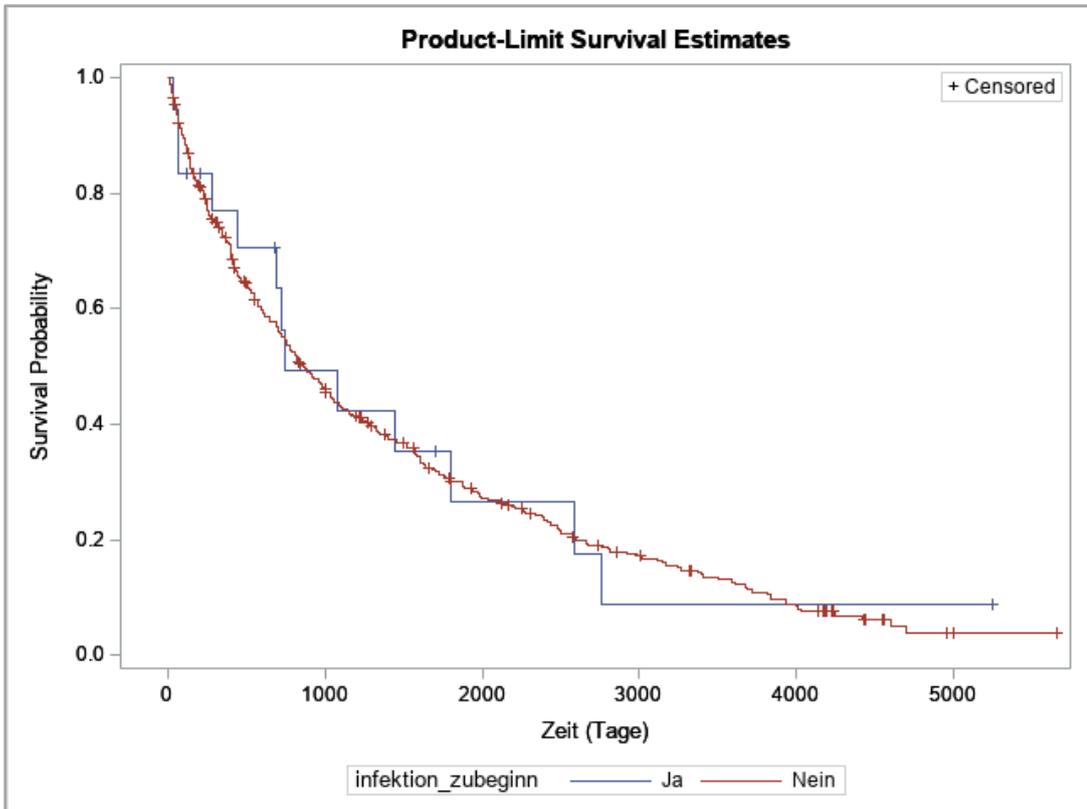


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen (Fortsetzung)

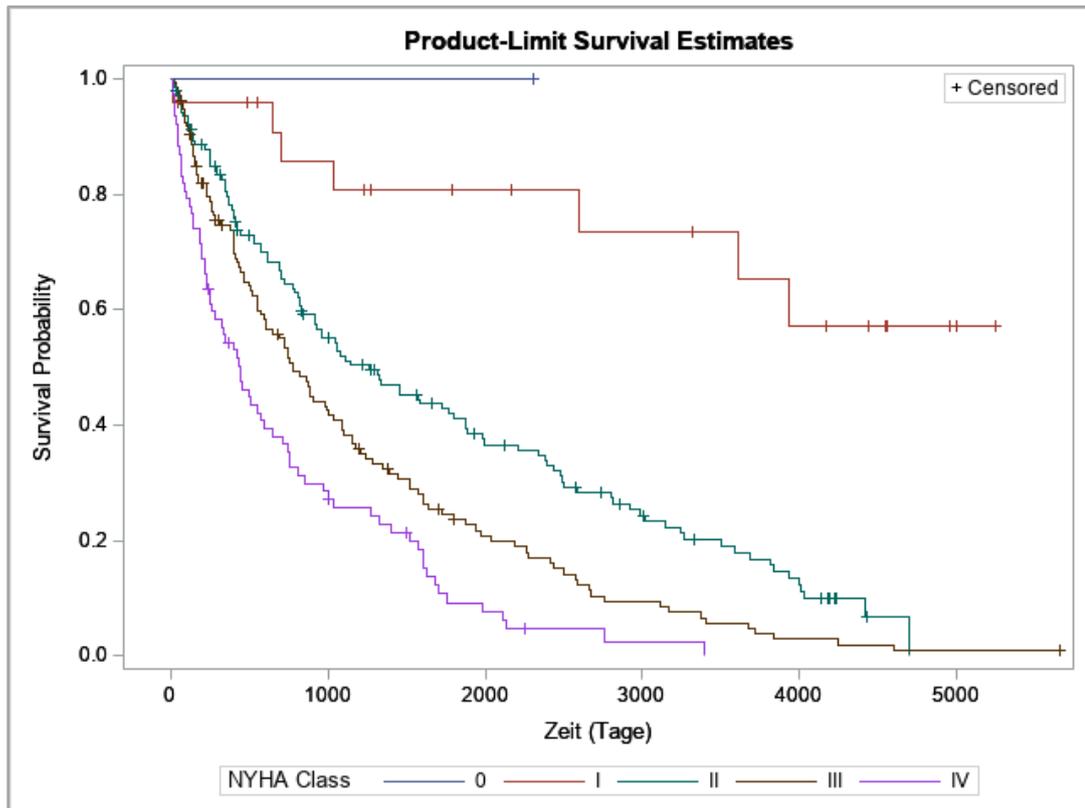


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurven der Kovariablen (Fortsetzung)

Bei Verletzung der *proportional hazard assumption* gibt es mehrere Vorgehensweisen, die situationsabhängig verwendet werden.

1. Die Einflussvariable wird nicht als erklärende Variable in das Modell aufgenommen, sondern als stratifizierende Variable. Es wird also inhaltlich anerkannt, dass es Subpopulationen gibt, die jeweils getrennt betrachtet werden. In diesem Fall kann aus dem Modell kein *Hazard* für die betroffene Variable errechnet werden, sondern nur ein *Hazard* für jeder ihrer Ausprägungen. Dieses Vorgehen ist dann sinnvoll, wenn auf die Berechnung des *Hazards* für die betroffene Variable verzichtet werden kann, diese inhaltlich als eine die Population trennende Variable aufgefasst werden kann und es maximal ein, bis zwei solcher Variablen gibt, denn die Anzahl der verschiedenen Strata, für die dann jeweils ein eigenes Modell errechnet wird, entspricht dem Kreuzprodukt aller Variablenausprägungen, kann also sehr schnell sehr groß werden und somit eine Interpretation der Ergebnisse erschweren.
2. Die Verletzung der *proportional hazard assumption* kann zur Kenntnis genommen werden, aber die Modellierung ohne Anpassungen durchgeführt werden. Wie im Methodenteil erwähnt, ist in diesem Fall der berechnete Schätzer für das *Hazard* als das durchschnittliche *Hazard* über den gesamten Zeitraum zu interpretieren. Dieser Schätzer kann dann aber schwer auf andere Zeiträume extrapoliert werden. Je

nachdem, welche Fragestellung im Hintergrund steht, kann dieser Ansatz aber sinnvoll sein. Wenn nur die grundsätzliche Frage, ob die Variable ein möglicher Einflussfaktor ist, beantwortet werden soll, ist die Aufnahme der Variable und die Interpretation als *durchschnittliches Hazard* durchaus vertretbar. Ebenfalls ist darauf zu achten, ob sich die Kaplan-Meier Kurven kreuzen, es also einen Zeitraum (bzw. mehrere Zeiträume) gibt, in welchem der eine Zustand einen Überlebensvorteil gibt und sich im weiteren Verlauf aber das *Hazard* umkehrt. In diesem Fall ist dieses Vorgehen ebenfalls kritisch zu sehen, da sich die gegenläufigen *Hazards* im Mittel eventuell aufheben und das berechnete durchschnittliche *Hazard* dann als nicht statistisch signifikant ausgewiesen werden könnte. In jedem Fall führt dieses Vorgehen zu einem verzerrten Schätzer des Betas und nur wenn dies akzeptiert werden kann, sollte dieses Verfahren angewendet werden.

3. Die *Hazardfunktion* wird in unterschiedliche Abschnitte geteilt, in denen das *Hazard* dann wieder proportional ist. Es werden auch in diesem Fall pro Teil der *Hazardfunktion* separate Schätzer für das *Hazard* berechnet. Dies führt dazu, dass es dann mehr als einen Schätzer für das *Hazard* der Variable gibt, was eine einheitliche Interpretation genau wie im ersten Fall erschwert. Eine weitere Besonderheit dieses Verfahrens ist, dass es datengetrieben ist, denn es werden bewusst solche Zeitintervalle gewählt, in denen das *Hazard* proportional ist. Somit ist eine Übertragung der beobachteten Effekte auf andere Daten nur bedingt möglich.

Es existieren Vorschläge, zur Zusammenfassung der einzelnen *Hazards* zu einem Schätzer^{76 77}, allerdings ist dies dann interpretatorisch ebenfalls nur ein durchschnittliches *Hazard*, mit denselben Problemen, wie es sie in der zweiten Variante gibt. Der einzige Vorteil bei dieser Form ist, dass über geeignete Formeln bei der Zusammenführung der partiellen *Hazards* die mögliche Neutralisierung durch gegenteilige *Hazards* abgefangen werden kann.

4. Die Verletzung der *proportional hazard assumption* kann auch als eine Interaktion der Covariablen mit der Zeit aufgefasst werden und dadurch korrigiert werden, dass die Covariablen-Zeit-Interaktion in der Modellierung berücksichtigt und somit für sie adjustiert wird⁷⁸.

⁷⁶ Gregson, J et al, Nonproportional Hazards for time-to-event outcomes in clinical trials, JACC, Vol. 74, No. 16, 2019

⁷⁷ Zhang H et al, CauchyCP: A powerful test under non-proportional hazards using Cauchy combination of change-point Cox regressions, Stat Methods Med Res. 2021 Nov;30(11):2447-2458

⁷⁸ Borucka J, Extensions of Cox Model for Non-Proportional Hazards Purpose, PHUSE Conference 2013, Paper SP07

Variante 1 wird in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da dies zwei komplett separate Ergebnisse ergeben würde. In dieser Arbeit soll hauptsächlich die Frage beantwortet werden, ob eine Variable ein möglicher Einflussfaktor sein könnte oder nicht. Daher wäre in dieser Arbeit Variante 2 möglich. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier Kurve zeigt sich, dass die *Hazardkurven* bis zu einem Punkt mehr oder weniger zusammen verlaufen, ohne dass ein Zustand einen Überlebensvorteil zu haben scheint. Nach dem Punkt, an dem sich die Kurven erstmalig sichtbar trennen, bleibt dieser Zustand auch erhalten und es scheint einen Überlebensvorteil für Nicht-Diabetiker zu geben. Es kann allerdings passieren, dass dieser Vorteil bei Aufnahme von Diabetes als Begleiterkrankung ohne Adjustierung in das Modell nicht erkannt werden würde, da die Zeit, in der die Kurven eng zusammen laufen, ebenfalls in den Schätzer einfließt und im vorliegenden Fall sehr lang ist. Auch die Varianten 3 und 4 können für die geplante Analyse angewendet werden. Daher wird die Modellierung sowohl unadjustiert gemäß Möglichkeit 2, als auch mit einer partitionierten *Hazardfunktion* gemäß Verfahren 3 und durch Aufnahme der Interaktion von Diabetes mit der Zeit durchgeführt. Für Variante 3 muss eine passende Partitionierung gefunden werden. Bei Betrachtung der Tabelle mit den der Kaplan-Meier Kurve zugrundeliegenden Werten ergibt sich, dass die Trennung der Kurven zwischen Tag 853 und Tag 873 erfolgt. Ab Tag 873 verlaufen beide Kurven getrennt, mit einem Überlebensvorteil für Nicht-Diabetiker (Tabelle 21: Werte der Kaplan-Meier Kurve für Diabetes als Begleiterkrankung (Ausschnitt)). Somit wird die *Hazardfunktion* in zwei Teile partitioniert, einmal bis einschließlich Tag 873 und einmal für größer Tag 873. Die in den vorhandenen Daten vorgenommene Unterscheidung nach Diabetes als ursächliche Grunderkrankung und Diabetes als Begleiterkrankung stellt für die epidemiologische Analyse der Population einen Vorteil dar, da so eine klarere Trennung der verschiedenen ursächlichen Krankheiten, die zur terminalen Niereninsuffizienz geführt haben, vorgenommen werden kann. In den Auswertungen des QuaSI-Niere Projektes wurde vereinfacht für jeden Patienten, der Diabetes hatte, diabetische Nephropathie unterstellt. Allerdings kann es sehr wohl vorkommen, dass Patienten, die Dialysepflichtig sind und Diabetes haben, aus anderen Gründen, als dem Diabetes dialysepflichtig wurden. In den vorliegenden Daten wurde dies genauer erhoben und somit ist eine Trennung zwischen Diabetes als ursächliche Erkrankung und Diabetes als Begleiterkrankung möglich. Diese Information ist für das Verständnis, warum Patienten dialysepflichtig werden, wichtig und ermöglicht so eine bessere Prognose, wie sich die Anzahl an Patienten, welche Dialyse benötigen, in Zukunft entwickelt.

Zeitpunkt (Tage)	Survival	
	Diabetes = J	Diabetes = N
793	0.52583	0.52317
809	0.52583	0.51810
810	0.52583	0.51302
817	0.51925	0.51302
820	0.51268	0.50794
829	0.51268	0.50286
837	0.50611	0.50286
853	0.49945	0.50286
867	0.49945	0.49773
873	0.49279	0.49773
882	0.47947	0.49773
908	0.47947	0.49260
915	0.47281	0.49260
922	0.47281	0.48746
929	0.46615	0.48746
956	0.45949	0.48746
963	0.45283	0.48746
971	0.44618	0.48746
980	0.43952	0.48746
991	0.43286	0.48746

Tabelle 21: Werte der Kaplan-Meier Kurve für Diabetes als Begleiterkrankung (Ausschnitt)

Allerdings wurde jedem Patienten mit diabetischer Nephropathie (N=90) auch Diabetes als Begleiterkrankung zugewiesen. Für diese Patienten ist also die Information über die Präsenz von Diabetes doppelt vorhanden. Für die Modellierung kann diese Dopplung der Information problematisch sein. In dieser Analyse werden somit in einem ersten Schritt getrennte Analysen durchgeführt:

- Modellierung der Überlebenszeit mit den Variablen Grunderkrankung, Alter, Geschlecht, NYHA Klasse und Dialyseverfahren

- Modellierung der Überlebenszeit mit den Begleiterkrankungen, Alter, Geschlecht, Dialyseverfahren und NYHA Klasse als erklärenden Variablen

Die Ergebnisse aller Modelle werden dann betrachtet und interpretiert. Abhängig von den Ergebnissen der einzelnen Modelle werden dann die Bedingungen für ein globales Modell definiert. Das globale Modell soll mittels automatischer Variablenselektion erstellt werden. Dieses geteilte Vorgehen hat den Vorteil, dass in den separierten Modellierungen weniger erklärende Variablen im Modell vorhanden sind und somit die Information der 382 Patienten besser genutzt wird und mögliche Abweichungen zwischen den partiellen Modellen und dem globalen Modell auf diese Art auffallen würden. Der offensichtliche Nachteil dieses Vorgehens ist, dass mit den gleichen Daten mehrere Analysen durchgeführt werden, was zu einer Erhöhung des Fehlers erster Art führt. Da in dieser Analyse jedoch keine confirmatorischen Hypothesentests geplant sind, bedeutet dies inhaltlich allerdings nur, dass eventuell Variablen als mögliche Einflussfaktoren ausgewiesen werden, die es eigentlich nicht sind. Diese Art eines Fehlers ist für diese rein deskriptive Analyse akzeptabel.

5.3.2 Modellierung unter Berücksichtigung der Grunderkrankung

Bei der Modellierung, in welcher die Grunderkrankung berücksichtigt wurde, ergaben die globalen Type-3 Tests, dass Alter, NYHA Klasse und Dialyseverfahren signifikant zum 0.05 Niveau sind. Die Grunderkrankung wäre mit einem p-Wert von 0.2323 nicht statistisch signifikant. Bei Betrachtung der verschiedenen paarweisen Vergleiche für die Ausprägungen der einzelnen Variablen, ergaben sich die Resultate aus Tabelle 22: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Modellierung mit der Grunderkrankung. Hierbei fällt auf, dass, obwohl der globale Test für die Grunderkrankung nicht signifikant war, bei den paarweisen Vergleichen die Paarung „Andere vs. Glomerulonephritis“ als statistisch signifikant zum 0.05 Niveau ($p= 0.0290$) ausgewiesen wird. Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Analyse nicht für multiples Testen adjustiert wird, obwohl viele Tests durchgeführt werden, kann es sich hierbei durchaus um ein falsch-positives Ergebnis handeln. Basierend auf dem Ergebnis des globalen Type-3 Tests für die Grunderkrankung würde normalerweise gar nicht weiter in den paarweisen Vergleichen getestet. Da aber die einzelnen Kontraste bereits vorab im Modell spezifiziert wurden, sind die Ergebnisse dieser Tests nun trotzdem bekannt. Allerdings konnte ansonsten keine Auffälligkeit festgestellt werden. Deshalb

wird die Grunderkrankung im Weiteren nicht als potenzieller Einflussfaktor gewertet.

Vergleich	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		Chi-Quadrat Teststatistik	p-Wert
Alter	1.043	1.026	1.060	24.7581	<0.0001
Frau vs. Mann	0.861	0.637	1.164	0.9440	0.3313
HD vs. PD	0.4198	0.2921	0.6034	21.9856	<0.0001
HD vs. IPD	0.6623	0.4211	1.0417	3.1801	0.0745
IPD vs. PD	0.6338	0.3863	1.0399	3.2584	0.0711
Andere vs. DN	1.2309	0.8109	1.8685	0.9517	0.3293
Andere vs. GN	1.7528	1.0591	2.9010	4.7671	0.0290
Andere vs. IN	0.9713	0.5165	1.8266	0.0082	0.9280
Andere vs. VN	1.0843	0.7311	1.6081	0.1619	0.6874
DN vs. GN	0.9713	0.5165	1.8266	0.0082	0.9280
DN vs. IN	0.7891	0.4178	1.4904	0.5329	0.4654
DN vs. VN	0.8809	0.5886	1.3183	0.3801	0.5375
GN vs. IN	0.5541	0.2792	1.0997	2.8501	0.0914
GN vs. VN	0.6186	0.3730	1.0258	3.4642	0.0627
IN vs. VN	1.1163	0.5890	2.1155	0.1138	0.7359
NYHA I vs. II	0.3836	0.1358	1.0835	3.2710	0.0705
NYHA II vs. III	0.7803	0.5513	1.1045	1.9577	0.1618
NYHA III vs. IV	0.6050	0.4203	0.8707	7.3194	0.0068

Tabelle 22: Ergebnisse der paarweisen Vergleiche für die Modellierung mit der Grunderkrankung

Bei den Variablen, die in den Type-3 Tests signifikant waren, ergab sich, dass je älter ein Patient bei Dialysebeginn ist, das *Hazard* stiegt. Allerdings muss hier natürlich berücksichtigt werden, dass generell ältere Menschen ein höheres Sterberisiko haben. Ob der hier beobachtete Effekt über den der allgemeinen Lebenserwartung hinaus geht, müsste getrennt untersucht werden. Bei der Analyse der Dialyseverfahren zeigt sich, dass im Vergleich zur Peritonealdialyse, die Hämodialyse eine günstigere Prognose hat. Bei der NYHA Klasse bestätigt die Modellierung den bereits in der deskriptiven Analyse gesehenen Effekt, dass je geringer die NYHA Klasse bei Dialysebeginn, je geringer das *Hazard*, wobei der Unterschied zwischen NYHA II und NYHA III nicht signifikant ist.

5.3.3 Modellierung unter Berücksichtigung der Begleiterkrankung

In den drei Modellierungen unter Einbeziehung der Begleiterkrankung ergaben die globalen Type-3 Tests, für die Variablen außer Diabetes folgendes Bild (Tabelle 23: p-Werte der globalen Tests für andere Variablen als Diabetes):

	Behandlung der Variable Diabetes		
	unadjustiert	partitioniert	Interaktion mit Zeit
Therapieart	<.0001	0.0826	0.2399
Alter	<.0001	0.1284	0.0009
Geschlecht	0.6284	0.4842	0.1140
Malignom	0.1411	0.2147	0.3396
Infektion	0.5353	0.9527	0.4419
CVD	0.3120	0.3260	0.5187
NYHA	<.0001	0.0002	0.0426

Tabelle 23: p-Werte der globalen Tests für andere Variablen als Diabetes

Es zeigt sich, dass die NYHA-Klasse in allen drei Modellen signifikant zu Niveau 0,05 ist, sowie dass Geschlecht, die Begleiterkrankungen Malignom, Infektion und CVD in keinem der Modelle als mögliche Einflussfaktoren ausgewiesen werden. Die Therapieart und das Alter sind je nach Behandlung der Variable Diabetes mal signifikant zum Niveau 0,05, und mal nicht. Auffällig ist hierbei, dass beide Variablen in dem Modell signifikant sind, in dem nicht für die Verletzung der *proportional hazard assumption* adjustiert wurde. Bei Betrachtung des AIC als Gütemass für das Modell zeigt sich, dass bei einem AIC von 2062,5 für das Nullmodell das unadjustierte Modell mit einem AIC von 1979,7 schlechter abschneidet als das Modell, in dem die *Hazardfunktion* für Diabetes partitioniert wurde (1713,7) und auch schlechter abschneidet als das Modell, in dem die Interaktion zwischen Zeit und Diabetes zur Korrektur ins Modell aufgenommen wurde (1498,0). Es könnte also sein, dass die unterschiedlichen Ergebnisse für die Variablen Therapieart und Alter durch verschieden gut passende Modelle zu erklären sind.

Für die Variable Diabetes als Begleiterkrankung zeigt sich, dass diese im Modell, in dem nicht für die Verletzung der *proportional hazard assumption* adjustiert wurde, nicht als möglicher Einflussfaktor identifiziert wurde (p-Wert: 0,5646). In dem Modell, in dem die *Hazardfunktion* für Diabetes partitioniert wurde, zeigt sich, dass für das Zeitintervall bis einschließlich Tag 873 Diabetes keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint (p-Wert: 0,6289), aber ab Tag 873 Diabetes als möglicher Einflussfaktor identifiziert wird (p-Wert: 0,0086). Auch wenn über die Interaktion mit der Zeit adjustiert wird, wird Diabetes als möglicher Einflussfaktor identifiziert (p-Wert: <.0001), der

Interaktionsterm selbst ist ebenfalls signifikant zum Niveau 0.05 (p-Wert: <.0001). Dies bestätigt die Ergebnisse der deskriptiven Analyse, dahingehend, dass das *Hazard* für Diabetes als Begleiterkrankung zeitabhängig und nicht konstant ist und dass Diabetes, wenn für diese Abhängigkeit adjustiert wird, als möglicher Einflussfaktor identifiziert wird. Wird die Adjustierung nicht vorgenommen, wird Diabetes hingegen nicht als möglicher Einflussfaktor identifiziert. Für die finale Analyse muss daher für die Zeitabhängigkeit des *Hazards* von Diabetes als Begleiterkrankung adjustiert werden. Da das Modell mit dem Interaktionsterm von Zeit und Diabetes ein deutlich besseres AIC aufweist als das Modell, in dem die *Hazardfunktion* für Diabetes partitioniert wird, wird für die finale Analyse die Korrektur mittels Interaktionsterm, der Korrektur mittels Partitionierung vorgezogen.

5.3.4 Globales Modell

Für diese Analyse wurden alle Variablen, inklusive der Interaktion von Diabetes als Begleiterkrankung und Zeit, als mögliche Einflussfaktoren angeboten. Die Modellanalyse ergab sowohl für die *forward selection*, als auch für die *backward elimination* das gleiche Modell. Es wurden Alter, NYHA Klasse und Diabetes als mögliche Einflussfaktoren ausgewiesen (Tabelle 24: Ergebnisse der globalen Modellierung). Zusätzlich wurde auch die Interaktion von Zeit und Diabetes, wie zu erwarten, als signifikant in beide Modelle aufgenommen. Da dieser Term aber inhaltlich nicht interpretierbar ist und nur zur Korrektur im Modell Verwendung findet, wird er in der Ergebnisbetrachtung nicht aufgeführt.

Vergleich	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		Wald Teststatistik	p-Wert
Diabetes	14.667	9.355	22.996	137.0219	<.0001
NYHA global				10.4313	0.0152
NYHA I vs. II	0.5573	0.1960	1.5846	1.2026	0.2728
NYHA II vs. III	0.8323	0.5881	1.1778	1.0738	0.3001
NYHA III vs. IV	0.7002	0.4921	0.9963	3.9229	0.0476
Alter	1.023	1.008	1.038	8.8658	0.0029

Tabelle 24: Ergebnisse der globalen Modellierung

Sowohl die Vorwärts- als auch die Rückwärtsauswahl haben das gleiche Modell produziert. Ein Modell, das vom Auswahlverfahren unabhängig ist, kann als robuster betrachtet werden als Modelle, die je nach Auswahlverfahren andere Ergebnisse liefern. Im Vergleich zu einigen der Analysen in 5.3.3. wurde im globalen Modell die Therapieart nicht als möglicher Einflussfaktor

identifiziert. Bei der Rückwärtsselektion wurde die Therapieart im fünften und vorletzten Schritt eliminiert (p-Wert: 0.2158). Bereits bei den Analysen in 5.3.3. hing die Signifikanz für die Therapieart allerdings von dem konkreten Modell, insbesondere von der Art der Adjustierung für die Zeitabhängigkeit des *Hazards* bei Diabetes ab. Da für das globale Modell die Adjustierung mittels Interaktionsterm gewählt wurde und in dieser Analyse in Kapitel 5.3.3. die Therapieart ebenfalls nicht als möglicher Einflussfaktor identifiziert wurde, ist das Ergebnis der globalen Analyse in diesem Sinne konsistent zu der Analyse aus Kapitel 5.3.3. Das Pseudo-R² für das identifizierte Modell (0,28) zeigt, dass es die Daten nicht gut abbildet und wahrscheinlich nicht beobachtete Einflussfaktoren existieren. Der Wert liegt aber in einem für epidemiologische Untersuchungen akzeptablen Bereich (> 0.2).

5.3.5 Zusammenfassung

Insgesamt zeigt die Modellierung der Überlebenszeiten, dass es mit Alter, NYHA-Klasse und Diabetes als Begleiterkrankung drei Parameter gibt, die einen Einfluss zu haben scheinen und somit in allen Untersuchungen an Dialysepatienten mit erhoben werden sollten und als relevante Faktoren in einer Modellierung berücksichtigt werden müssten. Bei den anderen Variablen, insbesondere bei der Dialyseart, ist das Ergebnis dieser Analyse diffus. Basierend auf den reduzierten Modellen, könnte die Dialyseart ein Einflussfaktor sein, aber zumindest für diesen Datensatz ist es von der Modellauswahl abhängig, ob die Dialyseart als solcher identifiziert wird oder nicht. In zukünftigen Analysen mit eventuell mehr Beobachtungen sollte dieser Faktor noch einmal detailliert untersucht werden. Ebenfalls ist in zukünftigen Analysen zu überlegen, wie Diabetes als Begleiterkrankung berücksichtigt werden soll. Als Variable, die nur zu Beginn der Therapie erfasst wird, verletzt sie die *proportional hazard assumption*, was auch in anderen Untersuchungen beobachtet wurde^{74 75}. Es ist allerdings inhaltlich zu hinterfragen, ob eine progressive Krankheit wie Diabetes nicht besser in der Modellierung berücksichtigt wäre, wenn der Schweregrad der Diabetes über die Zeit erfasst werden würde, z.B. über Parameter wie den HbA1c Wert oder die Art und Menge der verordneten Diabetesmedikation. So geartete Repräsentationen der Diabetes würden mehr Information beisteuern als eine reine Ja/Nein Variable zu Dialysebeginn. Darüber hinaus würde eine regelmäßige Erfassung des Status‘ des Diabetes per Definition zeitabhängig, z.B. über *counting processes*, modelliert werden müssen, womit sich das Problem mit der Verletzung der *proportional hazard assumption* ebenfalls nicht mehr stellen würde.

Zusammenfassend muss in zukünftigen Analysen nach weiteren Einflussfaktoren für das Überleben unter Dialysetherapie gesucht werden, um ein noch besser passendes Modell zu finden, als das in dieser Arbeit identifizierte. Die Ergebnisse dieser Analyse sind dabei als erste Ansatzpunkte zu interpretieren.

5.4 Kosten

5.4.1 Deskriptive Analyse

Die durchschnittlichen Gesamtkosten, also alle anfallenden Kosten über die gesamte Beobachtungszeit, pro Patienten beliefen sich auf 148.374,44 € (Median: 119.344,48 €). Die Standardabweichung betrug 124.671,01 € und zeigt damit, dass die Kosten starken Schwankungen zwischen den Patienten unterliegen. Auch wenn die Kosten pro Jahr, anstatt der Gesamtkosten über die gesamte Dauer, betrachtet werden, ist eine starke Variabilität der Kosten festzustellen (Tabelle 25).

Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patienten und Jahr liegen im Bereich von ca. 40.000 €. Wie an dem Minimalwert absehbar, sind in dieser Kohorte auch Patienten enthalten, die nicht dauerhaft dialysiert wurden und daher nur geringe Kosten verursachen.

Jahr	n	mean (€)	std (€)	min (€)	median (€)	max (€)
2006	69	31 912.22	24 671.84	149.12	28 361.03	98 618.75
2007	134	36 050.20	25 351.81	221.65	33 350.62	154 778.41
2008	169	38 402.61	21 978.76	21.30	40 340.71	143 388.50
2009	224	40 282.76	24 435.41	278.25	38 956.18	160 511.59
2010	254	41 340.25	24 438.18	97.10	39 156.12	121 741.75
2011	173	42 558.88	16 968.71	38.66	41 037.35	138 312.67
2012	139	42 034.57	16 760.51	21.30	41 178.43	130 310.26
2013	109	40 107.56	17 840.95	1 278.14	38 933.07	94 003.51
2014	87	39 114.70	19 122.72	1 170.31	36 953.72	114 425.24
2015	64	41 422.74	20 958.32	2 413.33	38 529.93	122 616.24
Total	382	148 374.44	124 671.02	2 980.28	119 344.48	848 995.63

Tabelle 25: Übersicht über die Gesamtkosten der Behandlung pro Jahr

Bei der Betrachtung der Kosten nach Kostenart fällt auf, dass die Dialysebehandlung mit Abstand den größten Anteil der Gesamtkosten ausmacht. Wenn zu der reinen Dialysepauschale noch die Fahrtkosten zur Dialysebehandlung hinzugenommen werden, so wird diese Dominanz noch

weiter verstärkt. Medikamente und Krankenhausaufenthalte sind die einzigen weiteren Kostenblöcke von Relevanz (Tabelle 26).

Auch wenn die Kosten auf Quartale aufgeteilt werden, ändert sich grundsätzlich daran nichts. Es gibt einzelne Quartale, in denen Krankenhausaufenthalte oder Medikamente über den Dialysekosten liegen, aber dies sind dann nur wenige Ausreißer, welche an der Dominanz der Dialysekosten nichts ändern (Abbildung 9).

Kostenart	n	mean (€)	std. (€)	min (€)	median (€)	max (€)
Dialyse	382	83768.14	75242.82	386.06	61768.65	379692.15
Medikation	371	29532.16	41973.83	58.10	16832.36	584651.50
Krankenhaus	376	28245.74	25539.50	514.92	19525.14	136938.13
Dialysefahrt	301	5861.50	8255.74	43.80	2700.65	57956.95
Heil- und Hilfsmittel	66	4168.51	12399.97	28.50	713.93	77372.01
Labor	379	2132.66	1613.07	9.40	1636.30	8861.36
Anderes	322	353.26	428.03	7.28	194.19	2871.74
anderer Arzt	323	302.05	308.05	9.60	217.35	1692.56
Diabetes-behandlung	34	182.72	210.06	21.15	93.91	939.10
Radiologische Untersuchung	214	123.03	160.44	9.60	59.95	1287.78
Chirurgische Behandlung	105	73.75	71.38	34.00	34.00	442.00
Orthopädie	42	51.33	41.45	28.00	28.00	252.00

Tabelle 26: Durchschnittliche Gesamtkosten über die Zeit nach Kostenart

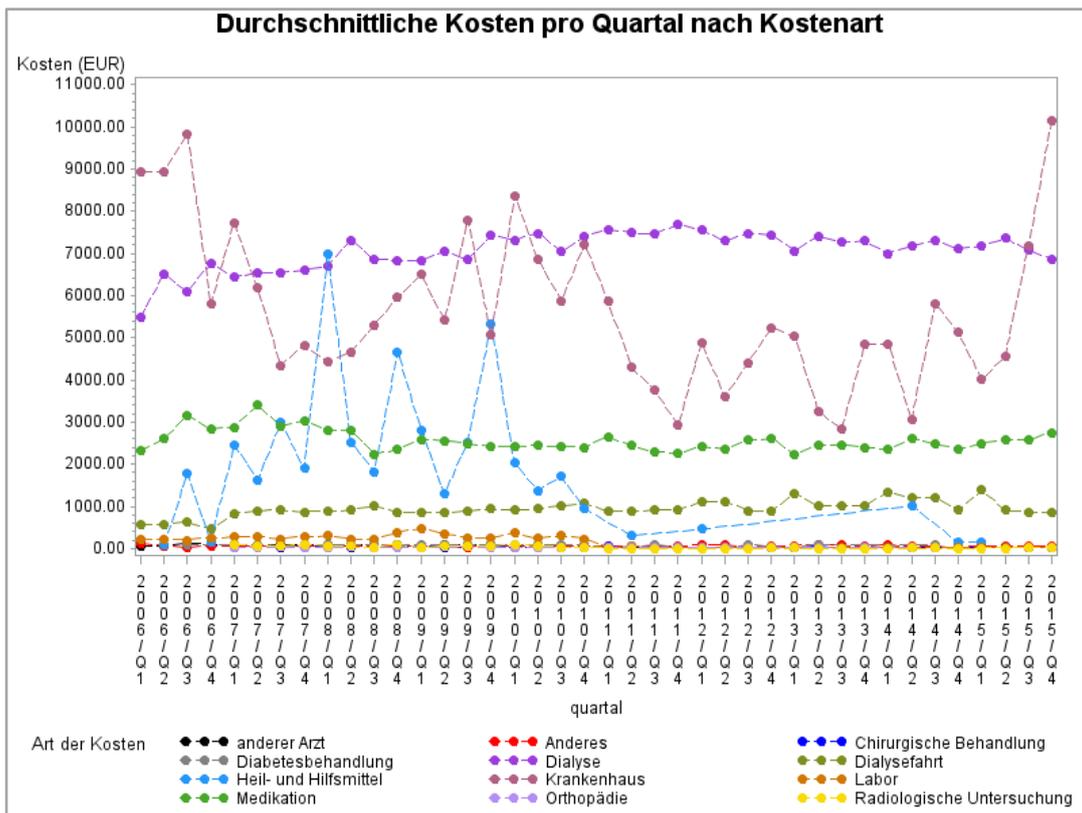


Abbildung 9: Behandlungskosten pro Quartal nach Kostenart

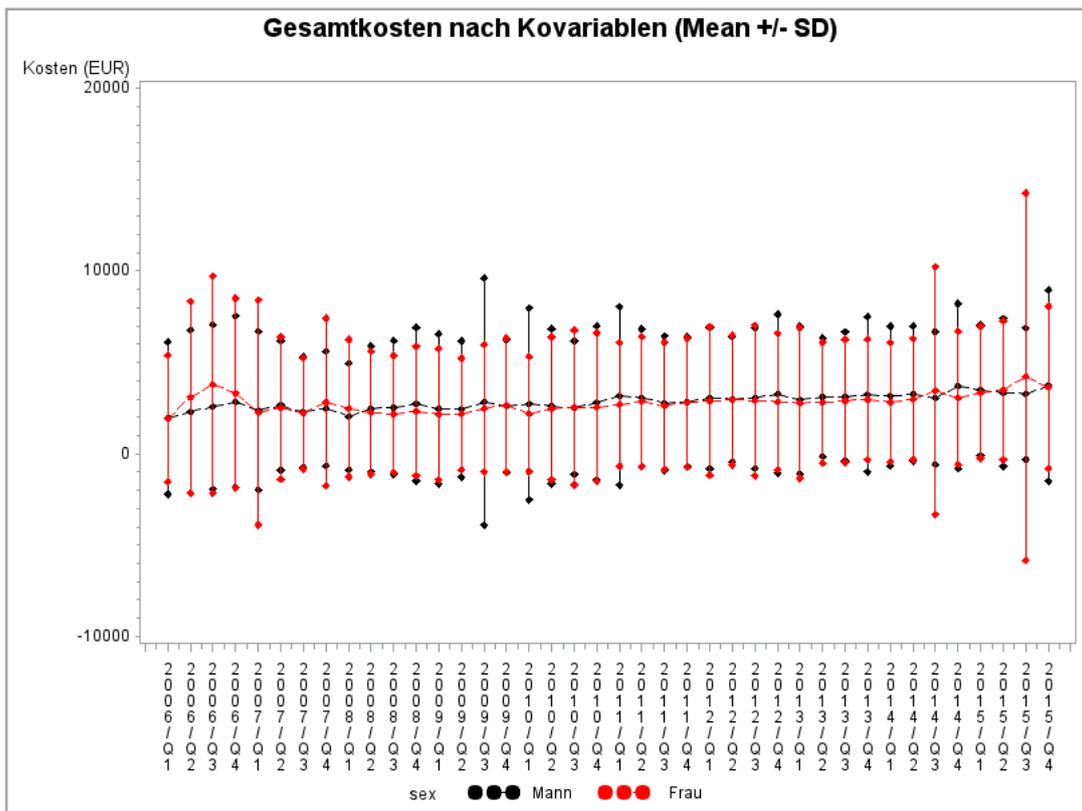


Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen

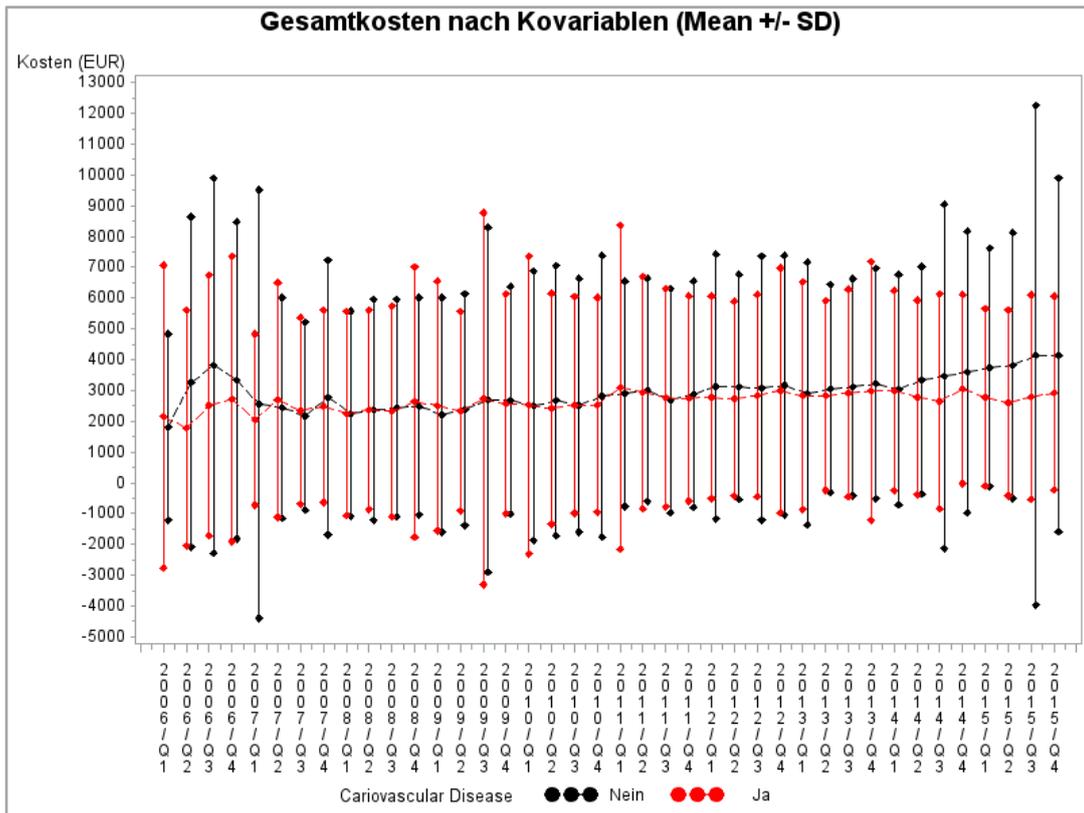


Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen (Fortsetzung)

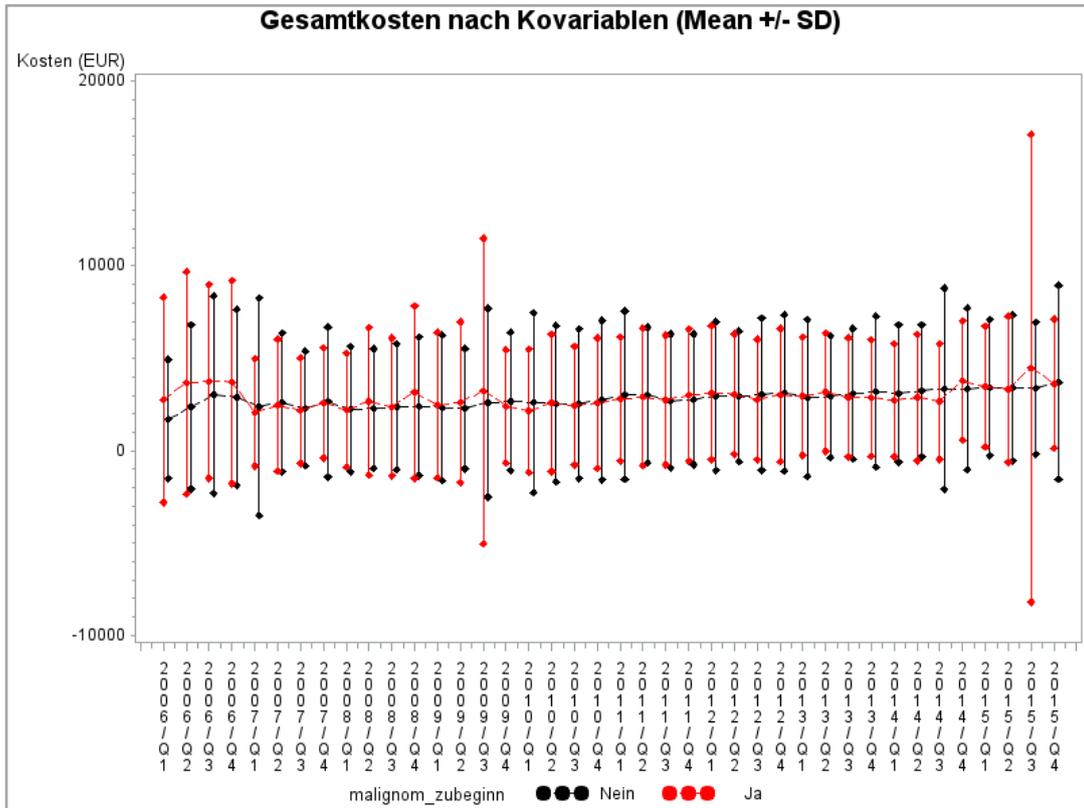


Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen (Fortsetzung)

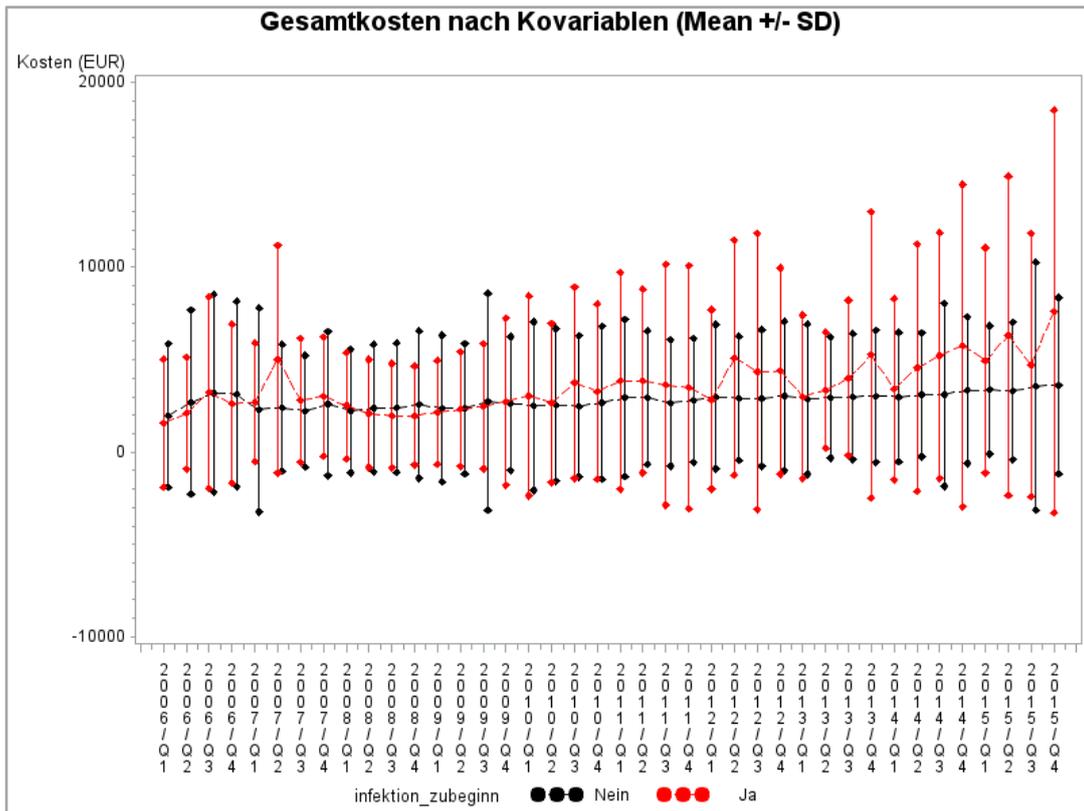


Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen (Fortsetzung)

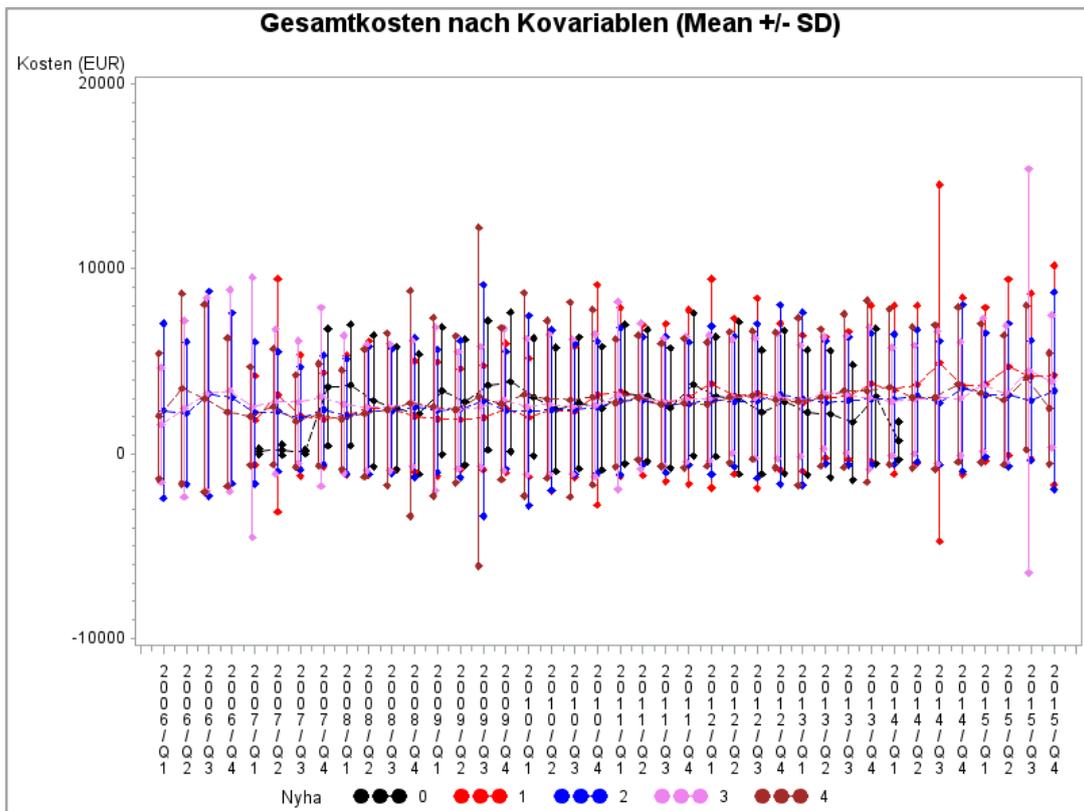


Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen (Fortsetzung)

Bei Betrachtung der Kosten über die Zeit, aufgeteilt nach den für die Modellierung in Frage kommenden Einflussvariablen, zeigt sich, dass, anders

als bei der Betrachtung der Überlebenszeit, keine Variable als direkt unterschiedlich auffällt (Abbildung 10: Kosten pro Quartal nach Kovariablen).

In Tabelle 27: Durchschnittliche Gesamtkosten der Therapie pro Jahr sind die *summary statistics* der durchschnittlichen Kosten pro Jahr der Dialysetherapie dargestellt.

N	Mean	Std.	Minimum	Median	Maximum
382	91.358,29	342.991,65	11.713,57	60.632,03	6.698.753,79

Tabelle 27: Durchschnittliche Gesamtkosten der Therapie pro Jahr in EUR

Im Durchschnitt kostet ein Dialysepatient pro Jahr 91.358,29 EUR, allerdings zeigt sich, dass die Werte sehr stark schwanken. Es zeigt sich ebenfalls, dass eine schiefe Verteilung vorliegt. Auffällig ist, dass es ein Maximum gibt, welches Kosten von über 6 Mio. Euro pro Jahr suggeriert. Bei genauer Betrachtung handelt es sich hierbei um einen Patienten, der nur 5 Tage dialysiert wurde aber in dieser Zeit Kosten von 11.000 EUR verursacht hat. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um eine Akutdialyse aus einem anderen Grund als chronisches Nierenversagen (z.B. Vergiftung). Daher wird diese Betrachtung noch einmal wiederholt, allerdings nur für Patienten, die mindestens ein ganzes Quartal dialysiert wurden (Tabelle 28: Durchschnittliche Gesamtkosten der Therapie pro Jahr in EUR (Patienten die mind. 1 Quartal behandelt wurden)).

N	Mean	Std.	Minimum	Median	Maximum
334	62.733,00	24.058,71	11.7135,72	58.476,81	161.471,77

Tabelle 28: Durchschnittliche Gesamtkosten der Therapie pro Jahr in EUR (Patienten die mind. 1 Quartal behandelt wurden)

Insgesamt erscheinen diese Werte deutlich realistischer mit mittleren Kosten von 62.733 Euro und einem Maximum von nur noch 161.472 Euro. Median und Mittelwert unterscheiden sich immer noch voneinander, wenn auch weniger extrem. Die Verteilung erscheint jedoch weiterhin schief.

Auch wenn es den Verlust von Informationen von 48 Patienten bedeutet, erscheint es sinnvoll die weiteren Analysen mit diesem reduzierten Datensatz durchzuführen, da dieser die Kosten einer Population mit chronischer Niereninsuffizienz besser repräsentiert als der komplette Datensatz. Behandlungskosten haben die Eigenschaft, dass sie nicht negativ sein können und meistens neigen sie dazu eine rechtsschiefe Verteilung zu haben, also mehr Wahrscheinlichkeitsmasse in den Werten, die kleiner als das Mittel sind.

Dies kommt daher, dass Patienten, deren Behandlung stark verteuert ist, seltener auftreten, als Patienten deren Behandlung eher günstiger ist. Daher wird für Kosten in der Regel eine Gammaverteilung unterstellt, welche diese Eigenschaften adäquat abbildet. Abbildung 11: Histogramm der Gesamtkosten mit angepasster Gammaverteilung zeigt, dass für die Gesamtkosten der Therapie diese Annahme ebenfalls zutrifft und für die Modellierung dann eine Gamma Regression gewählt werden muss, um dies zu berücksichtigen.

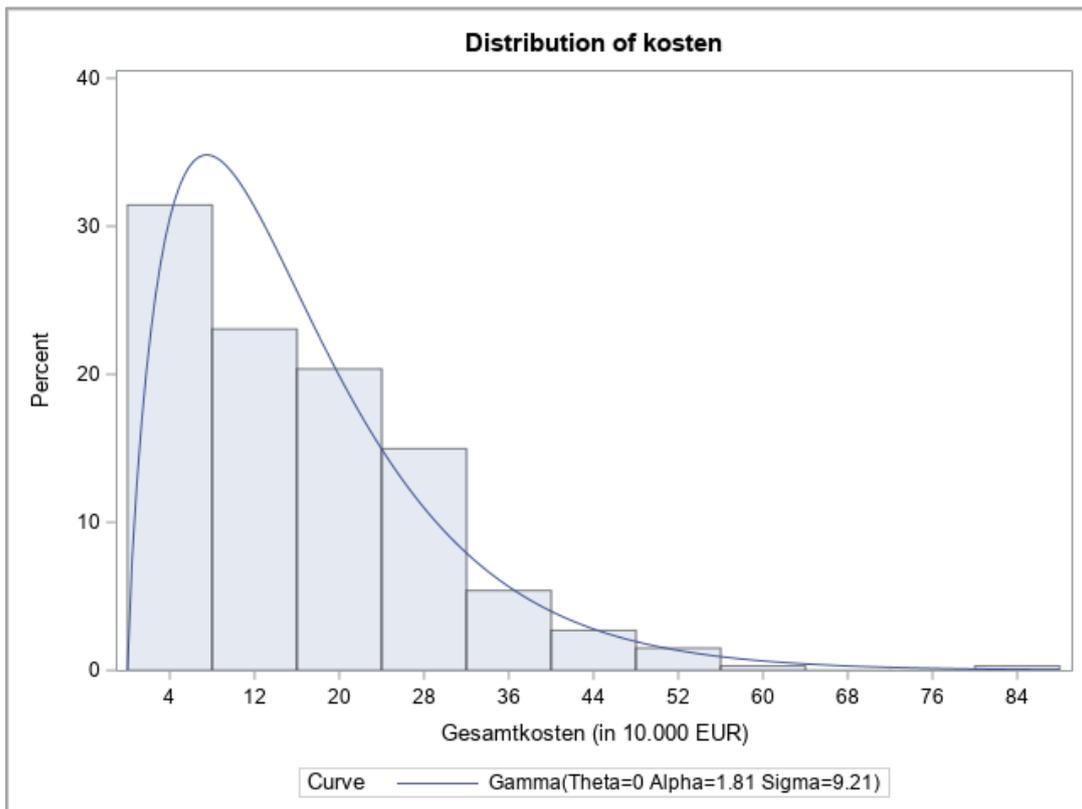


Abbildung 11: Histogramm der Gesamtkosten mit angepasster Gammaverteilung

5.4.2 Analyseplanung und Modellannahmen

Für eine inzidenzbasierte Analyse der Krankheitskosten müssten die kompletten Kostendaten der Population vom Beginn der regelmäßigen Dialysetherapie bis zum Tod vorliegen. In der Realität kann dieser strikte Ansatz für chronische Krankheiten in der Regel nicht verfolgt werden, da bei langen Beobachtungsdauern immer mit zensierten Daten (z.B. durch Wegzug) zu rechnen ist. Aber selbst ein modifizierter Ansatz der Analyse aller Daten vom Beginn bis zum Tod oder einer Zensierung ist im vorliegenden Fall nicht möglich, da

- zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des *Survival Follow-Up*, waren noch 11 Patienten unter Beobachtung (2,9%). Dieser Anteil könnte als gering genug angesehen werden, um zu postulieren, dass er die Gesamtanalyse der Kosten nicht gravierend beeinflussen wird. Allerdings liegen für den Zeitraum vom 1.1.2016 bis zum Ende des *Survival Follow-Up* keine detaillierten Kostendaten mehr vor. Es wurden also über einen Zeitraum von über 6 Jahren keine detaillierten Kosten mehr erhoben. Dieser Zeitraum ist deutlich zu hoch, um ihn in einer Analyse zu ignorieren.
- die kompletten Kosten, also die Kosten der Dialyse sowie weitere Kosten für andere Behandlungen nur bis zum 31.12.2015 erhoben wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren von 382 Patienten noch 120 unter Beobachtung (31,4%). Dies ist ein zu hoher Anteil, um ihn in der Analyse zu ignorieren.

Zunächst einmal müssen die Restlebensdauern der Patienten geschätzt werden, die zum Stichtag im März 2022 noch am Leben und in Behandlung waren. Die 11 Patienten, die zum Stichtag im März 2022 weder verstorben, noch zensiert waren, sind in den vorhandenen Daten auch diejenigen, die insgesamt am längsten in Behandlung sind. Alle 11 Patienten befinden sich unter den 19 Patienten mit der längsten Behandlungsdauer, vier der noch lebenden Patienten stellen sogar die insgesamt am längsten behandelten Patienten. Daher kann die erwartete Restlebensdauer der 11 noch lebenden Patienten nicht aus den vorhandenen Daten geschätzt werden. Für Deutschland existieren jedoch keine aktuellen Daten über Patienten in Dialysebehandlung, so dass auf andere Quellen ausgewichen werden muss.

	2019		2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Unter 45 Jahren	10,2	11,1	8,9	9,4
45-49 Jahre	9,1	9,6	7,7	8,2
50-54 Jahre	7,8	8,1	6,8	7,0
55-59 Jahre	6,8	6,9	5,9	6,0
60-64 Jahre	5,9	5,8	5,1	5,0
65-69 Jahre	5,0	4,8	4,4	4,2
70-74 Jahre	4,2	4,1	3,7	3,6
75-79 Jahre	3,7	3,5	3,3	3,0
80-84 Jahre	3,2	2,9	2,8	2,6
85 Jahre und älter	2,6	2,4	2,4	2,1

Tabelle 29: Erwartete Restlebensdauer aufgeteilt nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2019 und 2020 (Quelle: USRDS Jahresbericht 2022⁷⁹, Tabelle 6.1)

Das USRDS veröffentlicht in seinem Jahresbericht auch Daten zur erwarteten Restlebensdauer von Dialysepatienten. Im Bericht von 2022 sind in Kapitel 6 die in Tabelle 29. Erwartete Restlebensdauer aufgeteilt nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2019 und 2020 angegebenen erwarteten Überlebenszeiten zu finden, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht⁷⁹. Es ist zu bedenken, dass es sich hierbei um US-Daten handelt, die nur bedingt auf die deutsche Population übertragbar sind. Weiterhin enthält diese Tabelle die prävalenzbasierte Restlebensdauer, berücksichtigt also nur die Faktoren Alter und Geschlecht für die Berechnung, nicht jedoch den Beginn der Therapie, bzw. die Dauer unter Dialyse. Gerade für Langzeitüberlebende wird das allgemeine Populationsmittel die zu erwartende Restlebensdauer jedoch unterschätzen, da bei diesem sehr selektierten Kollektiv ein *long-survivor Effekt* zu erwarten ist, also diese Patienten eher länger als der Durchschnitt überleben werden. Darüber hinaus enthalten die Daten für das Jahr 2020 bereits das erste Jahr der COVID-19 Pandemie und weisen somit einen starken Rückgang der Restlebensdauer auf, da die USA gerade im ersten Jahr der Pandemie allgemein eine hohe COVID-19 bedingte Sterblichkeit zu verzeichnen hatten und Dialysepatienten zu einer besonders vulnerablen Population gehören, also von COVID-19 noch einmal stärker betroffen sind als die allgemeine Bevölkerung. Da die 11 Patienten in den vorliegenden Daten im März 2022, also bei Vorhandensein eines Impfstoffs und im Übergang der Pandemie in eine Endemie, noch lebten, erscheinen die durch COVID-19 verzerrten Daten des Jahres 2020 kein geeigneter Schätzer zu sein. Daher werden die Daten des Jahres 2019 als Schätzer für die zu erwartende Restlebensdauer genommen.

Für eine inzidenzbasierte Analyse fehlen in dem vorhandenen Datensatz zu viel Informationen über die Kosten der 120 Patienten, die zum 31.12.2015 noch unter Beobachtung standen.

Es wäre denkbar, die fehlenden Daten in einer geeigneten Form zu schätzen, um dann mit den geschätzten Kosten seit 1.1.2016 eine inzidenzbasierte Analyse durchzuführen. Allerdings stellt sich hierbei die Frage, wie die fehlenden Kosteninformationen geschätzt werden können.

- Es wäre möglich, für jeden der 120 Patienten die bis zum 31.12.2015 angefallenen mittleren Kosten pro Jahr bis zum Tod oder einer Zensierung fortzuschreiben. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in den Gesamtkosten auch zufällig anfallende Kosten, wie z.B.

⁷⁹ United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022

Krankenhausaufenthalte aus Gründen, die nichts mit der CKD zu tun haben, enthalten sind. Wenn nun ein Patient solche zufälligen Kosten im Zeitraum bis 31.12.2015 verursacht hat, so würde das Fortschreiben der individuellen, mittleren Kosten unterstellen, dass in der Zukunft dieser Patient erneut zufällige Mehrkosten verursachen würde. Diese Annahme erscheint nicht realistisch und würde zu stark verzerrten Schätzungen der zukünftigen Kosten führen.

- Es wäre auch denkbar nur die Kosten für die Dialyse fortzuschreiben, da diese die Gesamtkosten gemäß der Analyse in 5.4.1 dominieren. Allerdings werden in dieser Form der Kostenfortschreibung nicht nur die anderen Kosten -auch wenn sie nur einen geringen Anteil der Gesamtkosten ausmachen- ignoriert, sondern diese Fortschreibung bringt keinen Informationsgewinn, da die Dialysekosten wie in 5.4.1 erwähnt per Pauschale vergütet werden. Folglich können die reinen Dialysekosten deterministisch durch Multiplikation der Dialysepauschale mit der Zeit errechnet werden.
- Die Schätzung der Kosten kann auch durch Modellierung erfolgen. Hierbei werden die vorhandenen Daten in einem geeigneten GLM modelliert und dann für die Patienten, die am 31.12.2015 noch unter Beobachtung standen, basierend auf den individuellen Covariablen die restlichen Kosten bis zum Tod oder Zensierung modellbasiert geschätzt. Für diese Art der Kostenschätzung wird ein gut angepasstes Modell benötigt, welches möglichst wenig Restvariation aufweist, da die Kosten anhand der Covariablen und der vom Modell errechneten Faktoren für diese geschätzt werden.

Für die Schätzung der Kosten ab 2016 erscheint es im der vorliegenden Analyse sinnvoll, basierend auf den Ergebnissen einer Modellierung die Kosten für die betroffenen Patienten wie folgt zu schätzen:

- Basierend auf dem letzten bekannten Dialyseverfahren werden die Dialysekosten gemäß der aktuellen Dialysepauschale geschätzt. Diese beträgt⁸⁰:
 - 485,80 EUR pro Woche für Hämodialyse
 - 505,40 EUR pro Woche für Peritonealdialyse

⁸⁰ Kassenärztliche Bundesvereinigung, Leistungsbezogene Kostenpauschalen für Sach- und Dienstleistungen bei Behandlung mit renalen Ersatzverfahren und extrakorporalen Blutreinigungsverfahren, EBM Katalog Kapitel 40.14, Onlineversion (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>), zuletzt abgerufen am 28.12.2022

- 168,50 EUR pro Dialyse bei intermittierender Peritonealdialyse bis zu zwei Dialysen pro Woche. Ab drei Dialysen pro Woche gilt die Pauschale für PD
 - 10,00 EUR Zuschlag für die Altersgruppe 60-69 Jahre bei HD oder PD
 - 3,30 EUR Zuschlag für die Altersgruppe 60-69 Jahre bei IPD
 - 20,00 EUR Zuschlag für die Altersgruppe 70-79 Jahre bei HD oder PD
 - 6,70 EUR Zuschlag für die Altersgruppe 70-79 Jahre bei IPD
 - 30,00 EUR Zuschlag für die Altersgruppe ab 80 Jahre bei HD oder PD
 - 10,00 EUR Zuschlag für die Altersgruppe ab 80 Jahre bei IPD
- Die Zuschläge für eine Infektionsdialyse können in dieser Schätzung nicht berücksichtigt werden, da die Information, ob es sich um eine Infektionsdialyse handelt, oder nicht, nicht prognostiziert werden kann.
- Falls ein Patient bis 2015 Fahrtkosten zur Dialyse hatte, werden die mittleren Kosten pro Quartal für diesen Patienten fortgeschrieben. Falls keine Fahrtkosten bis 2015 angefallen sind, werden auch für den Zeitraum ab 2016 keine Fahrtkosten angenommen.
 - Die geschätzten Kosten über die reine Dialysebehandlung hinaus werden aufgrund des Modells der Restkosten geschätzt.
 - Nur für Patienten, die mindestens 7 Tage *Follow-Up* haben, wird die Schätzung durchgeführt, da die Dialysepauschale pro Woche berechnet wird.

Es wird also zunächst eine Modellierung der Kosten bis einschließlich 2015 durchgeführt. Die Ergebnisse werden dann verwendet, um die Kosten ab 2016 zu imputieren. Der so vervollständigte Datensatz wird dann als Grundlage der inzidenzbasierten Analyse verwendet.

In der inzidenzbasierten Analyse werden zwei Arten, die Kosten zu betrachten, verfolgt. Zum einen werden die Gesamtkosten, die ein Patient während der gesamten Therapie erzeugt, als abhängige Variable betrachtet und modelliert. In diesem Fall ist die Dauer der Therapie ein entscheidender Faktor, der in der Modellierung als erklärende Variable berücksichtigt werden muss. Da bei den hohen Gesamtkosten zu erwarten ist, dass die Beta-Schätzer sehr klein werden, wurde als Einheit für die Gesamtkosten nicht EUR gewählt, sondern 10.000 EUR. Aus dem gleichen Grund wurde die Zeit unter Beobachtung von Tagen in Jahre umgerechnet.

Zum anderen werden die Kosten, die während der Therapie pro Quartal anfallen analysiert. Dabei ist dann zu berücksichtigen, dass die relativen Quartale der Patienten aus unterschiedlichen Zeiten stammen und da in den vorliegenden Daten die echten Kosten zum jeweiligen Zeitpunkt vorhanden sind, müssen für die Analyse der Quartale unter Therapie die Kosten inflationsbereinigt werden. Das statistische Bundesamt hat zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit die Inflationsraten bis einschließlich zum Jahr 2022 veröffentlicht⁸¹. Diese werden in der Analyse verwendet, um alle Kosten inflationsbereinigt auf das Jahr 2006, dem Beginn der Datenerhebung, zu normieren. Für die Zeit nach 2022, wird hierbei pauschal eine Inflation von 3% pro Jahr angenommen.

Bei der Analyse der Kosten pro Quartal gab es technische Grenzen der Analysesoftware SAS. Die für eine Gammaregression zur Verfügung stehenden Prozeduren können entweder die Variablenauswahl unterstützen oder mehrfache Beobachtungen pro Patienten berücksichtigen, jedoch nicht Beides. Für die quartalsweise Analyse der Daten in dieser Analyse wird aber Beides benötigt. Daher wurde ein Macro geschrieben, welches für die Prozedur GENMOD eine Variablenselektion durchführt. Aus Laufzeitgründen wurde allerdings nur die Vorwärtsauswahl implementiert, da die bisherigen Ergebnisse nahelegen, dass nur wenige Variablen als mögliche Einflussfaktoren identifiziert werden und somit die Vorwärtsauswahl das effizientere Verfahren darstellt.

5.4.3 Modellierung der Kosten bis 2015

Die Modellierung per Vorwärts- und Rückwärtsselektion ergab das gleiche Ergebnis: Als möglicher Einflussfaktor für Kosten der Dialysebehandlung wurde ausschließlich die Dauer der Behandlung in Jahren identifiziert. Die anderen Variablen wurden nicht in das Modell aufgenommen (siehe Output der Programme im Anhang auf DVD). Für die Kosten pro Jahr der Therapie ergab sich ein Betaschätzer von 0,267611 (95% Konfidenzintervall 0,24769 bis 0,28753, p-Wert <0,0001). Rücktransformiert auf die originale Einheit bedeutet dies, pro Jahr unter Behandlung eine Erhöhung der Kosten um 13.068,39 EUR (95% Konfidenzintervall 12.810,63 bis 13.331,31). Dieses Ergebnis entspricht grundsätzlich den Erwartungen nach der inhaltlichen Betrachtung der Kostenerstattung, als auch gemäß der deskriptiven Analyse. Hinzu kommt ein *Intercept* von 1,755185 (95% Konfidenzintervall 1,67729 bis 1,83308, p-Wert

⁸¹ Verbraucherpreisindex: Deutschland, Jahre (Tabelle 61111-0001), Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023

<0,0001), der Rücktransformiert einem fixen Kostenblock von 57.845,18 EUR entspricht. Inhaltlich bedeutet dies, dass gemäß der Modellierung jeder Dialysepatient, der mindestens über ein Quartal in Behandlung ist, im Mittel Fixkosten von 57.845,18 EUR hat und zusätzlich pro Jahr an der Dialyse 13.068,39 EUR hinzukommen, unabhängig von weiteren Faktoren.

Das ausgewählte Modell hat ein AIC von 2054,26, was niedriger als das AIC des Nullmodells ist (2493,41). Somit ergibt sich ein Pseudo-R² für das Modell von 0.18, was bedeutet, dass dieses Modell nur einen geringen Teil der Variation erklären kann.

Wie in der deskriptiven Analyse gesehen wurde, machen die Kosten der Dialyse und die Fahrtkosten zur Dialyse fast zwei Drittel der Gesamtkosten aus. Daher könnte es sein, dass diese Kosten auch die Modellschätzung dominieren und so die restlichen Kostenblöcke marginalisiert werden. Daher wird als Sensitivitätsanalyse die Modellierung wiederholt, nur mit den Restkosten, ohne Dialyse und Fahrt zur Dialyse, als abhängige Variable. Bei dieser Modellierung ergab sich ein nur leicht verändertes Bild (Tabelle 30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse).

Parameter	Beta Schätzer	Standard Error	95% Konfidenzintervall		p-Wert
Intercept	1,128524	0,061868	1,00727	1,24978	<0,0001
Sex: Frau vs. Mann	-0,146215	0,066299	-0,27616	-0,01627	0,0274
Therapiedauer (Kosten pro Jahr)	0,214538	0,013988	0,18712	0,24196	<0,0001

Tabelle 30: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

Zusätzlich zu der Variable „Dauer unter Therapie“ wurde noch die Variable Geschlecht als möglicher Einflussfaktor erkannt, wobei Frauen höhere Kosten haben als Männer.

Das AIC des Modells für die Restkosten ist mit 1676,67 niedriger als das des Modells mit den Gesamtkosten. Allerdings hat das Modell mit den Restkosten insgesamt weniger Variabilität, was sich auch am AIC des passenden Nullmodells zeigt (1892,54). Somit ergibt sich für das Modell mit den Restkosten ein Pseudo-R² von 0,114, was bedeutet, dass auch dieses Modell nur einen geringen Teil der Restkosten erklärt.

Es gibt somit Hinweise darauf, dass es Einflussfaktoren gibt, die nur die Restkosten beeinflussen, diese in der Gesamtbetrachtung aber von den Dialysekosten dominiert werden. Deshalb werden in der Gesamtmodellierung

diese Einflussfaktoren nicht erkannt. Andererseits ist das Pseudo-R² des Modells der Restkosten noch einmal geringer als das des Gesamtmodells. Somit erklären die gefundenen Variablen von den Restkosten einen nur sehr geringen Teil der Variation. Daher ist der Einfluss dieser Variablen sogar im Restmodell eher gering und es ist durchaus zu diskutieren, ob diese Variablen nun als mögliche Einflussfaktoren für die Kosten zu werten sind, oder nicht.

5.4.4 Inzidenzbasierte Kostenschätzung

Inzidenzbasierte Kostenschätzung – deskriptiv

Die Gesamtkosten über den Therapieverlauf liegen im Mittel bei knapp über 200.000 EUR (Tabelle 31: Deskriptive Statistiken für die Kosten (€) über die gesamte Therapiedauer nach Imputation). Allerdings liegt der Median bei nur rund 124.000 EUR und die Standardabweichung bei 243.000 EUR, was für eine nicht-symmetrische Verteilung und hohe Schwankungen zwischen den Patienten spricht. Für die Aufteilung der Kosten in reine Kosten der Dialyse und in andere Kosten, ergibt sich ein ähnliches Bild. Es ist allerdings festzustellen, dass durch die Imputation der Mittelwert der Kosten mehr als verdoppelt wurde. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die vorliegenden Daten große Lücken aufweisen und folglich stark von der Imputation dieser Lücken abhängen und somit die Ergebnisse der inzidenzbasierten Analyse nur mit Vorsicht zu interpretieren sind.

	Gesamtkosten	Dialysekosten	Andere Kosten
N	382	382	382
Mean	202.085,84	107.934,29	94.151,55
Std.	243.614,76	116.080,29	136.090,45
Minimum	2.980,28	726,02	1.152,85
Median	124.044,00	72.248,30	45.020,68
Maximum	1.764.611,38	668.826,91	1.201.953,77

Tabelle 31: Deskriptive Statistiken für die Kosten (€) über die gesamte Therapiedauer nach Imputation

Für Patienten, die für mindestens ein volles Quartal unter Therapie standen, verändern sich die Werte nur minimal (Tabelle 32: Deskriptive Statistiken für die Kosten (€) über die gesamte Therapie für Patienten die mindestens ein Quartal in Therapie waren).

Bei den Kosten pro Quartal, zeigt sich, dass diese bis 7 Jahre eher zufälligen Schwankungen zu unterliegen scheinen und danach ansteigen. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits ca. 80% der Patienten verstorben oder zensiert sind, also die verbleibende Stichprobe nicht mehr

sehr groß ist. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die untersuchte Population generell älter ist und die nach 7 Jahren noch in Therapie befindlichen Patienten seither noch älter geworden sind. Generell steigen die Gesundheitskosten mit zunehmendem Lebensalter⁸².

	Gesamtkosten	Dialysekosten	Andere Kosten
N	334	334	334
Mean	225.102,01	121.604,85	103.497,16
Std.	247.476,32	116.849,76	139.287,18
Minimum	12.632,40	829,70	2.371,12
Median	143.035,20	85.654,90	56.701,60
Maximum	1.764.611,40	668.826,90	1.201.953,77

Tabelle 32: Deskriptive Statistiken für die Kosten (€) über die gesamte Therapie für Patienten die mindestens ein Quartal in Therapie waren

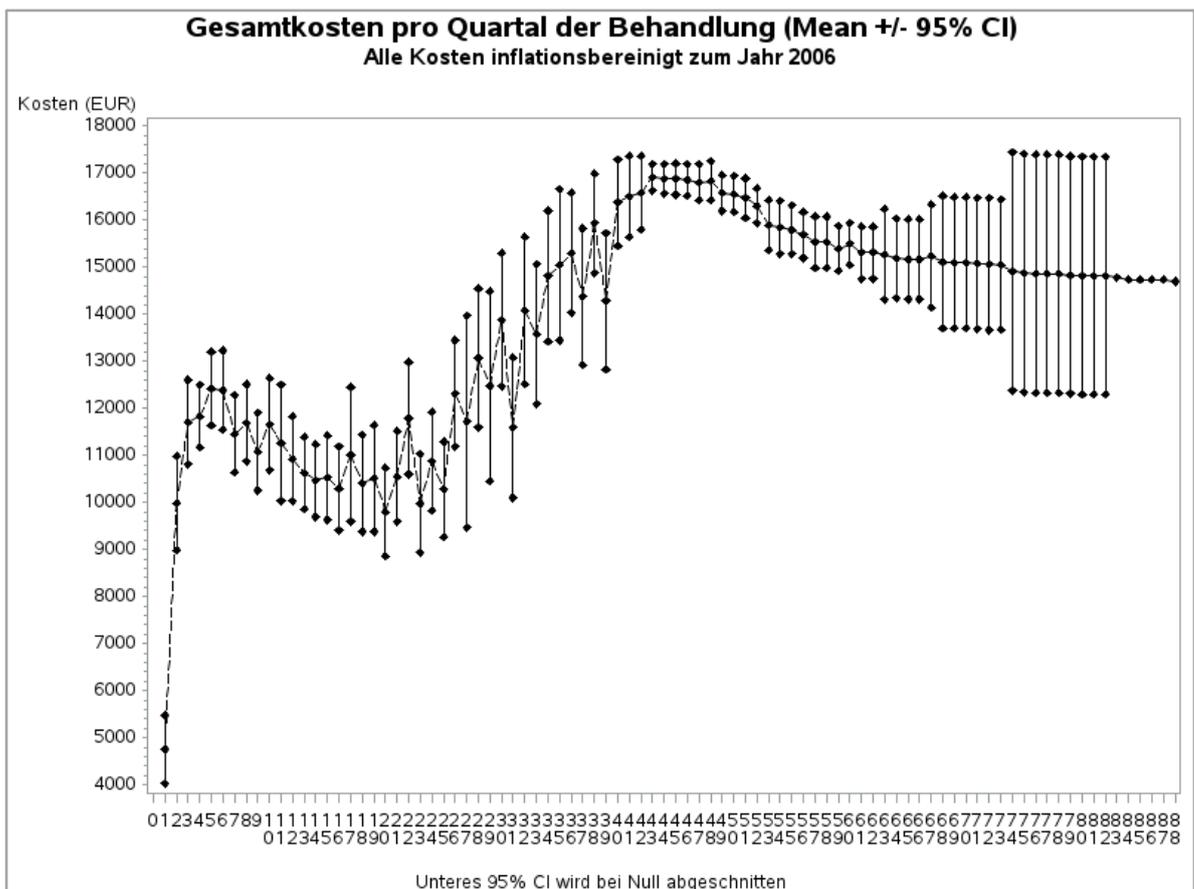


Abbildung 12: Gesamtkosten (€) pro Quartal nach Imputation

⁸² Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Kapitel 5.3.2: Krankheitskosten nach Alter und Geschlecht, online Fassung https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=10913, abgerufen am 28.8.2023

Es ist also zu hinterfragen, ob es sich bei dem beobachteten Anstieg der Therapiekosten, um ein Phänomen dieser Population bzw. einer Dialysepopulation handelt, oder ob dies nur den generellen Trend der allgemeinen Bevölkerung widerspiegelt.

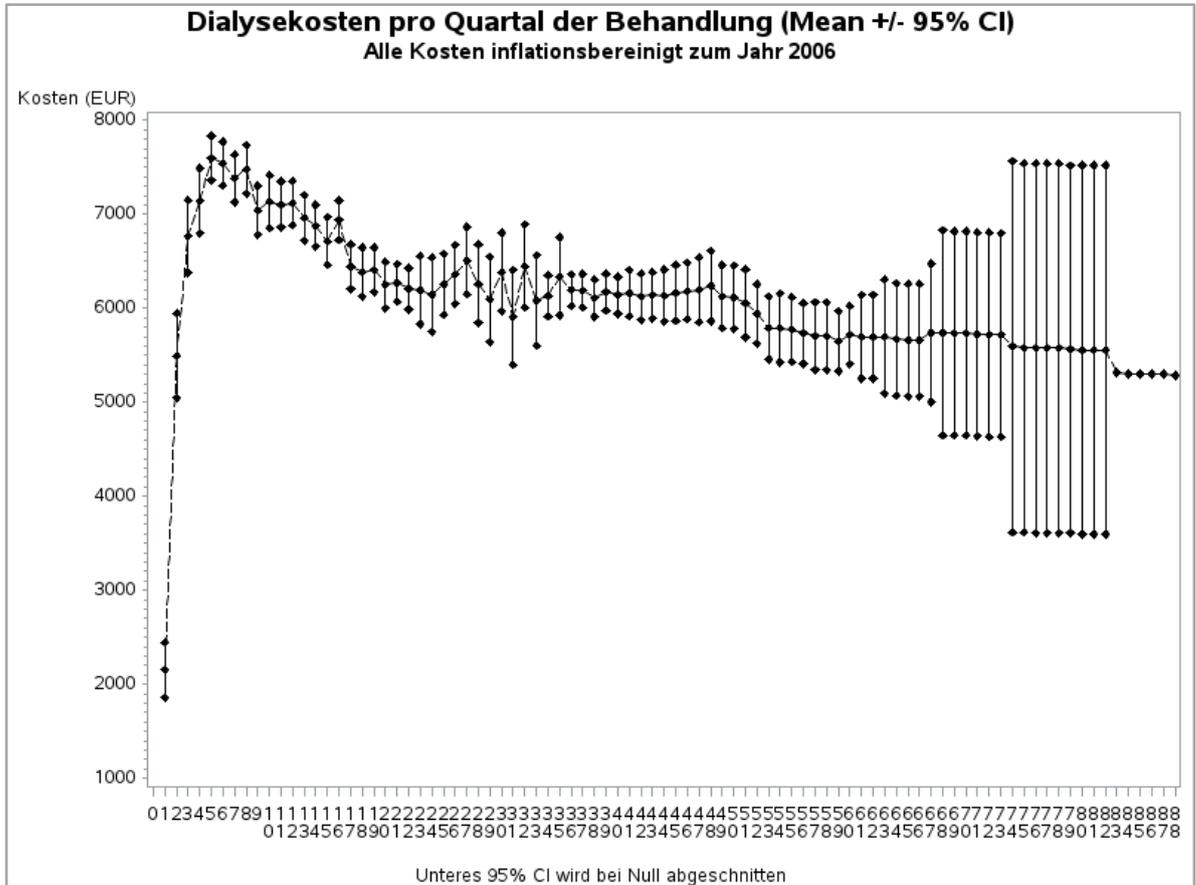


Abbildung 13: Dialysekosten (€) pro Quartal nach Imputation

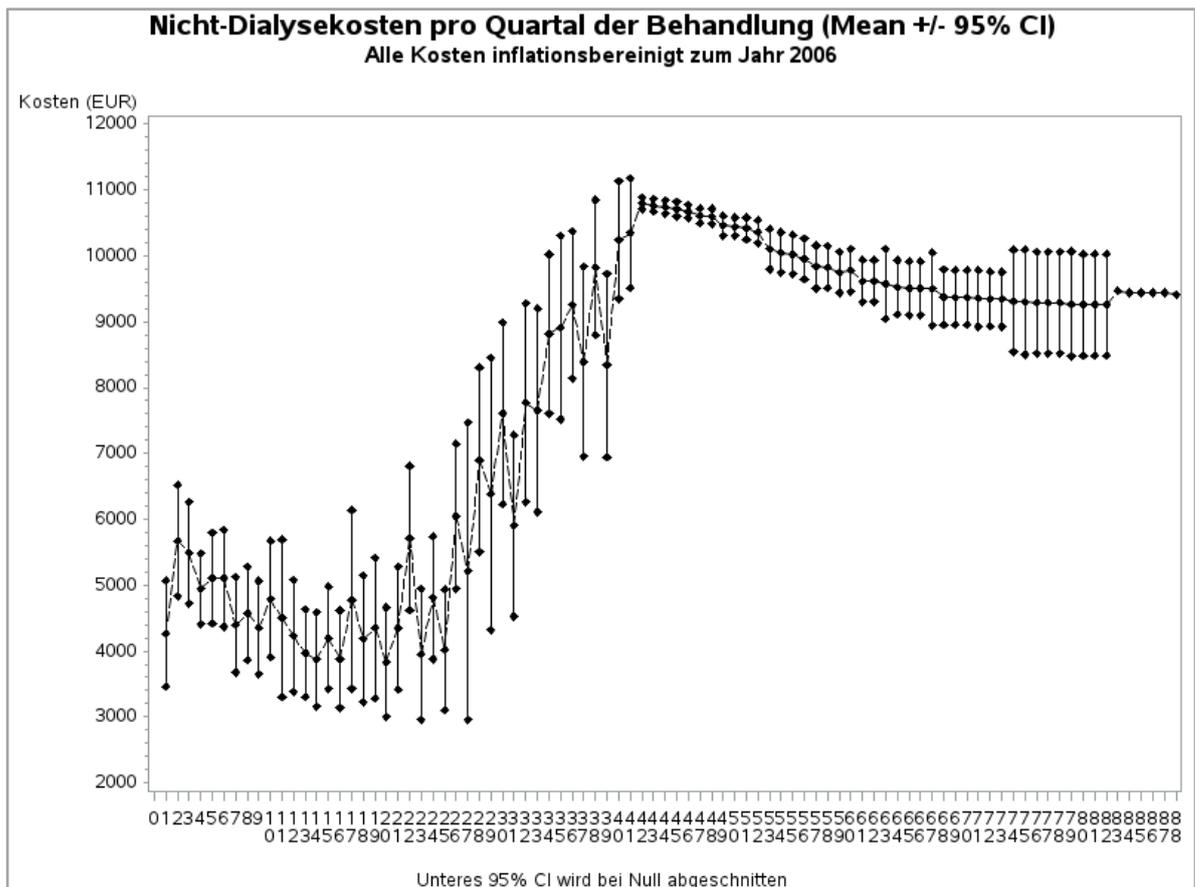


Abbildung 14: Andere Kosten (€) pro Quartal nach Imputation

Bei Betrachtung der Kosten pro Quartal nach Dialysekosten und anderen Kosten (Abbildung 13: Dialysekosten (€) pro Quartal nach Imputation und Abbildung 14: Andere Kosten (€) pro Quartal nach Imputation) zeigt sich, dass die Dialysekosten inflationsbereinigt über die Zeit sinken, wohingegen die anderen Kosten über die Zeit ansteigen und primär ursächlich für den beobachteten Anstieg in den Gesamtkosten verantwortlich zu sein scheinen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich bei dem Anstieg der Therapiekosten eher um den allgemeinen Trend höherer Krankheitskosten mit steigendem Lebensalter zu handeln scheint als um einen Anstieg, der mit der Dialysetherapie in Zusammenhang steht. In allen Darstellungen ist der Effekt der Schätzung der Restlebenszeit ab dem 43. Quartal für die 11 zum Analysezeitpunkt noch in Behandlung befindlichen Patienten klar erkennbar.

Auf der beiliegenden DVD sind auch die Analysen nach Kovariablen, sowohl für die Gesamtkosten als auch die Kosten pro Quartal, verfügbar.

Inzidenzbasierte Kostenschätzung - Modellierung

Bei der Modellierung der Kosten über die Gesamtdauer der Therapie ergab sich ein heterogenes Bild (Tabelle 33: Ausgewählte Variablen bei Modellierung der Gesamtkosten mit allen Patienten).

Modellierungsverfahren	Ausgewählte Kovariablen
Gesamtkosten, Vorwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, Malignom vorhanden, Diabetes als Begleiterkrankung
Gesamtkosten, Rückwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, Alter, ursächliche Erkrankung
Dialysekosten, Vorwärtsselektion	Therapiedauer
Dialysekosten, Rückwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, ursächliche Erkrankung
Andere Kosten, Vorwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, Alter
Andere Kosten, Rückwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, Alter

Tabelle 33: Ausgewählte Variablen bei Modellierung der Gesamtkosten mit allen Patienten

Lediglich die Modellierung der anderen Kosten ergab ein gleiches Ergebnis für die Vorwärts-, wie die Rückwärtsauswahl. Bei der Modellierung der anderen Dialyse-, als auch der Gesamtkosten, kamen die Vorwärts- und die Rückwärtsselektion zu jeweils unterschiedlichen Modellen. Eine Modellierung, die vom verwendeten Selektionsverfahren abhängt, ist jedoch immer kritisch zu sehen und ein Indiz dafür, dass die vorhandenen Variablen die Daten nicht gut beschreiben.

Von den ausgewählten Variablen zeigt sich erwartungsgemäß, dass die Therapiedauer in jedem Modell ausgewählt wurde. Die NYHA-Klasse wurde außer bei der Vorwärtsselektion der Dialysekosten ebenfalls in allen Modellen als möglicher Einflussfaktor identifiziert.

Wenn nur die Patienten in der Modellierung berücksichtigt werden, die mindestens ein ganzes Quartal behandelt wurden, ist das Ergebnis deutlich besser und Vorwärts- und Rückwärtsselektion kommen zu identischen Ergebnissen (Tabelle 34: Ausgewählte Kovariablen bei der Modellierung der Kosten (€) für Patienten, die mindestens ein Quartal behandelt wurden).

Modellierungsverfahren	Ausgewählte Kovariablen
Gesamtkosten, Vorwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA
Gesamtkosten, Rückwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA
Dialysekosten, Vorwärtsselektion	Therapiedauer
Dialysekosten, Rückwärtsselektion	Therapiedauer
Andere Kosten, Vorwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, Geschlecht
Andere Kosten, Rückwärtsselektion	Therapiedauer, NYHA, Geschlecht

Tabelle 34: Ausgewählte Kovariablen bei der Modellierung der Kosten (€) für Patienten, die mindestens ein Quartal behandelt wurden

Es zeigt sich, dass die Dialysekosten nur von der Therapiedauer abhängen, was aufgrund des deutschen Vergütungssystems auch zu erwarten ist. Die Restkosten werden zusätzlich noch von der NYHA-Klasse und dem Geschlecht beeinflusst, wobei der Effekt der NYHA-Klasse stark genug ist, um auch in den Gesamtkosten als möglicher Einflussfaktor erkannt zu werden. Die Schätzer für das identifizierte Modell der Gesamtkosten ist in Tabelle 35: Ergebnis der Gammaregression für die Gesamtkosten für Patienten die mindestens ein Quartal unter Therapie standen aufgeführt. Die anderen Modelle können dem SAS Output auf der beiliegenden DVD entnommen werden.

Parameter	Beta Schätzer	Standard Error	95% Wald Konfidenzintervall		p-Wert
Intercept	2,125455	0,141502	1,84812	2,40279	<0,0001
NYHA I vs. II	-0,136089	0,132307	-0,39541	0,12323	0,3037
NYHA I vs. III	-0,286783	0,134356	-0,55012	-0,02345	0,0328
NYHA I vs. IV	-0,345610	0,146443	-0,63263	-0,05859	0,0183
Therapiedauer (pro zus. Jahr)	0,288028	0,013572	0,26143	0,31463	<0,0001

Tabelle 35: Ergebnis der Gammaregression für die Gesamtkosten für Patienten die mindestens ein Quartal unter Therapie standen

Rücktransformiert auf die originale Einheit von 10.000 EUR bedeutet dies, dass ein Dialysepatient erwartete Grundkosten (*Intercept*) von 83.767 EUR verursacht (95% KI: 63.479 – 110.540) und pro Jahr der Therapie diese um 13.338 EUR steigen (95% KI: 12.988 – 13.698). Bei der NYHA-Klasse verursachen Patienten mit höherer NYHA-Klasse niedrigere Kosten als solche mit niedriger NYHA-Klasse, wahrscheinlich weil Patienten mit schwererer Herzerkrankung kürzer Leben. Der Unterschied zwischen NYHA-Klasse I und II ist hierbei allerdings nicht signifikant. Das identifizierte Modell hat ein AIC von 2361,72, was verglichen mit dem Nullmodell (2721,72) geringer ist und somit ein Pseudo-R² von 0,1322 aufweist. Dies zeigt, dass zwar ein Teil der Kosten durch das Modell erklärt werden, aber ein großer Teil nicht durch das Modell erfasst ist.

Die Ergebnisse der quartalsweisen Analyse ergaben bei Berücksichtigung aller Patienten für die Gesamtkosten, dass keine Variable als möglicher Einflussfaktor identifiziert wurde, für die Dialysekosten wurde nur Alter als möglicher Einflussfaktor identifiziert und für die anderen Kosten wurde erneut

kein möglicher Einflussfaktor identifiziert. Für Patienten, die mindestens ein Quartal unter Therapie standen, ergab sich das gleiche Bild. Nur für die Dialysekosten wurde Alter als möglicher Einflussfaktor identifiziert, für alle anderen Kostenanalysen wurden keine möglichen Einflussfaktoren ausgewählt. Dieses Ergebnis ist durch die Berechnung der Fallpauschale nachvollziehbar, denn eine höhere Altersklasse führt zu einer höheren Fallpauschale.

5.4.5 Zusammenfassung

Die inzidenzbasierte Analyse der Kosten ergab für die Gesamtkosten über die Dauer der Therapie, dass die Therapiedauer und die NYHA-Klasse mögliche Einflussfaktoren sind. Bei den anderen Kosten wurde auch noch das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor identifiziert, aber da dieser Effekt in der Analyse der Gesamtkosten, im Gegensatz zur NYHA-Klasse, nicht mehr vorhanden war, ist es fraglich, ob Geschlecht wirklich ein Einflussfaktor ist, oder nicht.

Die quartalsweise Betrachtung der Kosten hat nur bei den Dialysekosten das Alter als möglichen Einflussfaktor identifiziert, was aufgrund der Zusammensetzung der Fallpauschale zu erwarten war. Darüber hinaus wurden bei der Modellierung keine möglichen Einflussfaktoren erkannt, was darauf hindeutet, dass es keinen systematischen Effekt in den Quartalskosten gibt. Insgesamt sind die Ergebnisse aber mit großer Vorsicht zu betrachten, da dieser Analyse eine mehrfache Imputation, sowohl der Restlebensdauer der 11 Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, als auch der Kosten ab 2016, zugrunde liegt und somit ein Großteil der Kosten nur geschätzt ist. In zukünftigen Analysen wäre es gut, wenn auf einen kompletten Kostendatensatz zurückgegriffen werden könnte, in dem keine, oder nur sehr wenige, Daten imputiert werden.

6. Limitationen

Die Analysen dieser Arbeit unterliegen einer Reihe an Limitationen:

- Je nach Sichtweise haben die Analyseergebnisse unterschiedliche Bedeutungen. Für die betroffenen Region stellen diese Daten eine Vollerhebung dar und bilden somit die exakte Situation vor Ort ab. Inwieweit diese Daten auf eine größere Region oder sogar ganz Deutschland übertragen werden können, ist jedoch nicht klar. Für diese Sichtweise können die Analyseergebnisse ausschließlich explorativ interpretiert werden.
- Die meisten Daten wurden aus den laufenden Behandlungsdaten gewonnen. Für die Kosten wurden zusätzliche Informationen eingeholt.

Die Kosten sind somit bis zum Ende der detaillierten Beobachtung exakt abgedeckt. Allerdings zeigte sich in den Modellierungen, dass die vorhandenen Daten das Überleben und die Kosten nicht gut erklären können. Sowohl physische Einflüsse, hormonelle Störungen, Medikamente als auch Erkrankungen beeinflussen die Nierenfunktion⁸³. Zusätzlich fehlen in diesen Daten Informationen zum Lebensstil und der Ernährung, welche auch potenziell Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der CKD haben können. Diese Faktoren sollten daher in zukünftigen Modellierungen aufgenommen werden.

- Wie in den jeweiligen Ergebnisteilen bereits ausgeführt, sind die Variablen, die zur Messung der Lebensqualität verwendet wurden, sowohl zu selten erhoben worden als auch für diese Population nur bedingt geeignet.
- Diabetes als Co-Erkrankung verletzt die *proportional hazard assumption*. Da Verfahren zum Umgang mit solchen Daten noch immer Gegenstand der aktuellen Forschung sind und es hier keine allgemein beste Lösung gibt, können die Ergebnisse dieser Arbeit auch durch die verwendete Methodik beeinflusst sein. Es ist außerdem zu überlegen, ob eine progressive Krankheit wie Diabetes mit einer Ja/Nein Variable überhaupt adäquat erfasst ist.
- Für die inzidenzbasierte Kostenschätzung mussten Schätzungen für die Kosten nach Ende der Beobachtungsphase am 31.12.2015 ebenso verwendet werden, wie für die zu erwartende Restlebensdauer der 11 im Jahr 2022 noch lebenden Patienten. Es ist nicht auszuschließen, dass die Imputation Einfluss auf die Ergebnisse hatte.
- Es ist fraglich, wie repräsentativ diese Population für Deutschland ist. Es gibt in den demografischen Parametern, die sowohl in QuaSI-Niere, als auch in diesem Datensatz erfasst wurden, durchaus Abweichungen. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Datensatz nur für den Kreis Mettmann repräsentativ ist.
- Es ist nicht klar, ob es bei der Dialysetherapie einen *Zeitbias* gibt, also ob allein durch einen Fortschritt in der Behandlung Patienten, die heute dialysepflichtig werden, eine andere Prognose haben als die Patienten dieser Kohorte.
- Generell haben Ergebnisse, die außerhalb von Studien mit prospektiv definierten und geplanten Hypothesen gewonnen werden, ein Potenzial für verschiedene Arten von Bias, welche die Verallgemeinerbarkeit von

⁸³ Klingele M, Brodmann D (Hrsg.), Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren, Springer-Verlag 2017

Analysen basierend auf solchen Daten in Frage stellen². Wie epidemiologische Studien ein möglichst ähnliches Evidenzniveau erreichen können, wie randomisierte, kontrollierte Studien ist unter dem Schlagwort *causal inference*, Gegenstand aktueller Forschung⁸⁴.

- Es wurde keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt, so dass es in den Analysen ein Risiko für falsch-positive Ergebnisse gibt.
- Die Festsetzung des Signifikanzniveaus von 0.05 für die automatische Variablenselektion kann diskutiert werden.
- Für die Menge an potenziellen Einflussfaktoren, sind N=382 Beobachtungen relativ gesehen wenig.

7. Diskussion

Trotz der erwähnten Limitationen ist diese Untersuchung eine der wenigen Untersuchungen zur Dialysetherapie seit das QuaSI-Niere Projekt beendet wurde. Zusätzlich handelt es sich um eine Vollerhebung aller Patienten aus dem Versorgungsbereich des nephrologischen Zentrums Mettmann, die zwischen 2006 und 2010 eine Dialysetherapie begonnen haben. Somit stellt diese Untersuchung eine der wenigen dar, in der eine Kohorte an Patienten systematisch über den gesamten Therapieverlauf beobachtet wurde.

Die Ergebnisse zeigen, dass

- die Lebensqualität in kurzen Abständen mit auf die Population zugeschnittenen Instrumenten erhoben werden sollte, um Aussagen über die Entwicklung der Lebensqualität über die Zeit machen zu können.
- die Kosten dank des Vergütungssystems über eine Pauschale hauptsächlich von der Dauer der Therapie abhängen. Die Datenmenge in dieser Analyse war mit N=382 zu gering, um weitere Einflussfaktoren zu finden. Es ist aber auch möglich, dass es keine weiteren systematischen Kostentreiber gibt.
- ein durchschnittlicher Dialysepatient Kosten von ca. 200.000 EUR über die gesamte Behandlungsdauer verursacht. Im Extrem sind Gesamtkosten von über einer Million Euro möglich. Diese Kosten unterliegen jedoch einer großen Schwankung und hängen von der Art der Imputation ab.

⁸⁴ https://www.conftool.pro/cen2023/index.php?page=browseSessions&form_session=101
(zuletzt abgerufen am 11.9.2023)

- die Überlebensdauer einer großen Schwankungsbreite unterliegt, welche insbesondere auch die Gesamtkosten beeinflusst. Es wäre wichtig herauszufinden, was Patienten, die sehr lange Überlebenszeiten haben, von denen unterscheidet, die unterdurchschnittlich lange überleben und ob diese Erkenntnisse in eine Optimierung der Therapie einfließen können. Die vorliegende Datenmenge war nicht ausreichend, um mögliche Einflussfaktoren gut zu identifizieren.

Die vorhandene Datenbasis, insbesondere bezüglich der Kosten, ist außergewöhnlich umfangreich, so dass eine inzidenzbasierte Analyse möglich war. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Kosten primär von der Zeit unter Therapie abhängen es jedoch sehr hohe Schwankungen zwischen den Patienten gibt, so dass eine Aussage für die allgemeine Population bzw. den durchschnittlichen Dialysepatienten schwer möglich ist.

Insgesamt sollte diese Arbeit nur der Anfang von weiteren systematischen Datenerhebungen und Analysen zur terminalen Niereninsuffizienz sein und die Ergebnisse sollten auch in diesem Sinn, als erste Hinweise interpretiert werden, die in folgenden Untersuchungen überprüft werden müssen. Zukünftige Untersuchungen müssten auf einer breiteren Datenbasis, sowohl was die erhobenen Variablen als auch was die Anzahl an Patienten angeht, stattfinden, um verlässlichere Ergebnisse, als es in dieser Arbeit möglich war, zu generieren.

Daher soll hier noch einmal das in Kapitel 2 angeführte Zitat wiederholt werden:

„Deutschland ist, was Daten zur Dialyse angeht, ein Entwicklungsland“, erklärt Prof. Jürgen Floege, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). „Wir wissen weder, wie viele Patienten chronisch dialysiert werden, noch, wie sich die Patienten auf die verschiedenen Dialyseverfahren verteilen“. Das könne nur anhand alter oder ausländischer Daten sowie aus nur unvollständig zur Verfügung stehenden Daten der Kassen abgeschätzt werden. „Wir wissen derzeit nicht, ob und wie sich die Inzidenz der Dialysepflichtigkeit verändert noch, wie hoch derzeit die Sterblichkeit an der Dialyse ist.“

Quelle: Pressemitteilung der DGfN vom 12.09.2016 14:48

Es ist an der Zeit diesen Zustand zu ändern und ein deutsches Dialyseregister anzulegen, welches zukünftige systematische Analysen an einer großen Anzahl an Beobachtungen ermöglicht, um die Treiber der Krankheit zu verstehen und in Folge die Therapie zu optimieren.

Literaturverzeichnis

- Bishop Y M M, Fienberg S E, Holland P W**, Discrete Multivariate Analysis: Theory and Practice, MIT Press, Cambridge Massachusetts, 1975
- Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H**, Statistik - Lehr und Handbuch der angewandten Statistik, 15. Auflage, Oldenburg Verlag München, 2009
- Henderson C R, Kempthorne O, Searle S R, von Krosigk C M**, The Estimation of Environmental and Genetic Trends from Records Subject to Culling, Biometrics 15, Nr. 2, 1959, S. 192–218.
- Kellerer M, Matthaei S (Hrsg.)**, Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Aktualisierte Version 2011, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2011
- Le C T**, Applied Categorical Data Analysis, John Wiley & Sons, New York, 1998
- Le C T, Eberly L E**, Introductory Biostatistics, 2nd edition, John Wiley & Sons, 2016
- Peace K E (Editor)**, Design and Analysis of Clinical Trials with Time-to-Event Endpoints, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton Florida, 2009
- Therneau T M, Grabsch P M**, Modeling Survival Data - Extending the Cox Model, Springer New York, 2000
- Vittinghoff E, Gilden D V, Shiboski S C, McCulloch C E**, Regression Methods in Biostatistics, 2nd Edition, Springer New York, 2012
- Windzio M**, Regressionsmodelle für Zustände und Ereignisse, Springer Wiesbaden, 2013

Anhang

Die verwendeten SAS Programme, sowie die zugehörigen log-Dateien und der Output befinden sich in der gedruckten Fassung auf der beiliegenden DVD. In der elektronischen Fassung sind diese Dateien als separate Datei verfügbar.

Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank meiner Frau, die mir die Zeit zur Erstellung dieser Arbeit gegeben hat und mich bestmöglich unterstützt hat. Ohne sie wäre es unmöglich gewesen, diese Arbeit neben Beruf und Familie zu erstellen.

Weiterer Dank gilt meinen Betreuern, Frau Prof. Dr. Dr. Icks und Herrn Prof. Dr. Koch für die umfangreiche Betreuung, sowie für die zur Verfügungstellung der Daten, ohne die diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt gilt mein Dank auch den Mitarbeitern des Lehrstuhls, die mich beim Korrekturlesen unterstützt haben und mir mit ihren Kommentaren hilfreiche Tipps gegeben haben.