

# Datenbankbasierte epidemiologische Untersuchungen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland

Möglichkeiten der Anwendung von der Patientendatenbank „IMS® Disease Analyzer“ in der medizinischen und epidemiologischen Forschung am Beispiel des Diabetes mellitus

Karel Kostev

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Universität Leipzig,  
Kumulative Dissertation,  
März 2009

79 Seiten,  
41 Literaturangaben,  
5 Abbildungen,  
3 Tabellen,  
6 Artikel

**Kostev, Karel**

Datenbankbasierte epidemiologische Untersuchungen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland  
ISBN 978-3-941274-43-3

**Alle Rechte vorbehalten**

1. Auflage 2010  
© Optimus Verlag - Göttingen  
URL: [www.optimus-verlag.de](http://www.optimus-verlag.de)

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes in Deutschland ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## **Referat**

Die Erkrankung Diabetes mellitus stellt ein wesentliches gesundheitliches und ökonomisches Problem dar. In den Industrieländern wird die Prävalenz auf 6-8% geschätzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Versorgungssituation von Patienten mit Typ-2-Diabetes mittels der Patientendatenbank „Disease Analyzer“ analysiert. In der kumulativen Promotionsschrift werden 6 publizierte Untersuchungen zusammengefasst. Initial erfolgten Untersuchungen, um die Validität und Repräsentativität der Datenbank nachzuweisen. Anschließend wurde die zeitliche Entwicklung der Prävalenz von Diabetes mellitus und antidiabetischen Therapien analysiert. Die wichtigsten oralen antidiabetischen Substanzklassen (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone, Glinde, Acarbose) wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Reduktion des HbA1c-Wertes untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Langzeitverlauf des HbA1c-Wertes als Surrogatmarker der diabetischen Stoffwechsellage durch die Behandlung mit Glitazonen und Metformin am deutlichsten beeinflusst wird. In einer weiteren Untersuchung wurde der Einfluss verschiedener Insulintherapien (kurzwirksamer, mittellangwirksamer, langwirksamer und Mischinsuline) auf die Veränderung der HbA1c-Werte bei Diabetespatienten erforscht. Die Ergebnisse zeigen, dass das kurzwirksame Insulin die effektivste HbA1c-Senkung bei den Patienten erzielte. In Folgeuntersuchungen wurde der Einsatz des langwirksamen Insulins Glargin unter den Bedingungen der ambulanten Routineversorgung beschrieben. Das Insulin Glargin wurde im Hinblick auf Anwendungshäufigkeit, Dauer der Therapie und Wirksamkeit mit anderen Einstiegstherapien für Typ-2-Diabetiker verglichen. Die Therapieverweildauer von Insulin Glargin war im Rahmen von basalunterstützten oralen Therapien bei Typ-2-Diabetikern signifikant länger als die mittellangwirksamer (NPH) Insuline. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen den wissenschaftlichen Stellenwert der Patientendatenbanken in der pharmakoepidemiologischen Forschung. Auf Grundlage der repräsentativen Fallzahlen in der Datenbank ist es möglich, sowohl beschreibende Querschnittsuntersuchungen durchzuführen, als auch Subgruppen von Patienten longitudinal zu verfolgen, um Therapieeffekte einzelner Medikamente zu untersuchen.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Hintergrund</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung	1
1.2 Charakteristika der Patientendatenbank „Disease Analyzer“	2
1.3 Auswahl der Praxen	3
1.4 Promotionsprojekt – Ziel und Fragestellung	5
<b>2 Publikationen</b>	<b>7</b>
2.1 Erster Artikel	7
2.1.1 Zusammenfassung	8
2.2 Zweiter Artikel	19
2.2.1 Zusammenfassung	20
2.3 Dritter Artikel	26
2.3.1 Zusammenfassung	27
2.3.2 Appendix zur Publikation 3: Studienbeschreibung	28
2.4 Vierter Artikel	43
2.4.1 Zusammenfassung	46
2.5 Fünfter Artikel	51
2.5.1 Zusammenfassung	52
2.6 Sechster Artikel	59
2.6.1 Zusammenfassung	60
<b>3 Zusammenfassung und Interpretation der Arbeit</b>	<b>70</b>
<b>4 Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
Danksagung	77

# 1 Hintergrund

## 1.1 Einleitung

Für Fragen der Arzneimittelversorgung stehen in vielen Ländern pharmakoepidemiologische Datenbanken zur Verfügung. Sie basieren auf routinemäßig erhobenen Diagnose- und Verordnungsdaten, die patientenbezogen und anonymisiert über einen längeren Zeitraum miteinander verknüpft und analysiert werden. Beispiele hierfür sind: General Practice Research Database (GPRD), Prescription Pricing Authority (PPA), IMS® Prescribing Insights (MIDAS) einschließlich UK IMS® Medical Data Index (MDI) und IMS® Disease Analyser<sup>34</sup>. Mit Hilfe dieser Datenbanken lassen sich weitreichende Fragen zum Gesundheitswesen beantworten, z.B. ob die angewandten Therapieschemata dem Stand des aktuellen Wissens entsprechen, oder ob es Anzeichen für Über-, Unter- oder Fehlversorgung gibt. Mittels der o.g. Datenbanken wurden in der Vergangenheit zahlreiche Studien durchgeführt, darunter z.B. Untersuchungen zu Therapiedauer, Compliance, Nebenwirkungen, Therapieerfolg, Therapiekosten, Therapieverlauf und Therapiewechsel. Auch für die Arzneimittelsicherheit und Risikoabwehr spielen sie eine große Rolle.<sup>1</sup> Um den wissenschaftlichen Stellenwert pharmakoepidemiologischer Studien zu gewährleisten, ist eine ausreichend valide Datenbasis erforderlich.

Die Patientendatenbank „Disease Analyzer“ war in der Vergangenheit Grundlage einer Reihe von Studien in den Bereichen Pharmakoepidemiologie<sup>2,3,4,5</sup>, Gesundheits-ökonomie<sup>6,7,8</sup>, Verordnerverhalten<sup>9,10</sup> sowie Arzneimittelsicherheit<sup>11</sup>.

Wissenschaftliche Studien, die auf den Daten aus der „Disease Analyzer“-Datenbank basieren behandelten verschiedene Krankheitsbilder, wie zum Beispiel Diabetes mellitus<sup>2,6,8,12,13,14,15,16</sup>, Hypertonie<sup>17,18,19,20,21,22,23</sup>, Depression<sup>24,25,26</sup>, Osteoporose<sup>27,28</sup> sowie Erkrankungen im Kindesalter<sup>29,30,31,32</sup>.

Studien, die auf Registerdaten basieren, und dazu zählen die pharmakoepidemiologischen Datenbanken, haben grundlegende Vor- und Nachteile. Zu den großen Vorteilen zählt meist die hohe Stichprobengröße. Dies ermöglicht präzise Schätzungen im Bezug auf die Varianz. Zu den Nachteilen zählt, dass das Design der Datenbank und die Erhebungsmethoden nicht auf eine spezielle Fragestellung abzielen. Daraus folgt auch, dass oft bestimmte Variablen nicht vorhanden sind, die für eine umfassende Bearbeitung der jeweiligen Fragestellung wünschenswert wären. In diesem Fall muss sorgfältig überprüft werden, ob auf Basis der Datenbank eine valide Antwort auf die jeweilige Fragestellung erreicht werden kann.

In dieser Arbeit soll mit Hilfe der „Disease Analyser“-Datenbank die Versorgungssituation von Patienten mit Typ II Diabetes mellitus untersucht werden.

## **1.2 Charakteristika der Patientendatenbank „Disease Analyzer“**

In der „Disease Analyzer“-Datenbank sind Daten aus Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Österreich verfügbar<sup>33,34</sup>. Sie ermöglicht einen anonymen Zugriff auf ein ausgewähltes Panel von niedergelassenen Praxen und Patienten.

Die Daten werden über standardisierte Schnittstellen direkt aus dem Praxiscomputer generiert und liefern harte Fakten aus dem Praxisalltag mit tatsächlichen Therapie- und Krankheitsverläufen. Die im Arztcomputer gespeicherten Patientendaten werden nach Abschluss des Monats durch die Praxis an IMS Health GmbH übertragen. Die Daten werden vor der Übertragung verschlüsselt und entsprechen in Umfang und Detaillierungsgrad der Patientenakte. Für die gelieferten Daten erhält der Arzt monatlich so genannte „Doktor Feedback Reports“, die einerseits sein Verordnungsverhalten widerspiegeln und ihm andererseits einen Vergleich zu seinen im IMS Panel Mitarbeitenden Kollegen innerhalb der Fachgruppe ermöglichen.

Patienten und Praxen lassen sich sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt analysieren. Längsschnittanalysen dokumentieren Patientenkarrieren, die – in Deutschland - zum Teil bis zum 1. Juli 1989 zurückreichen. Updates erfolgen monatlich und sind jeweils sechs Wochen nach Monatsabschluss verfügbar. Innerhalb der letzten 3 Jahre stehen paneuropäisch circa 10 Millionen Patienten mit 238 Millionen Verschreibungen für Längsschnittanalysen zur Verfügung. Insgesamt enthält die deutsche Datenbank Daten von derzeit mehr als 3000 Praxen mit zusammen 20 Millionen Patienten.

Neben Allgemeinmedizinern und Internisten werden in Deutschland auch Daten verschiedener anderer Facharztgruppen erfasst. Die Datenbank bietet pro Praxis eine vollständige Auflistung aller relevanten Patienteninformationen. Die Angaben zu Risikofaktoren sind nur vorhanden, wenn sie einen direkten Bezug zur Diagnose haben, wie z.B. Raucherstatus bei COPD oder BMI bei einer Fettstoffwechselstörung. Auch hier ist der Anteil fehlender Werte relativ hoch, so dass Studien unter Verwendung von Daten zu Lebensstilfaktoren nur beschränkt möglich sind. Die direkt aus den Praxiscomputern gewonnenen Daten werden auf ihre Plausibilität geprüft, mit relevanten Zusatzinformationen, wie Preis eines Medikamentes, Kodierung nach ATC (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation) und ICD (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) verknüpft und monatlich aktualisiert. Die Datenbank enthält nur anonymisierte Daten entsprechend den Datenschutzrichtlinien.

### 1.3 Auswahl der Praxen

Um die „Disease Analyser“-Datenbank sinnvoll als Basis pharmakoepidemiologischer Studien nutzen zu können, muss die Auswahl der Praxen derart durchgeführt worden sein, dass die erhobenen Patientendaten innerhalb einer Fachrichtung hinsichtlich demographischer Merkmale, Diagnosen und Therapien repräsentativ sind.

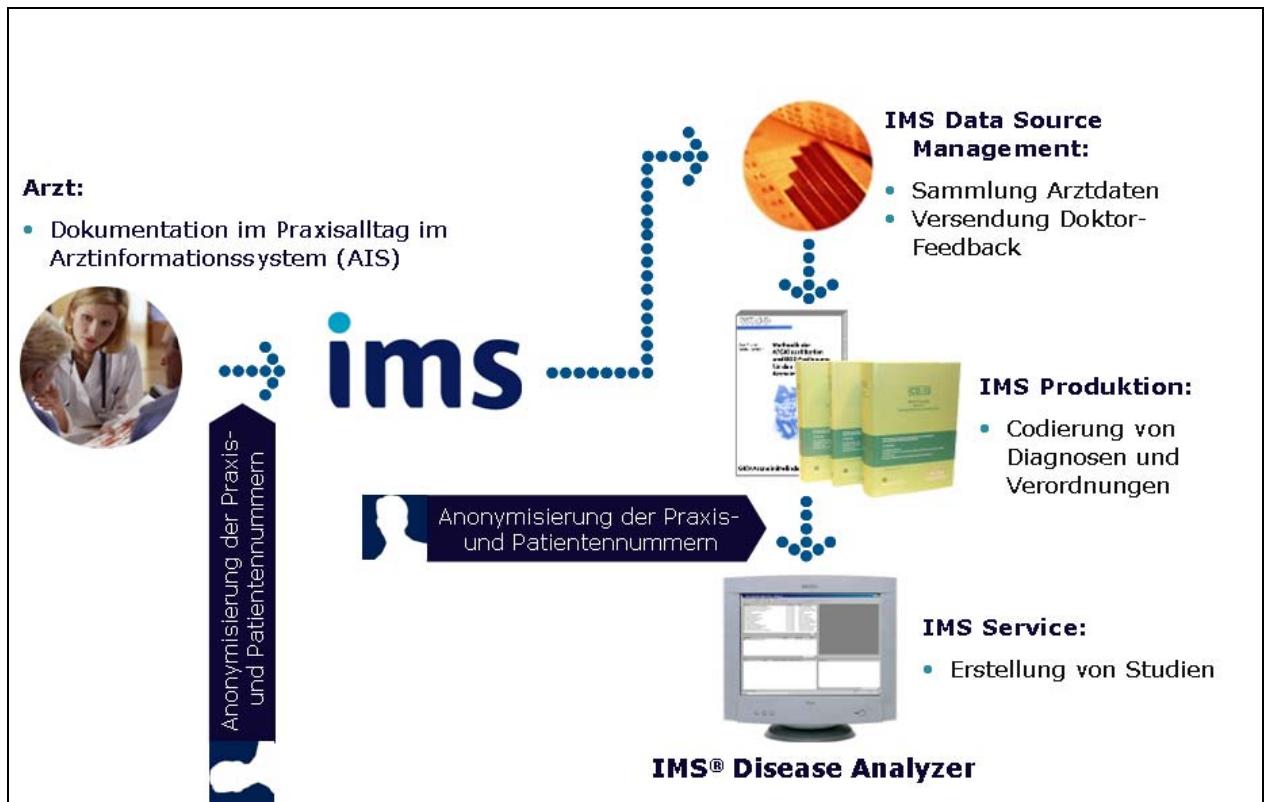
Grundlage der Patientendatenbank „Disease Analyzer“ ist die Gesamtheit aller Ärzte, die jährlich von der Bundesärztekammer veröffentlicht wird. Aus dieser Grundgesamtheit wird nach den folgenden Schichtungskriterien über die Statistikabteilung der IMS das Paneldesign ermittelt: Fachgruppe, Bundesland, Gemeindegrößenklasse und Alter.

Dieses Paneldesign ist die Grundlage für die Akquise der Praxen, die im „Disease Analyzer“ verarbeitet werden. Die Akquise und Betreuung der Praxen wird von den Softwarehäusern durchgeführt, mit denen IMS eine Kooperationsvereinbarung abgeschlossen hat. Die Softwarehäuser haben für IMS eine standardisierte Schnittstelle generiert, die es den Praxen ermöglicht, die erforderlichen Daten zu erfassen und anonymisiert an IMS zu senden.

Die Anonymisierung der Daten findet während des Datenproduktionsprozesses an zwei Stellen bzw. Zeitpunkten statt: einerseits bei der Übermittlung zwischen der Arztpraxis und IMS sowie andererseits innerhalb IMS selbst, d.h. bevor die Daten analysiert werden (Abbildung 1).

Bedingt durch eine natürliche Fluktuation der Praxen und eine jährliche Überprüfung der Grundgesamtheiten durch die Bundesärztekammer wird das Paneldesign entsprechend jährlich angepasst. Immer wenn eine Praxis die Zusammenarbeit mit der IMS beendet, wird sie durch eine neue Praxis ersetzt. Im Jahre 2007 haben 3,6% der Praxen die Zusammenarbeit gekündigt. Die Gründe dafür werden von der IMS nicht erfasst, aber es

**Abbildung 1:** Datenanonymisierung bei IMS



ist davon auszugehen, dass ein Teil dieser Kündigungen auf das Alter des Praxisleiters zurückzuführen ist.

Die Ärzte bekommen für ihre Teilnahme nicht nur eine Aufwandsentschädigung, sondern sie erhalten auch eine Auswertung ihres Verordnungsverhaltens verglichen mit dem Verordnungsverhalten anderer Ärzte. Im Jahre 2007 betrug die Rücklaufquote 10%. In diesem Jahr wurden insgesamt 3200 Praxen kontaktiert, von denen 321 einer Teilnahme zustimmten. Die Teilnahmequote unterscheidet sich nur unwesentlich zwischen den Fachgebieten und Regionen.

Insgesamt werden im Stichprobenplan 11 Fachrichtungen berücksichtigt. Die Fachrichtung „Innere Medizin“ ist dabei in fünf Untergruppen aufgeteilt. Ebenso berücksichtigt die Fachrichtung „Neurologie“ auch die Kinder- und Jugendpsychiater.

Der Stichprobenplan ist in acht Regionen gegliedert, die wiederum Zusammenfassungen der 16 Bundesländer sind. Aus dieser Schichtung ergeben sich 176 Stichprobenplanzellen: die proportional sind zur Grundgesamtheit bezüglich der Fachrichtung und zur Grundgesamtheit bezüglich der Bundesländer. Für die Stichproben auf Fachrichtungsebene sind Mindestumfänge von 30 Ärzten definiert. Innerhalb einer Region (nicht Bundesland) sind wenigstens sieben Ärzte einer Fachrichtung vorgesehen, um eine regionspezifische Hochrechnung auf Fachrichtungsebene zu erlauben.

## **1.4 Promotionsprojekt – Ziel und Fragestellung**

Das Ziel dieser Dissertation ist es, verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der Patientendatenbank „Disease Analyzer“ in der medizinischen und epidemiologischen Forschung aufzuzeigen. Obwohl dies mehrere Fragestellungen und Forschungsthemen umfasst, wird in dieser Arbeit nur die Diagnose ‚Diabetes mellitus‘ betrachtet. Diese Erkrankung ist in erster Linie deswegen gewählt worden, weil das Verordnungsverhalten der Ärzte mit der Messung des Therapieerfolgs oder -misserfolgs basierend auf dem Surrogatmarker HbA1c, sowohl der Behandlungsdauer und der Analyse von Therapiewechseln (als Ausdruck von Therapieversagen, Kosten der Therapie oder dem Nebenwirkungsprofil der Therapieform) korreliert werden kann.

Die kumulative Dissertation besteht aus sechs Publikationen.

Im ersten Artikel wird anhand verschiedener Validitätskriterien die Repräsentativität der „Disease Analyzer“- Datenbank untersucht. Im zweiten Artikel wird die Entwicklung der Patientenzahlen für Insulintherapien (Anzahl der Patienten pro Praxis) analysiert und die typischen Kombinationsmuster der Insulin-Glargin-Therapie in allgemeinärztlichen und diabetologischen Praxen beschrieben. Der dritte Artikel beschäftigt sich mit der Frage, wie sich die HbA1c-Werte von Typ-2- Diabetespatienten im Zeitverlauf verändern und welche Faktoren die Verbesserung bzw. Verschlechterung dieser Werte beeinflussen. Dazu werden in dieser Publikation die oralen antidiabetischen Therapien intensiv untersucht. Im vierten Artikel werden die Effekte kurzwirksamer und

langwirksamer Insuline sowie die der Mischinsuline miteinander verglichen. Die Ergebnisse einer pharmaökonomischen Studie werden im fünften Artikel dargestellt. Hierin wird die Verweildauer einer basalunterstützten oralen Therapie mit Insulin Glargin und einer Kombinationstherapie aus NPH-Insulin und oralen Antidiabetika gegenübergestellt. Im letzten Artikel wird die Therapie mit dem Insulin Glargin beschrieben.