

## **Zusammenfassung Exposé zur Studie:**

### **Analyse und Erklärung von Non-Adherence auf der Basis administrativer Daten am Beispiel des Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2 in der ambulanten Versorgung**

Dieses Exposé beschreibt ein Forschungsprojekt, das als gemeinsames Projekt des Wissenschaftlichen Instituts der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG) und dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik (IPAM) der Hochschule Wismar durchgeführt wird. Kern des Projektes (im Folgenden: Projekt oder Studie) ist ein Dissertationsvorhaben, das gemeinsam mit der Universität of Eastern Finland, Kuopio / Finnland von Herrn Stefan Tesch (IPAM an der Hochschule Wismar) bearbeitet wird. Die vorliegende Zusammenfassung inkl. der beiliegenden Poster greift dabei die Kernpunkte und –aussagen auf.

Gegenstand des Projektes ist das Patientenverhalten (Adherence) bei chronischen Erkrankungen. Schwerpunkt des Projektes werden Patienten mit Diabetes Typ-1 und Typ-2 sein. Dieses Dokument gibt einen Überblick über den inhaltlichen, methodischen und organisatorischen Rahmen der Studie und damit des Dissertationsvorhabens.

Die Ziele des Projektes lassen sich stichpunktartig wie folgt zusammenfassen:

- Quantifizierung des Ausmaßes von Non-Adherence von Diabetes-Patienten in verschiedenen Dimensionen (gesamt und in verschiedenen Patientensegmenten)
  - Medikamenteneinnahme
  - Verhalten hinsichtlich Arztbesuchen
  - Blutzuckermessungen
  - Sonstige Parameter mit Adherence-Bezug
- Identifikation von Erklärungsfaktoren für Non-Adherence in multivariaten Analyseansätzen
  - Soziodemographische Faktoren
  - Regionen, Arztpraxistypen etc.
  - Sonstige Patienten- und Krankheitscharakteristika.

Die Ergebnisse des Projektes können durchaus auch Ansätze für eine detaillierte Feldforschung bieten, die dann – unter anderem durch strukturierte Interviews mit Ärzten, Patienten und Angehörigen – die obigen Analysen ergänzt und detailliert. Inwiefern die Forschungsergebnisse auch die Basis für Adherence-Support-Tools bieten, bleibt abzuwarten.

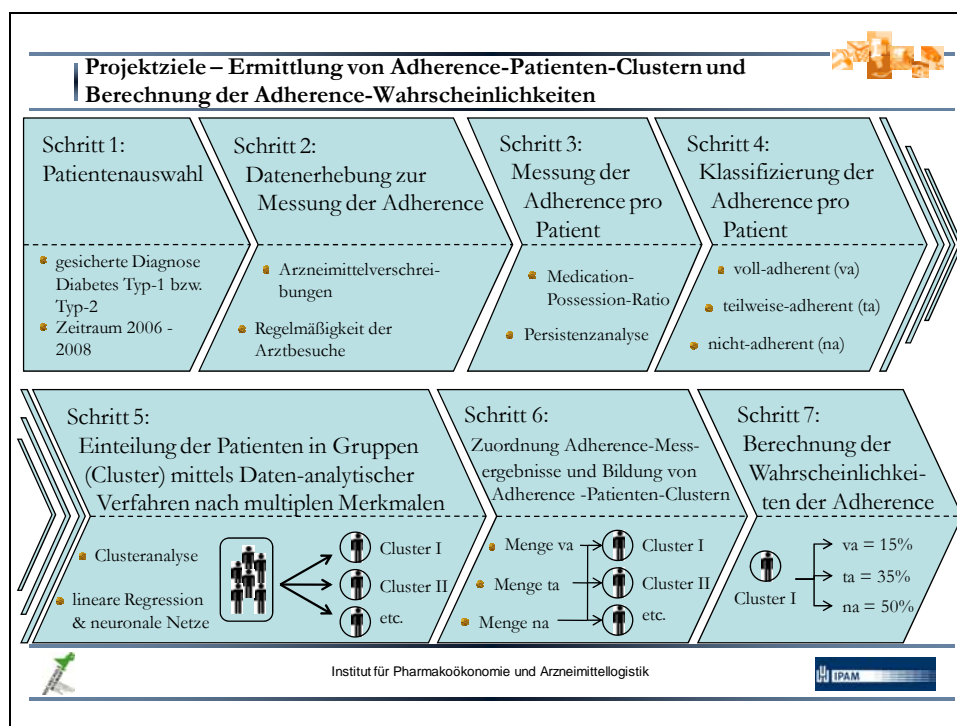
Im Rahmen des Projektes werden aktuelle Erkenntnisse der theoretischen und empirischen Adherence-Forschung eingesetzt. Schwerpunktmäßig werden dabei Verfahren zur Nutzung

sogenannter „administrativer“ Daten eingesetzt; als solche sind die potentiell durch die TK bzw. das WINEG bereitzustellenden Daten in einer wissenschaftlichen Diktion zu bezeichnen. Der Umfang der seitens der TK und des WINEG zur Verfügung stehenden Daten in Kombination mit den genannten Methoden ermöglicht es, innovative, valide und damit wissenschaftlich und gesundheitspolitisch höchst relevante Erkenntnisse über die Adherence von Patienten bei Diabetes zu gewinnen. Nach derzeitigem Erkenntnisstand liegen derartige Informationen bislang in Deutschland nicht vor.

Das Projekt wird federführend durch Herrn Tesch bzw. das IPAM durchgeführt; dies schließt auch die – wenn sinnvoll – Vor-Ort-Präsenz von Mitarbeitern des IPAM beim WINEG mit ein. Wesentlicher Grundsatz der Zusammenarbeit ist, dass sämtliche gewonnene Erkenntnisse gemeinsam (IPAM und WINEG) vorabgestimmt und publiziert/veröffentlicht werden. Näheres regelt ein Kooperationsvertrag.

Die für die Analyse verwendeten Versichertendaten sind dabei vollständig anonymisiert und die Datensicherheit ist sowohl durch die TK, durch bereits vorhandene Sicherungsmechanismen, als auch das IPAM gewährleistet. Abbildung 1 skizziert den geschilderten Ablauf.

Abbildung 1: Projektablauf



Quelle: Eigene Darstellung (Dargestellte Gewichtungsfaktoren sind beispielhaft und in einem multivariaten Regressionsdesign zu bestimmen).

Für die Analyse sollen neben Medikamentenverschreibungsdaten weitere Adherence-Indikatoren, u.a. die Regelmäßigkeit der Arztbesuche oder die Häufigkeit/Regelmäßigkeit der Blutzuckermessungen, herangezogen werden. Gleiches gilt für die Messung der Adherence, bei der verschiedene Szenarios unter entsprechenden Annahmen geprüft werden, sowie die Ableitung der Patientenklassen, wo, neben demografischen und sozioökonomischen, auch Verhaltensmerkmale (z. B. freiwillige Teilnahme an Disease-Management-Programmen) Berücksichtigung finden. Die in diesem Projekt zum Einsatz kommenden patientenspezifischen Cluster-Analysen, die dann evtl. auch Basis für zukünftige Adherence-Programme sein können, orientieren sich an der im Konsumgüterbereich standardmäßig und erfolgreich genutzten Kundensegmentanalyse. Eine umfassenden Überblick hierzu und zu den im Folgenden erläuterten Punkten gibt das beiliegende Poster.

### ***Adherence bei der Medikamenteneinnahme***

#### *Medication-Possession-Ratio (MPR)*

Zur Berechnung der MPR wird der für einen bestimmten Zeitraum verschriebene Bestand eines Medikaments durch die Zeitspanne zwischen zwei (oder mehr) Verschreibungen dieses Medikaments dividiert. Beinhaltet also z. B. eine Verschreibung für ein oral einzunehmendes Medikament eine Packung mit 60 Tabletten, wobei jeden Tag 2 Tabletten einzunehmen sind, ergäbe sich ein Bestand für 30 Tage (60 Tabletten / 2 Tabletten pro Tag). Beträgt der Abstand zwischen der Einlösung dieser Verschreibung und der Einlösung der Folgeverschreibung nun 45 Tage, würde sich folgende MPR ergeben (Abbildung 2):

*Abbildung 2: beispielhafte Berechnung der Medication-Possession-Ratio*

$$\text{MPR} = \frac{\text{verschriebener Bestand der Medikation für einen bestimmten Zeitraum (in Tagen)}}{\text{Zeitraum zwischen zwei (oder mehreren) Verschreibungen (in Tagen)}} \times 100 = \frac{30 \left[ \frac{60 \text{ Tabletten}}{2 \text{ Tabletten je Tag}} \right]}{45} \times 100 = 75 \%$$

Quelle: Eigene Darstellung.

Im Beispiel hätte also an Tag 31 die Einlösung eines neuen Rezepts erfolgen müssen. Um beispielsweise zu berücksichtigen, dass die Einlösung von Verschreibungen zeitlich unterschiedlichen, in der Regel selten exakt messbaren Einflüssen unterliegt hat sich in der wissenschaftlichen Praxis als Grenze für Adherence, also Therapiekonformes Patientenverhalten bei der Medikamenteneinnahme, ein Wert von  $\geq 80\%$  etabliert.<sup>1</sup>

### *Persistenzkurven*

Ausgangspunkt der Messung der Persistenz ist der durch eine Verschreibung zur Verfügung gestellte Bestand eines Medikaments (z. B. analog obigem Beispiel 30 Tage, wenn 60 Tabletten verschrieben wurden und 2 Tabletten pro Tag einzunehmen sind). Weiterhin wird, analog MPR, der Zeitraum zwischen zwei (oder mehreren) Verschreibungen betrachtet.

Jedoch werden diese nicht ins Verhältnis zueinander gesetzt, denn für die Persistenz ist vorrangig von Bedeutung, dass innerhalb der definierten Zeitspanne eine neue Verschreibung eingelöst wird. Während Adherence bei der MPR bedeutet, einen möglichst hohen Prozentsatz als Formelergebnis zu erhalten (idealerweise  $\geq 80\%$ ), ist ein Patient im Sinne des Persistenzkonzeptes dann adherent, wenn er regelmäßig innerhalb eines definierten Zeitraums Medikamentenverschreibungen einlöst. Er ist also entweder therapietreu oder nicht, auf prozentuale Angaben kommt es nicht an.

Der Umfang der Zeitspanne ist wiederum bestimmt durch die Rahmenbedingungen der Studie, in der Literatur hat sich als Faktor das 1,5 – 3-fache des ursprünglich verschriebenen Medikamentenbestandes etabliert. Gehen wir für das Beispiel nun von einem Faktor von 2 und damit einer Zeitspanne von 60 Tagen aus (Bestand für 30 Tage x 2), so hätte spätestens 30 Tage nachdem der Bestand bei korrekter Einnahme aufgebraucht worden wäre, die Einlösung des Rezeptes erfolgen müssen, damit die Therapietreue gegeben ist.

### ***Regelmäßigkeit der Arztbesuche***

Patienten-Non-Adherence soll auch an der Regelmäßigkeit der ambulanten Arztbesuche gemessen werden. Leitliniengerecht sollten Patienten mit Diabetes mindestens einmal im Quartal zur Bestimmung und Verlaufskontrolle wichtiger Blutwerte (z. B. HbA1c) einen Arzt aufsuchen (vgl. auch Punkte 2.2.1 & 2.2.2). Hierzu können für jeden Arztbesuch die abgerechneten EBM-Nummern überprüft werden (z. B. Gebührenposition 32094 – HbA1, HbA1c<sup>2</sup> oder Geb.pos. 02311 – Behandlung Diabetischer Fuß<sup>3</sup>), um zu differenzieren, ob es sich um einen Diabetes-bezogenen Arztbesuch handelte oder nicht. Fraglich ist, ob eine hohe Adherence bei Arztbesuchen mit weniger schweren Diabetesfolgen (z. B. Krankenhausaufenthalten, Folgeerkrankungen) assoziiert ist. Arztbesuche können im weiteren Verlauf der Untersuchung durch Verknüpfung mit weiteren Daten (z. B. Anzahl der Arztwechsel) Zusammenhänge mit wichtigen Adherence-Einflussfaktoren (z. B. Arzt-Patienten-Verhältnis) offenbaren und dann als Indikatoren für Ursachen von Non-Adherence in diesen Bereichen dienen

### ***Blutzucker-Messung***

Die Blutzuckermessung wird bei der Diabetesbehandlung immer wieder als besonders wichtiger Faktor herausgestellt. Sie dient vor allem der guten Führung des Stoffwechsels durch exakte Dosierung der verordneten Medikamente (insbesondere Insulin).<sup>4</sup> Auf Grund dieser besonderen Stellung ist die Messung der Adherence bezüglich der regelmäßigen Kontrolle der Blutzuckerwerte durch die Patienten und die behandelnden Ärzte ebenfalls Bestandteil der Untersuchungen im Rahmen des Projektes. Im weiteren Studienverlauf wird besonders interessant sein zu erfahren, ob eine hohe Adherence in diesem Bereich signifikant mit weniger bzw. später auftretenden Diabetes-Folgeerkrankungen und / oder mit einer besseren Adherence bei der Medikamenteneinnahme assoziiert ist.

### ***Definition von Sollprofilen***

Sämtliche vorgestellte Indikatoren basieren auf einem Soll-Ist-Vergleich. Mit welchen Verfahren im Einzelnen Sollprofile abgeleitet werden sollen, wird im Folgenden in einer tabellarischen Übersicht (Tabelle 1) dargestellt.

*Tabelle 1: Übersicht Verfahren zur Ableitung von Sollprofilen*

<b>Adherence-Indikator</b>	<b>Verfahren zur Ableitung von Sollprofilen auf der Basis von / der ...</b>	<b>Kurzbeschreibung des Verfahrens</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamenteneinnahme (MPR, Persistenz)</li> <li>- Regelmäßigkeit der Arztbesuche</li> <li>- Blutzuckermessungen</li> </ul>	Evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft	In den Leitlinien finden sich die empfohlenen Medikamenten-Tages- Dosierungen (siehe auch Pkt. 4.3) sowie die empfohlene Anzahl an Arztbesuchen und Blutzuckermessungen (vgl. auch Pkt. 2.2.1 und 2.2.2) im Rahmen der Diabetes-Therapie.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamenteneinnahme (MPR, Persistenz)</li> <li>- Regelmäßigkeit der Arztbesuche</li> <li>- Blutzuckermessungen</li> </ul>	<p>„Vor-Index-Phasen“</p>	<p>Eine Vor-Index-Phase ist ein definierter Zeitraum, z. B. die ersten 3 Monate, nach Beginn der Diabetes-Therapie oder nach Erstverschreibung eines Diabetes-Medikaments. Die in diesem Zeitraum verschriebene Menge an Medikamenten sowie die Anzahl der durchgeführten Arztbesuche und Blutzuckermessungen werden als Soll-Zustand zugrundegelegt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamenteneinnahme (MPR, Persistenz)</li> <li>- Regelmäßigkeit der Arztbesuche</li> <li>- Blutzuckermessungen</li> </ul>	<p>Krankenhausaufenthalt(en)</p>	<p>Basis der Sollprofile ist in diesem Fall ein definierter Zeitraum (z. B. 3 Monate) nach einem (bzw. nach allen) Diabetes-bezogenen Krankenhausaufenthalt(en). Die in diesem Zeitraum verschriebene Menge an Medikamenten sowie die Anzahl der durchgeführten Arztbesuche und Blutzuckermessungen werden als Soll-Zustand zugrundegelegt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamenteneinnahme (MPR, Persistenz)</li> <li>- Blutzuckermessungen (Patient, d.h. Patient bezieht Blutzuckermessstreifen in der Apotheke, es umfasst nicht die Blutzuckermessungen im Rahmen von Arztbesuchen)</li> </ul>	<p>„Defined Daily Dose“ (definierte tägliche Dosierung, DDD)</p>	<p>Die DDD ist eine Angabe, die im Rahmen der Abrechnung von Medikamenten erfasst wird. Sie gibt die patientenspezifische täglich definierte einzunehmende Dosierung des jeweiligen Medikaments an. Dieses Verfahren kommt nur für die Adherence-Indikatoren „Medikamenteneinnahme“ und „Blutzuckermessungen (Patient)“ in Frage, da eine DDD für Arztbesuche und ärztliche Blutzuckermessungen nicht existiert. Im Rahmen der Datenerhebung wird diese Angabe noch einmal auf Ihre Anwendbarkeit für die Studie untersucht.</p>

Quelle: Eigene Darstellung.

### ***Datenerhebung und Datenverarbeitung***

Das Poster gibt einen Überblick über die zu erhebenden Daten. Dabei handelt es sich um eine vorläufige Aufzählung; die aktuell erfolgende theoretische Analyse und auch die Durchführung der geplanten empirischen Analysen wird in diesem Kontext evtl. noch Änderungen bewirken.

## ***Datensicherheit***

Die im Rahmen des Projektes zu analysierenden Daten werden, nachdem sie identifiziert und extrahiert wurden, vollständig vor der eigentlichen Analyse anonymisiert. Dabei sind die seitens der Techniker Krankenkasse zur Verfügung stehenden Rohdaten bereits teilanonymisiert, da die Versicherungsnummer, der Verknüpfungspunkt zwischen den Datenhäusern, eine pseudonymisierte Nummer darstellt. Diese wird dann durch die TK noch einmal komplett verfremdet und den Patienten z. B. neue willkürliche laufende Nummern zugeteilt. Zudem werden die TK/das WINEG und das IPAM sämtliche notwendige und sinnvolle Vorkehrungen für die Sicherstellung der Datensicherheit treffen. Das IPAM wird die extrahierten Daten ausschließlich auf einem Rechner OHNE Internetzugang analysieren. Die Erklärungen hierzu und die Verpflichtung zum Datenschutz sind Bestandteil eines rechtsverbindlichen Kooperationsvertrages zwischen der Techniker Krankenkasse, dem WINEG und dem IPAM

## **Datenanalytische Verfahren**

### *Struktur-entdeckende Datenanalyseverfahren*

Sie sind gekennzeichnet durch ihren Einsatz bei Daten, in denen nicht klar ist, ob und wenn ja welche Beziehungen zwischen Ihnen bestehen. Somit werden die Daten also „unvoreingenommen“ analysiert und grundsätzlich nur Zusammenhänge aufgedeckt, die tatsächlich existieren. Dies verdeutlicht bereits den experimentellen Charakter dieser Verfahren, die in mehreren Versuchen bzw. Durchläufen Daten analysieren, um die jeweilig vorhandenen Beziehungen zu finden. Die ermittelten Ergebnisse lassen sich ihrerseits z. B. durch struktur-prüfende Datenanalyseverfahren auf ihre Validität untersuchen. Beispiele für struktur-entdeckende Verfahren sind die Faktorenanalyse, Clusteranalyse, Multidimensionale Skalierung, „Self Organizing Maps“ (SOM) und Neuronale Netze.<sup>5</sup>

- *Clusteranalyse*

Ziel dieser Verfahrensarten ist die Einteilung einer Vielzahl von Daten in Gruppen. Dabei sollen die in einer Gruppe zusammengefassten Objekte, Variablen, Personen, etc. möglichst identisch sein und die gebildeten Gruppen möglichst unterschiedlich.

### *Struktur-prüfende Datenanalyseverfahren*

Im Gegensatz zu den im vorhergehenden Punkt beschriebenen Verfahren prüfen die nun näher zu erläuternden multivariaten Analyseverfahren Zusammenhänge, die auf Grund von Annahmen und Vorüberlegungen entwickelt und „unterstellt“ werden (hypothesenbezogen). Es werden also bestimmte Wirkungszusammenhänge konstruiert und anschließend auf ihre Richtigkeit geprüft. Zu ihnen gehören beispielsweise die Diskriminanzanalyse, Strukturgleichungsmodelle und die lineare/logistische Regression; letztere wird im Folgenden als Beispiel näher thematisiert.<sup>6</sup>

- *Logistische Regressionsanalyse*

Auch bei dieser Analyseform stellen die verschiedenen Untersuchungsvariablen den Ausgangspunkt der Analyse dar. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse kann die Eintrittswahrscheinlichkeit bestimmter Ereignisse, wie z. B. „Patient ist voll adherent“, untersucht werden und es ist ebenfalls bestimmbar, welche Variablen mit welchem Einfluss zum Eintritt dieses Ereignisses führen.

## Entwurf Zeitplan

### *Erster Schritt: Identifikation der Hintergründe einer Non-Adherence*

01.01.10 – 31.03.10

- Datenrecherche und Datenerhebung durch TK, WINEG & IPAM vor Ort (TK Hamburg)
- Begleitende theoretische Vorbereitung der empirischen Analyse inkl. Gesamtaufbereitung aktueller Literaturstand

01.04.10 – 31.07.10

- Durchführung empirische Analysen; Vorstellung erster Ergebnisse
- Definition von Folgeanalysen
- Publikationserstellung zu ersten Ergebnissen

01.08.10 – 30.11.10

- Abschluss empirische Analyse der Datenbasis
- Erstellung von Publikationen
- Identifikation der Adherence-Patientenklassen; Definition etwaiger notwendiger Studien („Feldforschung“)
- Beginn Erstellung Dissertation Herr Stefan Tesch

---

1 Karve, S., Cleves, M. A., Helm, M. et al.: « Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data », *Curr Med Res Opin*, 2009, 9, p. 2303-10.

2 Kassenärztliche Bundesvereinigung: « Offline-Version des EBM 2009 in HTML », <http://www.kbv.de/>, abgerufen am 18.09.09.

3 Kassenärztliche Bundesvereinigung: « Offline-Version des EBM 2009 in HTML », <http://www.kbv.de/>, abgerufen am 18.09.09.

4 Schatz, H. (Hg.): *Diabetologie kompakt*, Georg Thieme (2006), Stuttgart, S. 32 ff.

5 Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W. et al.: *Multivariate Analysemethoden*, Springer (2006), Heidelberg, S. 7 ff.

6 Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W. et al.: *Multivariate Analysemethoden*, Springer (2006), Heidelberg, S. 7 ff.