

Leibniz-Institut
für Präventionsforschung und
Epidemiologie – BIPS GmbH



WISSENSCHAFTLICHES INSTITUT
DER TK FÜR NUTZEN UND EFFIZIENZ
IM GESUNDHEITSWESEN

Endbericht

-

Koronare Interventionen im Alter und bei Multimorbidität

**Christoph Ohlmeier, Dirk Enders, Jonas Czwikla, Idrissa N'Diaye, Antje Timmer
& Edeltraut Garbe**

In Zusammenarbeit mit

Roland Linder, Dirk Horenkamp-Sonntag, Susanne Engel & Frank Verheyen

Version 1.0

Christoph Ohlmeier, MA
Dirk Enders, Dipl.-Math.
Jonas Czwikla, BA
Idrissa N'Diaye, Msc Datenwissenschaft
PD Dr. med. Antje Timmer, Msc
Prof. Dr. med. Edeltraut Garbe, Msc

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS

Achterstraße 30 ● D-28359 Bremen

☎ +49-421-218-56862

FAX +49-421-218-56-941

Emails: ohlmeier@bips.uni-bremen.de, enders@bips.uni-bremen.de, czwikla@bips.uni-bremen.de,
ndiaye@bips.uni-bremen.de, timmer@bips.uni-bremen.de, garbe@uni-bremen.de

www.bips.uni-bremen.de



Prof. Dr. med. Roland Linder
Dirk Horenkamp-Sonntag, Msc
Dr. rer. medic. Susanne Engel
Dr. rer. nat. Frank Verheyen

Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen - WINEG

Bramfelder Straße 140 ● D-22305 Hamburg

☎ +49-40-6909-2302

FAX +49-40-6909-2307

Emails: prof.dr.roland.linder@wineg.de, dirk.horenkamp-sonntag@wineg.de,
dr.susanne.engel@wineg.de, dr.frank.verheyen@wineg.de

<http://www.tk.de/tk/wineg/118306>



Danksagung

Wir danken Herrn Werner Maier, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), für die Bereitstellung des regionalen Deprivationsindex für Deutschland „German Index of Multiple Deprivation (GIMD)“. Die in diesem Bericht vorgestellten Mehrebenen-Analysen wurden unter Verwendung dieses Index durchgeführt.

Maier W, Fairburn J, Mielck A. Regionale Deprivation und Mortalität in Bayern. Entwicklung eines ‚Index Multipler Deprivation‘ auf Gemeindeebene. [Regional Deprivation and Mortality in Bavaria. Development of a Community-Based Index of Multiple Deprivation]. Gesundheitswesen 2012; 74:416-425.

Maier W, Holle R, Hunger M, Peters A, Meisinger C, Greiser KH, Kluttig A, Völzke H, Schipf S, Moebus S, Bokhof B, Berger K, Mueller G, Rathmann W, Tamayo T, Mielck A, for the DIAB-CORE Consortium. The impact of regional deprivation and individual socio-economic status on the prevalence of Type 2 diabetes in Germany. A pooled analysis of five population-based studies. Diabet Med 2013; 30:e78-86.

Dokumenteninformationen

Version	Autor	Änderungsgrund	Datum
0.1	C. Ohlmeier & D. Enders	Erster Entwurf	13.02.2013
0.2	C. Ohlmeier & D. Enders	Ergänzungen nach Durchsicht durch J. Czwikla	14.02.2013
0.3	C. Ohlmeier & D. Enders	Ergänzungen nach Durchsicht von E. Garbe	13.03.2013
0.4	C. Ohlmeier & D. Enders	Ergänzungen nach Projekttreffen mit WINEG	22.03.2013
0.5	C. Ohlmeier & D. Enders	Ergänzungen nach Durchsicht von E. Garbe	22.03.2013
1.0	C. Ohlmeier & D. Enders	Finalisierung	26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Dokumenteninformationen	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
1 Hintergrund	12
2 Fragestellungen	13
3 Methoden	14
3.1 Datengrundlage	14
3.2 Inanspruchnahme von koronaren Interventionen	17
3.2.1 Definition der Studienpopulation	17
3.2.2 Identifizierung von Interventionen	17
3.2.3 Statistische Analyse	18
3.3 Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in Abhängigkeit vom Versorgungssektor	19
3.3.1 Definition der Studienpopulation	19
3.3.2 Identifizierung der Outcomes	20
3.3.3 Definition der Exposition	21
3.3.4 Ermittlung von Komorbiditäten, Interventionen und Arzneimittelverschreibungen ...	21
3.3.5 Primäre Analyse	21
3.3.6 Sensitivitätsanalyse	24
3.3.7 Subgruppenanalysen	28
3.4 Prädiktoren ambulant durchgeführter PCIs	28
3.4.1 Ermittlung von kontextuellen Faktoren	28
3.4.2 Primäre Analyse	28
3.4.3 Sensitivitätsanalyse	30
4 Ergebnisse	30
4.1 Inanspruchnahme von koronaren Interventionen	30
4.2 Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in Abhängigkeit vom Versorgungssektor	36
4.2.1 Charakteristika der Kohorte	36
4.2.2 Deskriptive Analysen	39
4.2.2.1 Inzidenzraten der Outcomes	39
4.2.2.2 Kaplan Meier-Analyse	40

4.2.3	Primäre Analyse.....	44
4.2.3.1	Cox-Regression	44
4.2.3.2	Logistische Regression.....	48
4.2.4	Sensitivitätsanalysen	49
4.2.4.1	Ausschluss nicht-elektiver PCIs über die Hauptentlassungsdiagnose.....	49
4.2.4.2	Propensity Score-Analyse.....	54
4.2.4.3	Berücksichtigung der Arzneimittelversorgung	57
4.2.4.4	Differenziertere Expositionsbetrachtung	59
4.2.4.5	Multimorbidität als Kovariable.....	61
4.2.5	Subgruppenanalyse	62
4.2.5.1	Ausschluss von Personen mit Vorgeschichte zum Outcome.....	62
4.3	Prädiktoren ambulant durchgeführter PCIs	63
4.3.1	Charakteristika der Kohorte	63
4.3.2	Primäre Analyse.....	64
4.3.3	Sensitivitätsanalyse	66
5	Diskussion.....	68
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	68
5.2	Interpretation.....	69
5.3	Übertragbarkeit.....	72
5.4	Limitationen	73
5.5	Stärken.....	74
6	Schlussfolgerung.....	74
	Literaturverzeichnis.....	75
	Appendix I.....	78
	Appendix II.....	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur und Inhalt der German Pharmacoepidemiological Research Database	15
Abbildung 2: Quartalspezifische, altersstandardisierte Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein von 2005 bis 2009, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 16-18, Appendix III)	31
Abbildung 3: Altersspezifische Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein in 2009, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 16-18, Appendix III)	32
Abbildung 4: Rohe und altersstandardisierte Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein nach Bundesland in 2009 (Tabelle 1-18, Appendix III)	33
Abbildung 5: Korrelation der Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein in 2009 mit der Anzahl an Einwohnern pro an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Kardiologen (Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung) auf Bundeslandebene	34
Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation nach Sektor der Intervention (Tabelle 56, Appendix III)	37
Abbildung 7: Verteilung des Elixhauser Komorbiditätsscores in der Studienpopulation nach Sektor der Intervention (Tabelle 58, Appendix III).....	38
Abbildung 8: Arzneimittelversorgung nach der Index-PCI nach Geschlecht und Sektor der Intervention (Tabelle 58, Appendix III).....	39
Abbildung 9: Inzidenz der Outcomes pro 100.000 Personenjahre nach einer PCI, getrennt nach Sektor der Intervention (Tabelle 59, Appendix III)	40
Abbildung 10: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Myokardinfarkt“ (Hauptanalyse).....	41
Abbildung 11: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Schlaganfall“ (Hauptanalyse)	42
Abbildung 12: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Re-Intervention“ (Hauptanalyse)	43
Abbildung 13: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Tod“ (Hauptanalyse).....	44
Abbildung 14: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Myokardinfarkt" (Sensitivitätsanalyse)	50
Abbildung 15: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Schlaganfall" (Sensitivitätsanalyse).....	51
Abbildung 16: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Re-Intervention" (Sensitivitätsanalyse).....	52
Abbildung 17: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Tod" (Sensitivitätsanalyse)	53
Abbildung 18: Balancierung der Kovariablen in der ungematchten und gematchten Kohorte.....	55

Abbildung 19: Balancierung der Kovariablen in der ungematchten Kohorte und der IPT-gewichteten Pseudopopulation	55
Abbildung 20: Verteilung des Propensity Scores in der gematchten und ungematchten Kohorte	56
Abbildung 21: Effekt der Landkreise auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI.....	66
Abbildung 22: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Myokardinfarkt“	80
Abbildung 23: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Schlaganfall“	81
Abbildung 24: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Re-Intervention“	81
Abbildung 25: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Tod“	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Adjustiertes Risiko für einen Myokardinfarkt nach einer PCI (Tabelle 65.a, Appendix III)...	45
Tabelle 2: Adjustiertes Risiko für einen Schlaganfall nach einer PCI (Tabelle 66.a, Appendix III).....	46
Tabelle 3: Adjustiertes Risiko für eine Re-Intervention nach einer PCI (Tabelle 67.a, Appendix III)	46
Tabelle 4: Adjustiertes Sterberisiko nach einer PCI (Tabelle 68.a, Appendix III)	47
Tabelle 5: Adjustiertes Risiko für ein frühes Outcome nach einer PCI (Tabelle 69-72, Appendix III) ...	48
Tabelle 6: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI (Sensitivitätsanalyse) (Tabelle 65.b-68.b, Appendix III)	54
Tabelle 7: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI in der primären Analyse und der Propensity Score-Analyse (Tabelle 76-99, Appendix III)	57
Tabelle 8: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI unter Berücksichtigung der Begleitmedikation (Tabelle 100-103, Appendix III).....	58
Tabelle 9: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI bei differenzierterer Expositionsbeurteilung (Tabelle 104-107, Appendix III)	60
Tabelle 10: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI unter Berücksichtigung der Multimorbidität (Tabelle 108-111, Appendix III).....	61
Tabelle 11: Adjustiertes Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall unter Ausschluss relevanter Vorerkrankungen (Tabelle 116 & 117, Appendix III).....	63
Tabelle 12: Einfluss von Kovariablen auf Patienten- und Kreisebene auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI (Tabelle 122, Appendix III)	65
Tabelle 13: Einfluss einer kategoriellen Altersvariable auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI (Tabelle 123, Appendix III).....	67
Tabelle 14: Einfluss der Interaktionen zwischen Facharztichte und Alter bzw. Multimorbidität auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI (Tabelle 126 & 127, Appendix III)	67
Tabelle 15: Definition perkutaner koronarer Interventionen	78
Tabelle 16: Definition der Outcomes	78
Tabelle 17: Definition von Komorbiditäten und Interventionen.....	78
Tabelle 18: Definition der Arzneimittel	79

Tabelle 19: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI bei verschiedenen Altersmodellierungen..... 82

Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DTAH	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10 th Revision, German Modification
IPT	Inverse Probability of Treatment
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
Pj	Personenjahre
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Techniker Krankenkasse
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WidO	Wissenschaftliches Institut der AOK

1 Hintergrund

Herz-Kreislaufkrankungen stellen weltweit die häufigste Todesursache dar. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) starben in 2008 circa 17,3 Millionen Menschen an einer Herz-Kreislaufkrankung, was einem Anteil von 30% an allen Todesfällen entspricht (1). In Europa sind sogar 42% aller Todesfälle auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführen. Die auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführende Mortalität ist seit den 1970er Jahren in westlichen Industrienationen rückläufig, allerdings ist dieser Trend in den osteuropäischen Ländern entweder nur schwach ausgeprägt, gar nicht zu beobachten oder sogar gegenläufig (2). Als Gründe für den in den westlichen Industrienationen beobachteten Rückgang sind die Abnahme der Prävalenz von relevanten Risikofaktoren, sowie das verbesserte Überleben nach Akutereignissen (bspw. Schlaganfall oder Myokardinfarkt) aufgrund von Neuerungen im therapeutischen Bereich (bspw. Lysetherapie) anzusehen (3).

Die Prävalenzen von Herz-Kreislaufkrankungen wie der Koronaren Herzkrankheit (KHK) nahm im Verlauf der letzten Jahre zu (4). Die KHK tritt dabei vor allem im höheren Lebensalter vermehrt auf. Die Prävalenz der KHK beträgt in der Altersgruppe der über 65-Jährigen deutlich über 15% und ist bei Männern höher als bei Frauen (4). Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der starken Altersabhängigkeit der KHK ist zukünftig ein deutlicher Anstieg der Anzahl von Personen mit KHK zu erwarten.

In den letzten Jahren gab es verschiedene Neuerungen im therapeutischen Bereich von Herz-Kreislaufkrankungen, zum Beispiel die zunehmende Versorgung nach Ballondilatationen mit Medikamenten freisetzenden Stents (z.B. mit den Wirkstoffen Sirolimus oder Paclitaxel) (5). Unterschiede in der Versorgung zwischen Ländern und Regionen sind beschrieben worden (6), genauere Informationen zu Anwendung spezieller Verfahren und zu Einflussfaktoren auf deren Anwendung sowie zu Ergebnissen der Therapien in der Routineanwendung, insbesondere in älteren Bevölkerungsgruppen, sind derzeit jedoch rar. Einige Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Therapieformen in der älteren und multimorbiden Bevölkerung seltener angewendet werden (7). Umfassendere Daten zu Versorgungsverläufen und Versorgungsmustern hinsichtlich der genannten Therapieform, insbesondere im Längsschnitt, liegen derzeit jedoch nicht vor.

Weiter konnte beobachtet werden, dass aufgrund der zunehmenden Spezialisierung im ambulanten Bereich, Eingriffe, die früher üblicherweise im Krankenhaus durchgeführt wurden, vermehrt in den ambulanten Sektor verlagert werden (8). Qualitätssicherungsmaßnahmen - u.a. für den Indikator perkutane koronare Interventionen (PCI) - erfolgten in Deutschland unter Anwendung unterschiedlicher Methoden lange für beide Sektoren getrennt (9-11). Mittlerweile wurden diesbezüglich entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen etabliert, die explizit eine sektorübergreifende Perspek-

tive einnehmen sollen (12). Ein Vergleich der Qualität beider Sektoren unter Anwendung gleicher Methoden wurde bisher jedoch nicht durchgeführt.

2 Fragestellungen

In dieser Studie sollten die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie häufig werden verschiedene Formen der PCI (PCI allgemein, PCI mit Stenteinlage, PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents) durchgeführt?
 - a. Gibt es in der Anwendungshäufigkeit Unterschiede nach Alter, Geschlecht oder Region?
2. Unterscheidet sich das Risiko für therapierrelevante Endpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention oder Tod) nach PCI in Abhängigkeit vom Sektor (stationär vs. ambulant), in dem die PCI durchgeführt wurde?
3. Haben Alter, Geschlecht und Multimorbidität einen Einfluss auf den Anteil der ambulant durchgeführten Interventionen an allen durchgeführten Interventionen und in Abhängigkeit vom Typ der PCI?
 - a. Bestehen regionale Variationen beim Einfluss von Alter, Geschlecht und Multimorbidität auf den Anteil der ambulant durchgeführten Interventionen an allen durchgeführten Interventionen?
 - b. Haben kontextuelle Faktoren wie Urbanität, regionale Deprivation und (Fach-)Arztdichte einen Einfluss auf die Häufigkeit und Art der Leistungserbringung sowie auf den Anteil der ambulant durchgeführten Interventionen?

Im Rahmen der genannten Fragestellungen sollten folgende Hypothesen untersucht werden:

Hypothese 1:

Für identische Eingriffe gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der Behandlungsergebnisse zwischen dem ambulanten und stationären Bereich nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Multimorbidität.

Hypothese 2:

Sowohl höheres Alter als auch Multimorbidität erhöhen den Anteil von stationären Eingriffen. Diese Effekte sind jedoch regional variabel und in Regionen mit hoher ambulanter Versorgungsdichte weniger ausgeprägt.

3 Methoden

3.1 Datengrundlage

Als Datengrundlage zur Umsetzung dieses Vorhabens stand eine administrative Datenbank mit Abrechnungsdaten aus dem ambulanten und stationären Sektor von vier gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVen) zur Verfügung (German Pharmacoepidemiological Research Database, GePaRD), welche am „Leibniz Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS“ angesiedelt ist. Für die circa 17 Millionen Versicherten (etwa 21% der deutschen Bevölkerung), zu denen entsprechende Daten vorliegen, konnte eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung wie für die bundesdeutsche Bevölkerung gezeigt werden. Weiter konnte für die Versicherten ein ähnlicher Arzneimittelverbrauch wie im Arzneimittelverordnungsreport gezeigt werden (13, 14). Zudem wurde und wird die externe und interne Validität der Datenbank in mehreren Validierungsstudien untersucht. Bis jetzt wurden in diesem Rahmen mehrere Projekte zur Validierung von schwangerschafts- und mortalitätsrelevanten Informationen durchgeführt (15, 16).

Die projektbezogene Datenbank deckt alle Regionen Deutschlands ab, da sie neben Daten von zwei im Raum Bremen bzw. Bremen und Niedersachsen tätigen Krankenkassen auch Daten von zwei großen Krankenkassen mit einem deutschlandweiten Einzugsgebiet beinhaltet (17). Für diese Studie wurden jedoch nur Daten von Personen aus drei GKVen herangezogen, da nur diese dem Projekt zugestimmt hatten. Dies entsprach einem Datenumfang von über acht Millionen Versicherten (etwa 10% der deutschen Bevölkerung). Hierbei wurden Daten von einer überregional tätigen Krankenkasse (Techniker Krankenkasse(TK)) mit circa acht Mio. Versicherten und von zwei im nordwestlichen Raum Deutschlands vertretenen regionalen Krankenkassen (hkk und Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) Bremen / Bremerhaven) mit insgesamt circa 500.000 Versicherten in der Studie berücksichtigt. Die Nutzung von Daten der GKV für die wissenschaftliche Forschung ist in Deutschland im Sozialgesetzbuch (SGB) X § 75 geregelt. Für die Nutzung der Datenbank wurde am BIPS ein übergeordnetes Datenschutzkonzept entwickelt, welches von den beteiligten GKVen und den zuständigen Bundes- bzw. Landesbehörden genehmigt wurde.

Stammdaten

Unter Stammdaten sind solche Variablen zu verstehen, die keine Beschreibung der medizinischen Versorgung ermöglichen, sondern vielmehr den Versicherten in Bezug auf soziodemographische Merkmale und Aspekte, die die Versicherung an sich betreffen, beschreiben. Zur Soziodemographie sind in GePaRD Variablen wie Geburtsjahr, Geschlecht, Bildung, Berufsstatus, Nationalität (Deutsch versus Andere) und Wohnsitz (auf Kreisebene) vorhanden. Zudem liegen zu den einzelnen Versicherten Informationen zu Beginn und Ende der einzelnen Versicherungsperioden, der Art der Versiche-

zung (familienversichert, hauptversichert o.ä.) und dem Austrittsgrund aus der Versicherung (z.B. Tod) vor (18).

Die in GePaRD enthaltenen Daten sind in Abbildung 1 dargestellt.

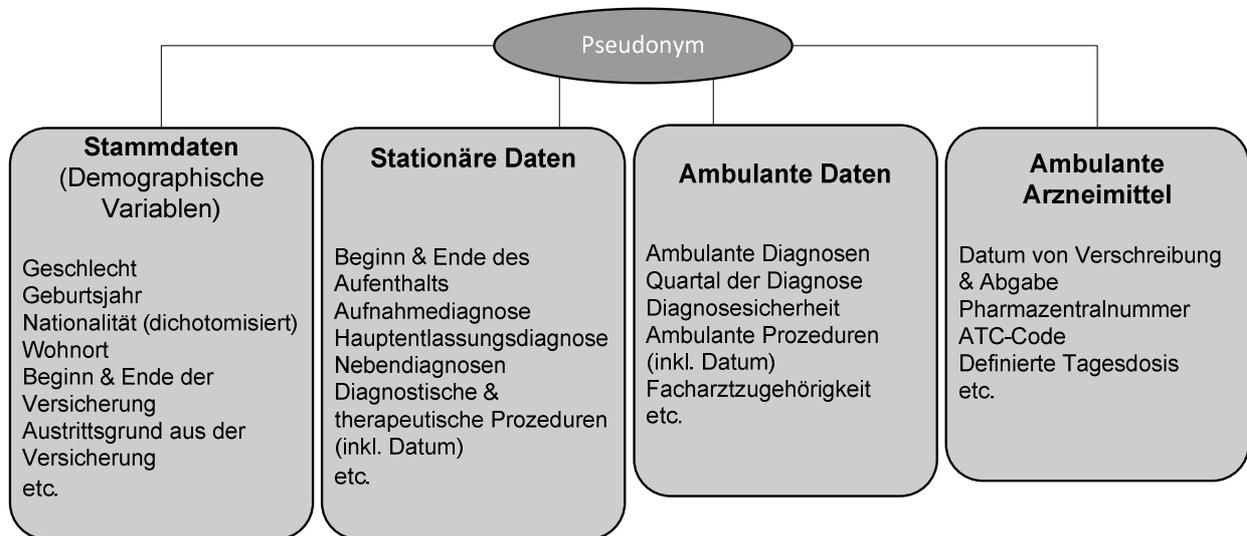


Abbildung 1: Struktur und Inhalt der German Pharmacoepidemiological Research Database

Ambulante Daten

In GePaRD liegen unter anderem ambulant gestellte Diagnosen vor, welche nach der Deutschen Modifikation der International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10-GM) kodiert sind (19). Seit 2004 besteht für ambulant tätige Ärzte außerdem die Pflicht, einen Diagnosezusatz zur Sicherheit der Diagnose anzugeben. Sollen geplante oder erfolgte Leistungen vor Stellung einer gesicherten Diagnose begründet werden, ist eine Verdachtsdiagnose (Zusatz „V“) anzugeben. Zum Ausschluss einer Erkrankung wird die Diagnose als Ausschlussdiagnose (Zusatz „A“) gekennzeichnet und im Falle einer Behandlung zur Rezidivprophylaxe sollte der Diagnosezusatz „Z“ eingefügt werden, um somit einen (symptomlosen) Zustand nach der betreffenden Diagnose zu kennzeichnen. Bei einer gesicherten Diagnose ist der Zusatz „G“ anzugeben (18, 19). Diagnosezusätze liegen in den Daten, die dieser Studie zugrunde liegen, bei einer Kasse ab 2004 vor. Bei den zwei weiteren beteiligten Krankenkassen sind die Informationen zu den Diagnosezusätzen in den Jahren 2004 und 2005 nicht vollständig dokumentiert. Ab 2006 liegen jedoch auch hier Informationen zur ambulanten Diagnosesicherheit in umfassendem Ausmaß vor. Aufgrund abrechnungstechnischer Besonderheiten liegen zu ambulant gestellten Diagnosen keine Datumsangaben vor. Die Diagnosen lassen sich lediglich dem entsprechenden Quartal zuordnen.

Ambulant erbrachte diagnostische und therapeutische Eingriffe (z.B. PCI) können in GePaRD über den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) identifiziert werden, welche mit einer exakten Datumsangabe versehen sind (18).

Stationäre Daten

Je Behandlungsfall im Krankenhaus befinden sich in GePaRD Datumsangaben zur Aufnahme und Entlassung. Zudem liegen pro Fall Aufnahme-, Hauptentlassungs- und Nebendiagnosen in ICD-10-GM-Form vor. Außerdem sind eventuelle diagnostische und therapeutische Maßnahmen über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS-Code) mit dem dazugehörigen Datum in den Daten enthalten (20).

Arzneimittel

Die Arzneimitteldaten der GePaRD enthalten alle Verordnungen, die von der Krankenversicherung erstattet und in den Apotheken eingelöst worden sind. Dabei liegen sowohl für die Verschreibung als auch für die Abgabe des Arzneimittels Datumsangaben in GePaRD vor (13). Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind mit wenigen Ausnahmen von der Erstattung durch die GKV ausgenommen und somit auch nicht in der Datenbank sichtbar (21). Gilt ein nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard, so ist eine Erstattung durch die GKV allerdings möglich. Dies trifft beispielsweise auf Acetylsalicylsäure (ASS) zu, welches nicht verschreibungspflichtig ist, jedoch in der Nachsorge von arteriellen Eingriffen als Therapiestandard gilt (22).

Die Arzneimittel werden über eine für jedes Arzneimittel eindeutige Pharmazentralnummer (PZN) kodiert. Zur Identifizierung der verordneten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen aus der PZN wurde die dafür am BIPS eingerichtete Referenzdatenbank verwendet. Diese enthält unter anderem Informationen zu Wirkstoff- und Handelsnamen, Wirkstoffstärke, Packungsgröße, Defined Daily Dose (DDD) und der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-Code) (13). Arzneimittelverschreibungen werden in dieser Studie über den ATC-Code des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) operationalisiert.

Die einzelnen Daten der verschiedenen Sektoren können über ein Versichertenpseudonym miteinander verknüpft werden.

3.2 Inanspruchnahme von koronaren Interventionen

Zur Analyse der Inanspruchnahme von koronaren Interventionen wurde eine retrospektive, offene Kohortenstudie durchgeführt. Für den Zeitraum 2004-2009 wurde dabei die Häufigkeit von koronaren Interventionen quartalsweise und für das jeweilige Jahr in verschiedenen Stratifizierungen beschrieben.

3.2.1 Definition der Studienpopulation

Einschlusskriterien

Grundsätzlich wurden in die Studienpopulation alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 2004 und 2009 zumindest eine aktive Versicherungsperiode aufwiesen.

Ausschlusskriterien

Personen ohne Angaben zu Alter, Geschlecht oder der Wohnregion wurden von der Aufnahme in die Studienpopulation ausgeschlossen.

Kohorteneintritt

Der Eintritt in die Studienpopulation erfolgte mit dem Beginn der ersten aktiven Versicherungsperiode zwischen 2004 und 2009.

Kohortenaustritt

Der Austritt aus der Kohorte war definiert als eines der folgenden Ereignisse, je nachdem was zuerst eintrat:

- Ende einer Versicherungsperiode (inkl. Tod)
- Ende des Follow-ups (31.12.2007 (hkk & AOK Bremen / Bremerhaven) oder 31.12.2009 (TK))

Nach Kohortenaustritt konnte der Versicherte mit dem Beginn einer neuen aktiven Versicherungsperiode erneut in die Kohorte eintreten. Als Zeit unter Risiko wurde dabei nur die aktive Versicherungszeit angesehen.

3.2.2 Identifizierung von Interventionen

In der Studienpopulation wurden stattgefunden PCI anhand der OPS- und EBM-Codes in den entsprechenden Zeiträumen identifiziert. Im stationären Bereich konnte anhand der OPS-Codes zwischen den einzelnen Arten der PCI (PCI allgemein, PCI mit Stenteinlage, PCI mit Einlage eines Medi-

kamente freisetzenden Stents) unterschieden werden. Im ambulanten Bereich war dies aufgrund von mangelnder Spezifität der zur Verfügung stehenden EBM-Codes nicht möglich. Hier konnte lediglich festgestellt werden, dass eine PCI durchgeführt wurde, da ambulante OPS-Codes, die zusätzlich zur EBM-Kodierung genutzt werden können, kaum angewendet wurden. Die Codes zur Ermittlung der einzelnen Interventionen sind in Tabelle 15 im Appendix I dargestellt.

3.2.3 Statistische Analyse

Die Interventionsrate wurde getrennt für Frauen und Männer für jedes einzelne Quartal und für das jeweilige Gesamtjahr berechnet (stratifiziert nach Alter (5-Jahres-Schritte), Sektor der Intervention und Bundesland). Zur Errechnung der quartals- und jahresspezifischen Interventionsraten wurde die Anzahl der Interventionen in dem jeweiligen Quartal / Jahr durch die akkumulierte Personenzahl der Studienteilnehmer in dem jeweiligen Quartal / Jahr geteilt und pro 100.000 Personenjahre (Pj) angegeben. Dabei wurden alle durchgeführten Interventionen berücksichtigt. Eine Person stand nach einer ersten PCI demnach weiter unter Risiko für eine weitere PCI.

Die Personenzahl errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Enddatum (Ende der Versicherung oder Quartals- bzw. Jahresende) und dem Beginndatum (Beginn der Versicherungszeit in dem jeweiligen Quartal bzw. Jahr oder Beginn des Quartals oder Jahr).

Die Berechnung der Rate erfolgte getrennt für PCI allgemein, PCI mit Stenteinlage und PCI mit Einlage eines Medikamenten freisetzenden Stents in allen genannten Stratifizierungen, wobei im ambulanten Bereich aufgrund der mangelnden Code-Spezifität keine getrennte Darstellung der einzelnen PCI-Arten möglich war.

Die Berechnung der Konfidenzintervalle (KI) für die Interventionsraten erfolgte nach der Substitutionsmethode (23).

1. Schritt: Berechnung von KI für Interventionen:

Wenn die Anzahl der Fälle = 0 dann ist

$$KI = [\text{untere KI} - \text{Grenze}, \text{obere KI} - \text{Grenze}] = \left[0; \log\left(\frac{\alpha}{2}\right)\right].$$

Ansonsten für Anzahl der Fälle=r:

$$KI = \left[0.5 \cdot \text{cinv}\left(\frac{\alpha}{2}; 2r\right); 0.5 \cdot \text{cinv}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; 2(r + 1)\right)\right]$$

wobei $\text{cinv}(p, df)$ das p-te Quantil der Chi-Quadrat Verteilung mit df Freiheitsgraden darstellt.

2. Schritt: Berechnung der KI für Raten:

$$KI_{Rate} = \left[\frac{\text{untere KI} - \text{Grenze}}{\text{Personenzeit}} \cdot 365,25 \cdot 100.000; \frac{\text{obere KI} - \text{Grenze}}{\text{Personenzeit}} \cdot 365,25 \cdot 100.000 \right]$$

Für jedes der untersuchten Jahre wurden zudem altersstandardisierte Interventionsraten auf Bundeslandebene berechnet. Als Referenzbevölkerung wurde dazu die Altersverteilung des jeweiligen Bundeslandes aus dem entsprechenden Studienjahr herangezogen. KI für die altersstandardisierten Interventionsraten wurden nach der Methode von Chiang berechnet (24).

3.3 Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in Abhängigkeit vom Versorgungssektor

Der Vergleich des Risikos für bestimmte Outcomes in Abhängigkeit vom Sektor der durchgeführten PCI sollte für identische Eingriffe erfolgen. Wie bereits erwähnt wurde, konnte für den ambulanten Bereich jedoch nur eine unzureichende Anwendung der spezifischen OPS-Codes festgestellt werden. Dies schränkte diese Analyse insofern ein, dass diese nur für die Gesamtgruppe der PCI durchgeführt werden konnte und keine separate Analyse für PCIs mit Stenteinlage und PCIs mit Einlage eines Medikaments freisetzenden Stents erfolgen konnte.

Zur Bestimmung des Einflusses des Versorgungssektors auf das Risiko verschiedener Outcomes wurden retrospektive Kohortenstudien durchgeführt, wobei die einzelnen Auswertungen separat für Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention und Tod durchgeführt wurden. Zunächst wurde mittels Kaplan Meier-Analyse separat das Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention oder Tod nach der PCI untersucht. In der Hauptanalyse wurde mittels Cox-Regression untersucht, inwiefern sich die jeweiligen adjustierten Risiken zwischen den Versorgungssektoren, in denen die PCI durchgeführt wurde, unterscheiden.

3.3.1 Definition der Studienpopulation

Einschlusskriterien

Versicherte konnten grundsätzlich in die Studienpopulation aufgenommen werden, wenn sie zwischen 2004 und 2009 mindestens eine aktive Versicherungsperiode aufwiesen.

Ausschlusskriterien

Versicherte ohne Angaben, zu Alter, Geschlecht oder der Wohnregion wurden von der Aufnahme in die Studienpopulation ausgeschlossen. Des Weiteren durften Versicherte, um in die Studienpopulation aufgenommen zu werden, im Jahr vor der Index-PCI (Definition siehe unten) keine PCI aufweisen. Weiter wurden Versicherte von der Aufnahme in die Studienpopulation ausgeschlossen, wenn sie

während des stationären Aufenthalts, währenddessen die Index-PCI stattfand, eine Aufnahmediagnose zum akuten Koronarsyndrom bzw. zu einem rezidivierenden Myokardinfarkt erhalten hatten (Tabelle 17, Appendix I). Hierdurch sollte gewährleistet werden, dass nur elektive PCIs im ambulanten und stationären Sektor miteinander verglichen werden.

Außerdem mussten Familienversicherte der hkk von der Aufnahme in die Studienpopulation ausgeschlossen werden, da Daten zum Austrittsgrund aus der Krankenkasse (u.a. Tod) in dieser Versicherungsgruppe fehlen.

Kohorteneintritt

Personen wurden mit der ersten PCI zwischen 2005 und 2009 in die Studienpopulation aufgenommen (Indextag / Index-PCI), wenn diesem Eingriff eine mindestens einjährige durchgängige Versicherungsperiode vorausging.

Kohortenaustritt

Der Austritt aus der Kohorte wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse, je nachdem welches zuerst eintrat:

- Ende der Versicherungsperiode (inkl. Tod)
- Ende des Follow-ups (31.12.2007 (hkk & AOK Bremen / Bremerhaven) oder 31.12.2009 (TK))
- Eintritt des jeweiligen Outcomes (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention oder Tod)

3.3.2 Identifizierung der Outcomes

Bis zum Ende der Versicherungszeit bzw. bis zum Ende des Follow-ups wurden die Versicherten auf das Vorliegen von Codes zu Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention und Tod untersucht. Als Zeitpunkt des Ereignisses wurde für Myokardinfarkt und Schlaganfall jeweils das Aufnahmedatum für den stationären Aufenthalt mit der jeweiligen Hauptentlassungsdiagnose festgelegt. Der Zeitpunkt des Ereignisses „Re-Intervention“ war definiert als das in GePaRD zur Verfügung stehende Datum für die durchgeführte Prozedur. Für den Todeszeitpunkt galt das Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus oder das Ende der Versicherungsperiode mit dem Austrittsgrund „Tod“.

Die ICD-10-GM-Codes, die zur Ermittlung von Patienten mit einem Schlaganfall oder einem Myokardinfarkt herangezogen wurden, bzw. OPS- oder EBM-Codes, anhand derer eine Re-Intervention operationalisiert wurde, sind in Tabelle 16 des Appendix I aufgelistet.

3.3.3 Definition der Exposition

Als Exposition war in dieser Studie der Sektor, in dem die PCI durchgeführt wurde, anzusehen. Unterschieden wurde hierbei anhand der Abrechnung der PCI. Interventionen, die anhand des EBM kodiert wurden, wurden als ambulant durchgeführte PCIs angesehen. PCIs, die mittels OPS-Code abgerechnet wurden, wurden hingegen als stationäre PCIs angesehen.

3.3.4 Ermittlung von Komorbiditäten, Interventionen und Arzneimittelverschreibungen

Charakteristika der Patienten, die zum einen zur Beschreibung der Studienpopulation herangezogen wurden und zum anderen zur Adjustierung im Cox-Regressionsmodell benötigt wurden, wurden am Indextag der PCI (Alter) bzw. in den 365 Tagen vor dem Indextag erhoben (Morbidity und frühere Interventionen). Zur Ermittlung der Morbidity des Jahres vor dem Indextag wurden alle stationären Haupt- und Nebendiagnosen, sowie gesicherte ambulante Diagnosen herangezogen. In den Jahren 2004 und 2005 wurde der Zusatz zur ambulanten Diagnosesicherheit nicht berücksichtigt, da bei den drei beteiligten Krankenkassen die Angaben zur Diagnosesicherheit in den betroffenen Jahren in unterschiedlicher Vollständigkeit vorlagen. Diagnosen, die dem stationären Aufenthalt entstammten, während dessen die Index-PCI durchgeführt wurde, wurden in der Ermittlung der Komorbidität nicht berücksichtigt. Die Definitionen der einzelnen Komorbiditäten und Interventionen sind Tabelle 17 des Appendix I zu entnehmen. Neben den Erkrankungen, die im Elixhauser Komorbiditätsscore enthalten sind, wurden die Komorbiditäten KHK, Fettstoffwechselstörungen und Schlaganfall erhoben, wobei bei der Komorbidität „früherer Schlaganfall“ auch Diagnosen berücksichtigt wurden, die mit einer ambulanten Diagnosesicherheit „Z“ (Zustand nach) gekennzeichnet waren. Weiter wurde erhoben, ob der Versicherte sich im Jahr vor der Index-PCI bereits einer Bypass-Operation unterzogen hat.

Arzneimittel, die in einer Sensitivitätsanalyse als Kovariablen berücksichtigt wurden, sind in Tabelle 18 des Appendix I definiert. Im Zeitraum von vier Wochen nach der PCI wurde dabei überprüft, ob ein Patient eine Verschreibung von ASS, Clopidogrel, Clopidogrel-Kombinationen (mit ASS) oder Prasugrel aufwies.

3.3.5 Primäre Analyse

Inzidenzraten der Outcomes

Zunächst erfolgte eine Berechnung der rohen Inzidenzrate der untersuchten Behandlungsergebnisse. Die Inzidenzrate der Behandlungsergebnisse wurde stratifiziert für Alter (5-Jahres-Schritte), Geschlecht, Versorgungssektor und Region (Bundesland) ermittelt. Für den stationären Sektor erfolgte

außerdem eine separate Ermittlung der Inzidenzraten für PCI allgemein, PCI mit Stenteinlage und PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents. Zur Errechnung der Inzidenzraten wurde die Anzahl der Fälle durch die akkumulierte Personenzeit in dem jeweiligen Stratum der Studienteilnehmer geteilt. Die Personenzeit errechnete sich dabei aus der Differenz zwischen dem Enddatum (Austritt aus Versicherung, Ende Follow-up, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention oder Tod) und dem Beginndatum (Datum der Index-PCI). Nicht-tödliche Ereignisse wurden hierbei nicht als Zensierungen der Personenzeit angesehen. Erleidet beispielsweise ein Patient im Follow-up einen Schlaganfall, stand er jedoch weiterhin unter Risiko für einen Myokardinfarkt, eine Re-Intervention oder zu sterben. Für jedes der untersuchten Outcomes wurde also eine unterschiedliche Anzahl an Pj der Ermittlung der Inzidenzrate zugrunde gelegt. Die Berechnung der dazugehörigen KI erfolgte nach der unter 3.3.5 bereits beschriebenen Substitutions-Methode.

Kaplan Meier-Analyse

Die unadjustierten Überlebenszeiten bzw. Zeiten bis zum Eintreten eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls oder einer Re-Intervention nach der PCI wurden in einer Kaplan Meier-Kurve stratifiziert nach dem Sektor der PCI dargestellt. Der Austritt aus der Versicherung (inkl. Tod bei den Endpunkten Myokardinfarkt, Schlaganfall und Re-Intervention), sowie das Ende des Follow-ups wurden hierbei als Zensierungen angesehen. Ein Log-Rank-Test zum Niveau $\alpha=5\%$ wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Überlebenszeiten bei ambulanter und stationärer PCI unterscheiden.

Cox-Regression

Zur Durchführung eines adjustierten Vergleichs des Einflusses der Versorgungssektoren (Referenz=stationär) auf die oben genannten Outcomes wurde ein Cox-Regressionsmodell verwendet.

Folgende unabhängige Variablen wurden in der Adjustierung des vollen Modells berücksichtigt:

Komorbiditäten des Elixhauser Komorbiditätsscores

- Herzinsuffizienz (Referenz=nein)
- Herzrhythmusstörungen (Referenz=nein)
- Herzklappenerkrankungen (Referenz=nein)
- Pulmonale Durchblutungsstörung (Referenz=nein)
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (Referenz=nein)
- Bluthochdruck (Referenz=nein)
- Lähmungen (Referenz=nein)
- Andere neurologische Erkrankungen (Referenz=nein)
- Chronische Lungenerkrankungen (Referenz=nein)

- Diabetes mellitus (Referenz=nein)
- Hypothyreose (Referenz=nein)
- Nierenversagen (Referenz=nein)
- Leberkrankheit (Referenz=nein)
- Ulkuskrankheit (Referenz=nein)
- AIDS / HIV (Referenz=nein)
- Lymphom (Referenz=nein)
- Bösartige Neubildungen (Referenz=nein)
- Rheumatoide Arthritis (Referenz=nein)
- Koagulopathie (Referenz=nein)
- Fettleibigkeit (Referenz=nein)
- Gewichtsverlust (Referenz=nein)
- Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltstörungen (Referenz=nein)
- Blutungsanämie (Referenz=nein)
- Eisenmangelanämie (Referenz=nein)
- Alkoholmissbrauch (Referenz=nein)
- Drogenmissbrauch (Referenz=nein)
- Psychosen (Referenz=nein)
- Depression (Referenz=nein)

Weitere relevante Komorbiditäten / Interventionen

- Früheres akutes Koronarsyndrom (Referenz=nein)
- Sonstige KHK (Referenz=nein)
- Fettstoffwechselstörungen (Referenz=nein)
- Früherer Schlaganfall (Referenz=nein)
- Frühere Bypass-OP (Referenz=nein)

Sonstige Variablen

- Alter stetig (Referenz= 60 Jahre)
- Geschlecht (Referenz=männlich)
- Jahr der Index-PCI (Referenz=2005)

Die Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores wurden dabei einzeln in das statistische Modell aufgenommen. Im Elixhauser Komorbiditätsscore wurden die Informationen zu Bluthochdruck,

Diabetes mellitus und bösartigen Neubildungen in jeweils zwei Variablen erfasst, wobei nach Schweregrad der Erkrankung differenziert wurde (25). Um Multikollinearität im Cox-Regressionsmodell zu vermeiden, wurden diese Variablen zu jeweils einer Variablen zusammengeführt.

Mittels Backward-Selection (Kriterium, um im Modell zu bleiben: Wald-Test p-Wert $<0,05$) wurden die Kovariablen ermittelt, die schließlich in das finale Modell mit aufgenommen wurden. In diesem Modell wurden die Kovariablen Geschlecht, Alter, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, früherer Schlaganfall, früheres akutes Koronarsyndrom, sonstige KHK und frühere Bypass-Operation fixiert und konnten somit nicht in der Backward-Selection eliminiert werden.

Um zu überprüfen, ob die stetige Altersmodellierung angemessen ist, wurde die Cox-Regression mit drei unterschiedlich definierten Altersvariablen auf Basis des finalen Modells wiederholt. Dabei wurde in der ersten Analyse das Alter linear und quadratisch, in der zweiten Analyse als log-transformierte Variable und in der dritten Analyse als kategorielle Variable mit den Kategorien <45 Jahre, $45-<55$ Jahre, $55-<65$ Jahre, $65-<75$ Jahre und ≥ 75 Jahre in das Modell mit aufgenommen.

Äquivalenztest

Zur Prüfung der Gleichheit des Einflusses des Versorgungssektors auf die Behandlungsergebnisse wurde ein Äquivalenztest durchgeführt. Die Nullhypothese war dabei, dass die adjustierten Hazard Ratios (HR) für das Behandlungsergebnis zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor nicht äquivalent sind. Hierbei wurde ein Äquivalenzbereich von 10% herangezogen. Demnach wurde die Nullhypothese abgelehnt, wenn das 95%-KI für das HR zwischen 0,9 und 1,1 lag.

Logistische Regression

Zusätzlich wurde in Personen, die während des Follow-ups ein Outcome entwickelt haben, eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, in der für jedes Outcome separat der Einfluss des Sektors der Intervention auf das frühe Auftreten des jeweiligen Outcomes (innerhalb der ersten 30 Tage) im Vergleich zu einem späteren Outcome ermittelt wurde. Zur Adjustierung wurden jeweils die Kovariablen des finalen Modells der primären Analyse berücksichtigt

3.3.6 Sensitivitätsanalyse

Ausschluss Nicht-elektiver PCIs über Hauptentlassungsdiagnose

Im Vergleich zur in 3.3.1 definierten Studienpopulation wurde die Kaplan Meier-Analyse und das Cox-Regressionsmodell zusätzlich anhand einer veränderten Studienpopulation durchgeführt. Hierbei wurden im Gegensatz zur in 3.3.1 definierten Studienpopulation Personen mit einer *Hauptentlas-*

sungsdiagnose zum akuten Koronarsyndrom oder einem rezidivierendem Myokardinfarkt ausgeschlossen und nicht Personen mit einer entsprechenden Aufnahmediagnose.

Propensity Score-gematchte Kohorte

Als eine Alternative zur Adjustierung im Cox-Regressionsmodell wurde ein Propensity Score-Matching durchgeführt. In der in 3.3.1 definierten Studienpopulation wurde die Wahrscheinlichkeit geschätzt, eine PCI im ambulanten Bereich erhalten zu haben. Dazu wurde ein logistisches Modell definiert, in welchem der Sektor der Intervention die abhängige Variable darstellte. Alter, Geschlecht, Bundesland, Jahr der PCI, Komorbiditäten des Elixhauser Komorbiditätsscores und sonstige Komorbiditäten / Interventionen wurden in diesem Regressionsmodell als Kovariablen berücksichtigt. Der Propensity Score war dabei definiert als die geschätzte Wahrscheinlichkeit, eine PCI im ambulanten Bereich erhalten zu haben. Ein Greedy 6->1 Digit Matching wurde durchgeführt, um Patienten mit ambulanter PCI zu Personen mit stationärer PCI zu matchen (26). Das Matching-Verhältnis betrug hierbei 1:1.

In der Propensity Score gematchten Kohorte wurde die Balancierung der Patientencharakteristika in Personen mit ambulanter PCI im Vergleich zu Personen mit stationärer PCI ermittelt. Die Balancierung wurde durch den Vergleich deskriptiver Tabellen überprüft. Außerdem wurde zu jeder Kovariablen die standardisierte Differenz berechnet:

$$SD = \frac{|\bar{x}_{amb} - \bar{x}_{stat}|}{\sqrt{\frac{s_{amb}^2 - s_{stat}^2}{2}}},$$

wobei \bar{x} den Mittelwert und s^2 die empirische Varianz in der jeweiligen Gruppe für die Kovariable x bezeichnet. Die standardisierte Differenz aller Kovariablen wurde anschließend in der ungematchten und gematchten Stichprobe graphisch dargestellt.

Zur Bildung der gematchten Kohorte wurden noch zwei weitere Propensity Score Modelle verwendet. In dem ersten Modell wurden Interaktionen der Kovariablen mit Alter und Geschlecht in das Modell mit aufgenommen, in dem zweiten Modell wurden die einzelnen Kovariablen des Elixhauser Komorbiditätsscores zu einem Index zusammengefasst und in das Modell mit aufgenommen. Das finale Cox-Regressionsmodell der primären Analyse wurde dann mit den Daten der Propensity Score-gematchten Kohorte berechnet, welche die geringste Summe der standardisierten Differenz aufwies, sofern die graphische Überprüfung keine Unbalanciertheit in einzelnen Kovariablen aufzeigte.

Das Propensity Score-Matching hatte den Nachteil, dass Patienten, zu denen keine Matching-Partner gefunden werden konnten, aus der Cox-Regression ausgeschlossen werden mussten. Dadurch wurden die KI der HRs in der Propensity Score-Analyse breiter als in der primären Analyse. Es wurde deshalb zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die den Propensity Score zur Adjustierung verwendet und keine Patienten in der Cox-Regression ausschließt. Dabei wurde der Propensity Score dazu genutzt,

für jeden Patienten aus der Kohorte ein „Inverse Probability of Treatment“ (IPT)-Gewicht zu ermitteln. Das IPT-Gewicht wurde definiert als $1/(\text{Propensity Score})$ für Patienten mit einer PCI im ambulanten Sektor und $1/(1-\text{Propensity Score})$ für Patienten mit einer PCI im stationären Sektor. Durch die Gewichtung wurde eine Pseudopopulation erzeugt, in der die Kovariablen ebenfalls balanciert sein sollten. Die Balancierung wurde analog zu der gematchten Kohorte durch die Berechnung der standardisierten Differenz in der Pseudopopulation überprüft. Das finale Cox-Regressionsmodell der primären Analyse wurde dann mit den Patienten der kompletten Studienkohorte berechnet, wobei die einzelnen Patienten mit ihrem jeweiligen IPT-Gewicht berücksichtigt wurden.

Extreme Gewichte (nahe der 0 oder wesentlich größer als 1) können die Ergebnisse der Analyse stark verzerren. Es wurde deshalb zusätzlich zur normalen IPT-Gewichtung eine Analyse mit stabilisierten Gewichten durchgeführt. Dabei wurde das IPT-Gewicht für Patienten mit einer PCI im ambulanten Sektor mit der relativen Häufigkeit für eine PCI im ambulanten Sektor in der Studienpopulation multipliziert. Das IPT-Gewicht für Patienten mit einer PCI im stationären Sektor wurde mit der relativen Häufigkeit für eine PCI im stationären Sektor in der Studienpopulation multipliziert. Hierdurch soll eine Zentrierung der Gewichte um 1 erreicht werden. Um dennoch den Einfluss von extremen Gewichten auf die Analyse zu untersuchen, wurden drei weitere Analysen mit den stabilisierten IPT-Gewichten durchgeführt, wobei jeweils die 1% (bzw. 5%, 10%) der kleinsten Gewichte auf den Wert des 1% (bzw. 5%, 10%)-Quantils der Gewichte gesetzt und die 1% (bzw. 5%, 10%) der größten Gewichte auf den Wert des 99% (bzw. 95%, 90%)-Quantil der Gewichte gesetzt wurden.

Berücksichtigung der Arzneimittelversorgung

Außerdem wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse als Alternative zum bisher geschilderten Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Hierbei wurde die medikamentöse Begleittherapie ebenfalls als Kovariable in das Modell aufgenommen. Da die Informationen zur Arzneimittelversorgung nach PCI in den ersten vier Wochen nach dem Eingriff erhoben wurden, konnten Personen, bei denen das jeweilige Outcome in diesem Zeitraum auftrat oder deren Versicherung in diesem Zeitraum endete, nicht berücksichtigt werden. Erhielt ein Patient eine Verschreibung zu Clopidogrel und Prasugrel in den vier Wochen nach der PCI, wurde er dem Arzneimittel zugeordnet, dessen Verschreibung später erfolgte. Wurde dem Patienten ASS und Clopidogrel, ASS und Prasugrel oder das entsprechende Kombinationspräparat verschrieben, wurde der Patient der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) zugeordnet. Lag eine Verschreibung zu Clopidogrel und Prasugrel am gleichen Tag vor, wurde der Patient von der Analyse ausgeschlossen, da keine eindeutige Zuordnung möglich war. Es wurde also für jeden Patienten die Arzneimitteltherapie als kategorielle Variable mit den Ausprägungen „nur ASS“, „nur Clopidogrel“, „nur Prasugrel“, „DTAH“ und „keine Arzneimitteltherapie“ gebildet.

Die Analyse wurde dann mit dem unter 3.3.5 beschriebenen finalen Modell durchgeführt, wobei zusätzlich die Variable zur Arzneimitteltherapie als dummy-kodierte Variable (Referenz=DTAH) mit aufgenommen wurde.

Differenziertere Expositionsbetrachtung

Um den Einfluss der Art der PCI auf die einzelnen Outcomes überprüfen zu können, wurde in einer weiteren Sensitivitätsanalyse eine differenziertere Betrachtung der Exposition vorgenommen. Hierbei wurde neben der Berücksichtigung der ambulanten PCIs bei einer stationären PCI unterschieden in PCI ohne Stenteinlage, PCI mit Stenteinlage und PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents. Die Referenzkategorie war hierbei eine stationäre PCI ohne Stenteinlage. Die Cox-Regression mit der veränderten Expositionsdefinition wurde anschließend mit den Kovariablen des finalen Modells aus 3.3.5 wiederholt.

Einfluss von Multimorbidität

Um zusätzlich den Einfluss von Multimorbidität auf das Risiko verschiedener Outcomes untersuchen zu können, wurde für jeden Patienten die Anzahl der Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores bestimmt. Es wurde dann die Cox-Regression aus 3.3.5 mit den folgenden Kovariablen wiederholt:

- Anzahl Komorbiditäten des Elixhauser Komorbiditätsscores (7 Kategorien: 0=Referenz, 1, 2, 3, 4, 5, >=6)
- Früheres akutes Koronarsyndrom (Referenz=nein)
- Sonstige KHK (Referenz=nein)
- Fettstoffwechselstörungen (Referenz=nein)
- Frühere Bypass-Operation (Referenz=nein)
- Früherer Schlaganfall (Referenz=nein)
- Alter stetig (Referenz=60 Jahre)
- Geschlecht (Referenz=männlich)
- Jahr der Index-PCI (Referenz=2005)¹

¹ Diese Variable wurde nur im Modell berücksichtigt, wenn sie in der primären beschriebenen Analyse im finalen Modell enthalten war.

3.3.7 Subgruppenanalysen

Ausschluss von Personen mit Vorgeschichte zum jeweiligen Outcome

Diese Analyse bezieht sich nur auf die Outcomes „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“. In einer Subgruppenanalyse wurde die Cox-Regression aus 3.3.5 mit dem finalen Modell in einem Subsample der ursprünglichen Studienpopulation wiederholt. Bei der Analyse des Outcomes „Myokardinfarkt“ wurden Personen ausgeschlossen, die im Jahr vor der Index-PCI eine Diagnose zu einem akuten Koronarsyndrom erhielten. Bei der Betrachtung des Outcomes „Schlaganfall“ wurden Personen von der Analyse ausgeschlossen, die im Jahr vor der Index-PCI bereits eine Diagnose zu Schlaganfall aufwiesen.

3.4 Prädiktoren ambulant durchgeführter PCIs

3.4.1 Ermittlung von kontextuellen Faktoren

Zu jedem Landkreis wurden die kontextuellen Faktoren Deprivation, Facharztdichte und Urbanität ermittelt. Der Deprivationsscore wurde auf Basis des „German Index of multiple Deprivation“, welchem Daten von 2006 zugrunde liegen, ermittelt (27). In dieser Analyse wurden die Landkreise nach den Quintilen des Deprivationsscores in 5 Kategorien eingeteilt („niedrigste Deprivation“, „niedrige Deprivation“, „mittlere Deprivation“, „hohe Deprivation“ und „höchste Deprivation“). Die ambulante kardiologische Facharztdichte wurde ermittelt über die Anzahl der an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Kardiologen (Quelle: Bundesarztregister der KBV, Stichtag 31.12.2010) geteilt durch die Bevölkerung des jeweiligen Landkreises. Die Urbanität wurde in drei Kategorien „Agglomerationsräume“ (Regionen mit Oberzentren (zentrale Orte der höchsten Stufe) > 300.000 Einwohner oder Bevölkerungsdichte ≥ 300 Einwohner/km²), „verstädterte Räume“ (Regionen mit Oberzentren > 100.000 Einwohner oder Bevölkerungsdichte > 150 Einwohner/km², bei einer Minstdichte von 100 Einwohner/km²) und „ländliche Räume“ (Regionen mit Bevölkerungsdichte < 150 Einwohner/km² und ohne Oberzentrum > 100.000 Einwohner sowie Regionen mit Oberzentrum > 100.000 Einwohner und einer Bevölkerungsdichte ≤ 100 Einwohner/km²) aufgeteilt (Quelle: Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung, Datenstand 2008). Diese Variablen wurden über die Gemeindekennziffer mit den Patienten der Kohorte verknüpft. Da sich die Zahl der Landkreise durch Gemeindestrukturen geändert hat, waren die kontextuellen Faktoren nicht für alle Patienten verfügbar.

3.4.2 Primäre Analyse

Es wurde ein logistisches Mehrebenen-Regressionsmodell verwendet, um den Einfluss von Alter, Geschlecht und Multimorbidität auf den Anteil ambulant durchgeführter PCIs und deren regionaler

Variation zu berechnen. Ebene 1 stellte dabei die Patientenebene und Ebene 2 die Landkreisebene dar. Die Analyse wurde nur bei denjenigen Patienten durchgeführt, für die Informationen zu Urbanität, Deprivation und Facharztdichte vorlagen.

Für das initiale Modell wurden auf der Patientenebene die Kovariablen Alter (stetig, zentriert auf 60 Jahre), Geschlecht (Referenz=männlich), Anzahl Kovariablen des Elixhauser Komorbiditätsscores (7 Kategorien: 0=Referenz, 1, 2, 3, 4, 5, >=6), früheres akutes Koronarsyndrom (Referenz=Nein), sonstige KHK (Referenz=Nein), Fettstoffwechselstörung (Referenz=Nein), frühere Bypass-Operation (Referenz=Nein) und früherer Schlaganfall (Referenz=Nein) eingeschlossen. Um die regionalen Variationen der Einflüsse zu bestimmen, wurde im initialen Modell angenommen, dass die Effekte dieser Variablen zufällig sind und zwischen den Landkreisen variieren. Für den Intercept des logistischen Modells wurde ebenfalls angenommen, dass dieser zufällig ist und zwischen den Landkreisen variiert. Für die Verteilung der Effekte über die Landkreise wurde eine multivariate Normalverteilung angenommen. Zusätzlich wurde zur Adjustierung auf Ebene 1 das Jahr der Index-PCI (Referenz=2005) eingeschlossen, wobei angenommen wurde, dass der Effekt des Jahres der Index-PCI nicht zwischen den Landkreisen variiert.

Auf Ebene 2 wurden Urbanität (drei Kategorien, Referenz=„Agglomerationsraum“), Deprivation (fünf Kategorien, Referenz=„Landkreise niedrigster Deprivation“) und Facharztdichte (drei Kategorien: Referenz=0-2 ambulante Kardiologen pro 100.000 Einwohner) in das Modell mit aufgenommen.

Die abhängige Variable in dem Mehrebenen-Modell war der Sektor der PCI (Referenz=stationär).

In der logistischen Mehrebenen-Regression wurde mit dem initialen Modell zunächst die Varianz der zufälligen Effekte geschätzt. In das finale Modell wurden diejenigen Variablen auf Patientenebene als zufällig angenommen, die eine signifikant von Null abweichende Varianz bei der Schätzung mit dem initialen Modell aufwiesen. Das Kriterium dafür war ein Likelihood-Ratio-Test p-Wert von <0.05. Der Effekt der übrigen Kovariablen auf Patientenebene wurde als fix im finalen Modell festgelegt. Zu den Variablen, die im finalen Modell als zufällig angenommen wurden, wurde der landkreisspezifische Effekt geschätzt. Dieser wurde graphisch in einer Deutschlandkarte dargestellt.

Als Software wurde die SAS-Prozedur GLIMMIX verwendet. Es wurde dabei angenommen, dass die Kovarianzmatrix der zufälligen Effekte eine Diagonalform besitzt. Die Parameter des Modells wurden mit der Pseudo-Likelihood Methode und dem Newton-Raphson Algorithmus geschätzt (28).

3.4.3 Sensitivitätsanalyse

Kategorielle Altersmodellierung

Zusätzlich zur stetigen Modellierung des Alters wurde das finale Modell der primären Analyse mit einer kategoriellen Version des Alters (fünf Kategorien, <45 Jahre=Referenz, 45-<55 Jahre, 55-<65 Jahre, 65-<75 Jahre und >=75 Jahre) wiederholt.

Interaktionen mit der Facharzttdichte

Zunächst wurde die Analyse mit einer vergrößerten Version der ambulanten kardiologischen Facharzttdichte (zwei Kategorien: 0-2=Referenz, >2 Kardiologen pro 100.000 Einwohner) wiederholt. Dann wurde zu jeder Kovariablen auf Patientenebene eine Analyse durchgeführt, in der die Interaktion der vergrößerten Facharzttdichte mit der jeweiligen Kovariable mit in das Modell aufgenommen wurde.

4 Ergebnisse

4.1 Inanspruchnahme von koronaren Interventionen

PCI allgemein

Die Inanspruchnahme koronarer Interventionen nahm im Verlauf der untersuchten Studienjahre insgesamt zu. In 2004 lag die altersstandardisierte Interventionsrate bei 519,2 pro 100.000 Pj (95% KI: 512,0-526,3) koronare Interventionen durchgeführt. In 2009 lag der entsprechende Wert bei 648,8 Interventionen pro 100.000 Pj (95% KI: 641,1-656,5). Die Zunahme der Interventionshäufigkeit im Verlauf der untersuchten Studienjahre war sowohl bei Männern als auch bei Frauen beobachtbar (Tabelle 1-18, Appendix III). Der relative Anstieg fiel bei Frauen (40,4%) jedoch höher aus als bei Männern (21,5%). Bei Betrachtung der quartalsweisen Interventionsraten zeigte sich ein Anstieg zwischen 2004 und 2009 mit erheblichen Fluktuationen zwischen den Quartalen (Abbildung 2). Hier deutete sich dahingehend eine Systematik an, dass die Interventionsrate in der Regel im ersten und vierten Quartal des Jahres anstieg und im zweiten und dritten Quartal des Jahres zurückging. Dieser Trend war bei beiden Geschlechtern zu beobachten.

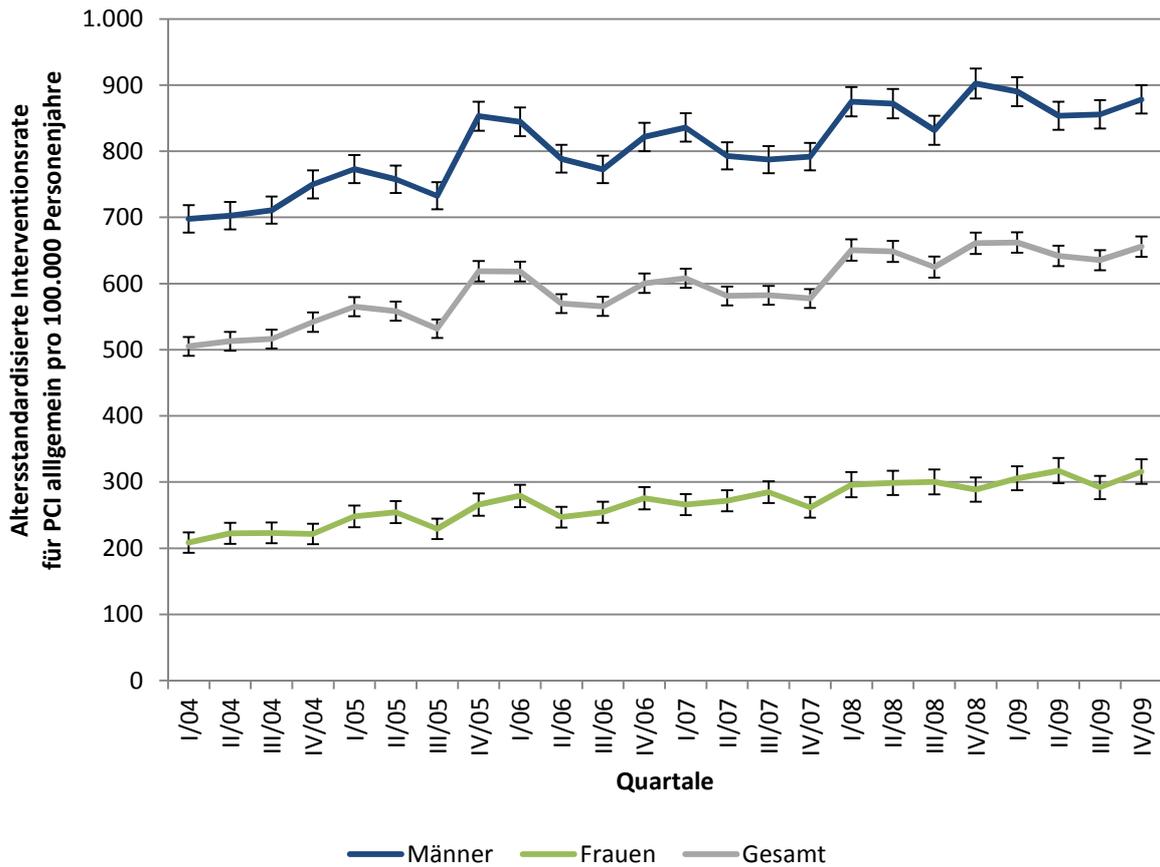


Abbildung 2: Quartalspezifische, altersstandardisierte Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein von 2005 bis 2009, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 16-18, Appendix III)

In der Interventionshäufigkeit zeigten sich deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter der Versicherten (Abbildung 3). In 2009 lag die Interventionsrate in der Gruppe der 0-40-Jährigen bei 17,1 pro 100.000 Pj (95% KI: 15,7-18,5). Bis zur Altersgruppe der 76-80-Jährigen war ein Anstieg der Interventionsrate bis auf 2.828,4 pro 100.000 Pj (95% KI: 2.731,5-2.927,9) zu beobachten. In den beiden letzten Alterskategorien war jedoch ein deutlicher Rückgang der Rate bis auf 841,5 pro 100.000 Pj (95% KI: 616,1-1.122,4) zu sehen. Ein entsprechender altersabhängiger Verlauf der Interventionsrate war bei beiden Geschlechtern und in allen Studienjahren beobachtbar.

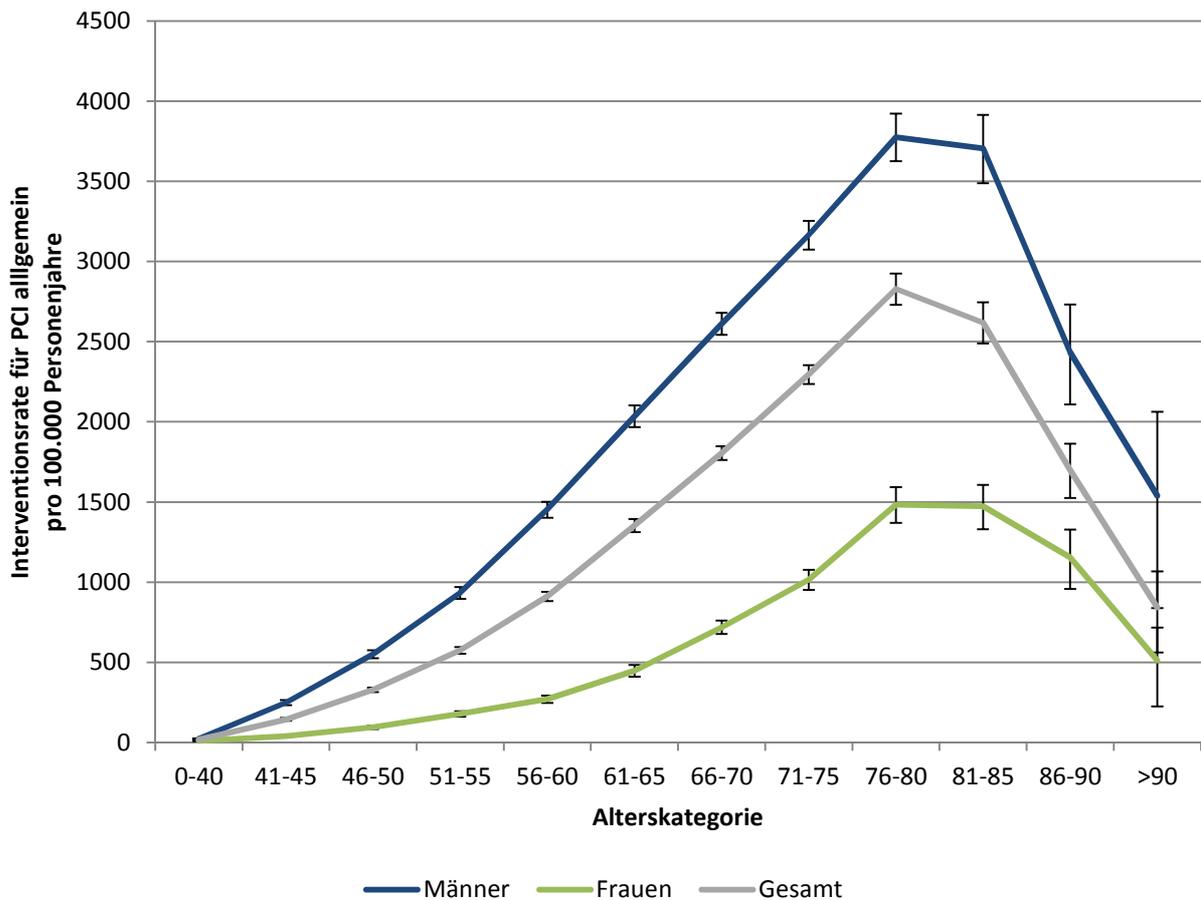


Abbildung 3: Altersspezifische Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein in 2009, getrennt nach Geschlecht (Tabelle 16-18, Appendix III)

In allen untersuchten Jahren zeigten sich in der Höhe der Interventionsrate deutliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern. So betrug die altersstandardisierte Interventionsrate in 2009 bei Männern 869,5 pro 100.000 Pj (95% KI: 858,7-880,2) und bei Frauen 307,5 pro 100.000 Pj (95% KI: 298,4-316,7) (Tabelle 17 & 18, Appendix III). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede im Verhältnis von etwa 3 zu 1 waren auch in allen anderen untersuchten Studienjahren in ähnlichem Ausmaß beobachtbar.

Weiter konnte beobachtet werden, dass koronare Interventionen wesentlich häufiger im stationären Sektor als im ambulanten Sektor durchgeführt wurden (Tabelle 16, Appendix III). Die Interventionsrate lag für den stationären Sektor in 2009 bei 453,2 pro 100.000 Pj (95% KI: 448,1-458,2) und im ambulanten Sektor bei nur 21,3 koronaren Interventionen pro 100.000 Pj (95% KI: 20,2-22,4). Der Anteil ambulant durchgeführter PCI an allen PCI war im Verlauf der untersuchten Jahre konstant und lag bei circa 5%. Frauen wurden dabei häufiger im stationären Sektor einer PCI unterzogen als Männer. Bei den Frauen lag das Verhältnis von stationären PCIs zu ambulanten PCIs in den untersuchten Studien-

jahren zwischen 20 zu 1 und 27 zu 1, bei Männern war hingegen ein Verhältnis von 18 zu 1 bis 21 zu 1 zu beobachten. Bei stratifizierter Darstellung der Interventionsrate nach dem Sektor der Intervention konnte außerdem festgestellt werden, dass der Anstieg der Interventionsrate zwischen 2004 und 2009 ausschließlich auf den Anstieg der Rate im stationären Bereich zurückzuführen ist. Im ambulanten Bereich war die Interventionsrate über die untersuchten Studienjahre hinweg konstant. Auch der quartalsweise Verlauf der Interventionsrate kann durch die stationäre Inanspruchnahme von koronaren Interventionen erklärt werden, da im ambulanten Bereich kaum quartalspezifische Schwankungen der Interventionsrate beobachtet werden konnten (Abbildung 2).

Bei bundeslandspezifischer Betrachtung der Interventionsraten war zu beobachten, dass die rohen Interventionsraten in den nördlichen Bundesländern (Hamburg, Niedersachsen & insbesondere Bremen) sowie Sachsen niedriger waren als die entsprechenden Raten in den restlichen Bundesländern (Abbildung 4). Weiterhin waren in allen untersuchten Studienjahren konstant hohe Interventionsraten in Hessen, Saarland, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen zu beobachten. Entsprechende Muster waren bei beiden Geschlechtern zu beobachten. Beobachtete Differenzen zwischen den einzelnen Bundesländern zeigten sich auch nach der Altersstandardisierung.

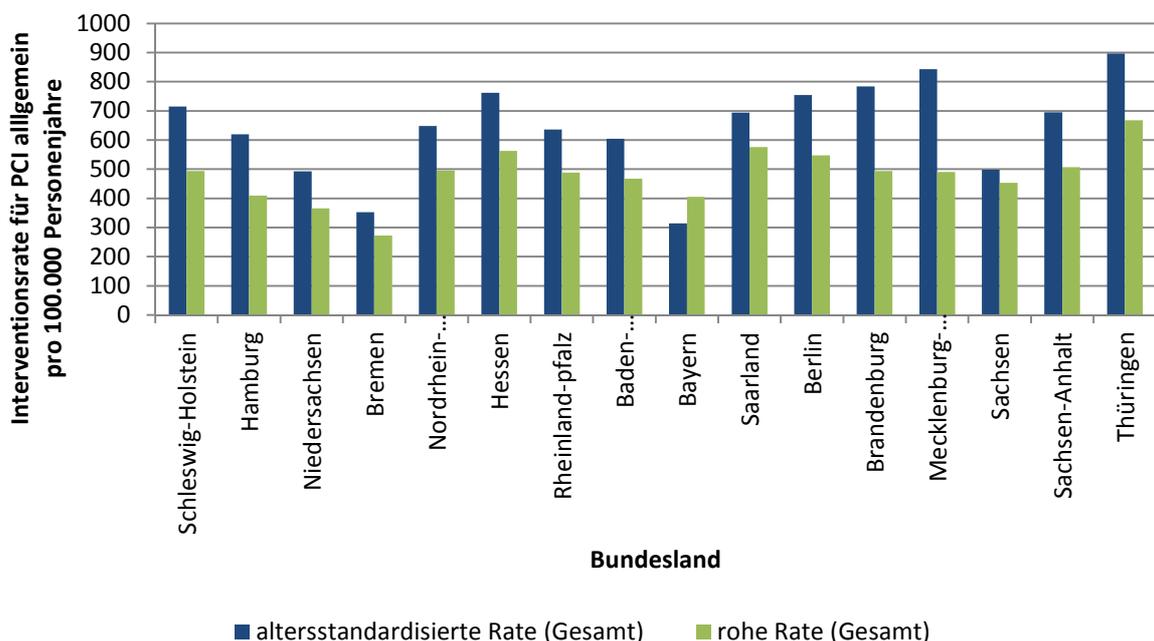


Abbildung 4: Rohe und altersstandardisierte Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein nach Bundesland in 2009 (Tabelle 1-18, Appendix III)

Bei Darstellung der Korrelation der Interventionsrate mit der Anzahl an Einwohnern pro ambulantem kardiologischem Facharzt auf Bundeslandebene in einer Punktwolke war dahingehend ein leichter Trend zu beobachten, dass eine hohe Anzahl an Personen pro ambulantem kardiologischem Facharzt (also eine niedrigere ambulante Kardiologendichte) mit einer leicht erhöhten Interventionsrate ein-

hergeht (Abbildung 5), wobei die Punktwolke durch zwei Ausreißer dominiert war und ohne diese vermutlich kein Trend zu sehen gewesen wäre.

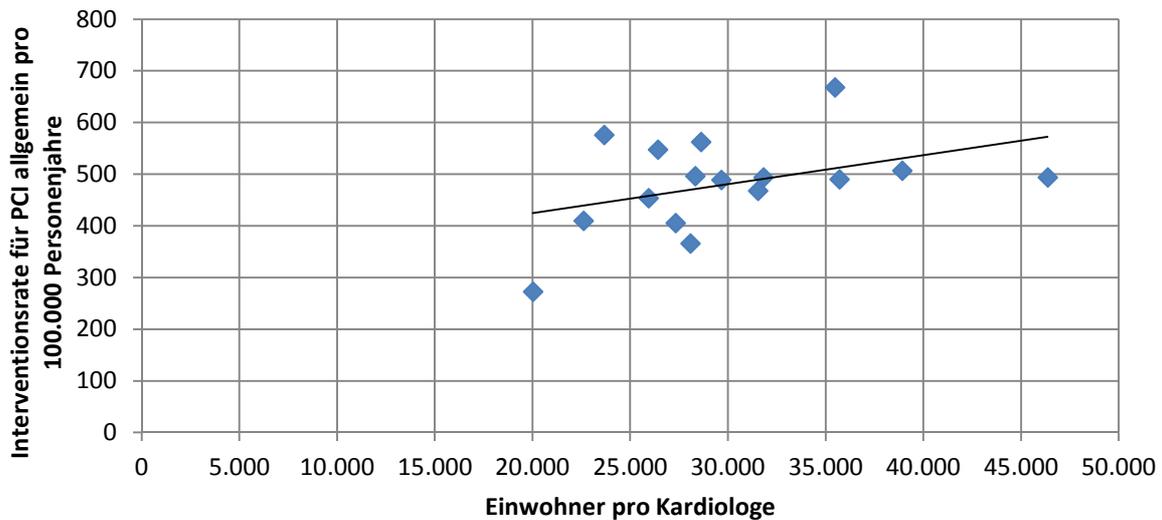


Abbildung 5: Korrelation der Interventionsrate pro 100.000 Personenjahre für PCI allgemein in 2009 mit der Anzahl an Einwohnern pro an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Kardiologen (Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung) auf Bundeslandebene

PCI mit Einlage eines Stents

Bezogen auf koronare Interventionen mit Einlage eines Stents konnte zwischen 2004 und 2009 ebenfalls ein Anstieg in der Interventionshäufigkeit beobachtet werden. In 2004 lag die altersstandardisierte Interventionsrate bei 227,5 pro 100.000 Pj (95% KI: 222,8-232,2). In 2009 lag der entsprechende Wert bei 304,3 pro 100.000 Pj (95% KI: 299,0-309,5), was einem Anstieg um 33,7% entspricht (Tabelle 19-36, Appendix III). Auch bei koronaren Interventionen mit Stenteinlage fiel der relative Anstieg bei Frauen (47,0%) größer aus als bei Männern (30,6%). Ähnlich wie bei der Häufigkeit aller PCI, konnten bei der Interventionshäufigkeit für PCI mit Stenteinlage Muster im quartalsweisen Verlauf beobachtet werden. So war die Interventionsrate im ersten und letzten Quartal des Jahres erhöht und in den beiden mittleren Quartalen in der Regel niedriger.

Die Rate für Interventionen mit Stenteinlage stieg ebenfalls mit zunehmendem Alter deutlich an. In 2009 lag diese in der Altersgruppe 0-40 bei 5,2 pro 100.000 Pj (95% KI: 4,5-6,0) und stieg bis zur Altersgruppe der 76-80-Jährigen (1.334,2 pro 100.000 Pj; 95% KI: 1.267,9-1.403,0) relativ linear an, um in den letzten drei Altersgruppen deutlich abzusinken. Der geschilderte altersabhängige Verlauf der Interventionsrate war bei beiden Geschlechtern in allen Studienjahren zu erkennen (Tabelle 34-36, Appendix III).

Die bereits beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede konnten auch bei den Interventionsraten für PCI mit Stenteinlage beobachtet werden. In 2009 lag die Interventionsrate der Männer bei

410,2 pro 100.000 Pj (95% KI: 402,8-417,7) und die der Frauen bei 140,8 pro 100.000 Pj (95% KI: 134,5-147,0), was einem Verhältnis von circa 3 zu 1 entspricht (Tabelle 35 & 36, Appendix III). Dieses Verhältnis der geschlechtsspezifischen Interventionsraten konnte in ähnlichem Ausmaß auch in den anderen Studienjahren beobachtet werden.

Bei PCI mit Stenteinlage zeigten sich ebenfalls bundeslandspezifische Unterschiede. In den nördlichen Bundesländern fiel die Interventionsrate mit Ausnahme von Schleswig-Holstein im Vergleich zu den restlichen Bundesländern niedriger aus, wobei in den meisten Studienjahren vor allem im Saarland, in Berlin und in Mecklenburg-Vorpommern erhöhte Raten beobachtet werden konnten (Tabelle 19-36, Appendix III).

PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents

Bei der Ermittlung der Häufigkeit von koronaren Interventionen mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents konnte im Verlauf der untersuchten Studienjahre ebenfalls ein deutlicher Anstieg in der Interventionsrate beobachtet werden (Tabelle 37-54, Appendix III). In 2004 lag die entsprechende altersstandardisierte Rate bei 39,6 pro 100.000 Pj (95% KI: 37,7-41,5) und stieg bis 2009 auf 127,1 pro 100.000 Pj (95% KI: 123,8-130,4) an, was einen Anstieg um etwa 221% bedeutet. Der relative Anstieg fiel dabei bei Frauen (287%) höher aus als bei Männern (208%). Mit Ausnahme des Jahres 2007, in dem ein deutlicher Rückgang zu beobachten war, stieg die Interventionsrate in allen untersuchten Jahren an.

Bei der quartalsweisen Betrachtung der altersstandardisierten Interventionsraten konnten die bisher geschilderten Muster nicht erkannt werden. Vielmehr zeigte sich bei beiden Geschlechtern fast durchweg ein Anstieg der Interventionsrate. Lediglich im Zeitraum vom zweiten Quartal in 2006 bis zum vierten Quartal in 2007 war die Interventionsrate rückläufig. Der Anteil von PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents an allen PCI mit Stenteinlage betrug in 2009 41,8% und stieg im Verlauf der untersuchten Jahre mit Ausnahme eines Rückgangs in 2007 konstant an. In 2004 lag der entsprechende Anteil bei nur 17,4%.

Bisher zu beobachtende altersabhängige Verläufe der Interventionsrate zeigten sich auch bei Interventionen mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents. Die Interventionsrate stieg in 2009 bis zu den 76-80-Jährigen relativ linear bis auf 546,2 pro 100.000 Pj (95% KI: 504,0-590,8) an, um anschließend deutlich abzusinken (Tabelle 52, Appendix III).

Die bundeslandspezifischen Unterschiede in der Interventionsrate fielen bei der Häufigkeit von koronaren Interventionen mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents vergleichsweise deutlich aus. In Hamburg, Niedersachsen und insbesondere Bremen waren im Vergleich zu den restlichen Bundesländern relativ niedrige Raten zu beobachten, wohingegen in Berlin und Schleswig-Holstein in

allen untersuchten Jahren konstant hohe Interventionsraten ermittelt werden konnten (Tabelle 37-54, Appendix III).

4.2 Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in Abhängigkeit vom Versorgungssektor

4.2.1 Charakteristika der Kohorte

Insgesamt konnten 29.332 Personen identifiziert werden, die zwischen 2005 und 2009 einer elektiven PCI unterzogen wurden, der eine einjährige durchgängige Versicherungsperiode ohne PCI vorausging (Tabelle 55, Appendix III). Zuvor wurden 25.187 Personen mit einer stationären PCI und einem akuten Koronarsyndrom oder einem rezidivierendem Myokardinfarkt als Aufnahmediagnose von der Studienpopulation ausgeschlossen. Bei 3.239 Personen, die in die Kohorte eingeschlossen werden konnten, wurde die PCI im ambulanten Bereich durchgeführt (11,0%). Die restlichen 26.093 Kohortenmitglieder unterzogen sich der elektiven Intervention im stationären Sektor (89,0%). Frauen waren dabei mit 18,6% (n=5.450) in der Kohorte deutlich unterrepräsentiert. Die Unterrepräsentierung der Frauen zeigte sich in beiden Sektoren und war im ambulanten Bereich (15,4%) stärker ausgeprägt als im stationären Bereich (19,0%).

Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der in die Kohorte eingeschlossenen Personen betrug im ambulanten Sektor 65,6 Jahre (Std.: 8,9) und im stationären Sektor 65,5 Jahre (Std.: 11,8). In den unteren Alterskategorien (0-50 Jahre) war dabei eine leichte Überrepräsentierung von Personen zu sehen, die ihre PCI im stationären Sektor erhalten haben (Abbildung 6). In den mittleren Altersklassen (51-75 Jahre) war hingegen eine Überrepräsentierung von Personen zu beobachten, bei denen eine ambulante PCI durchgeführt wurde. In den höchsten Alterskategorien (>76 Jahre) zeigte sich wiederum eine leichte Überrepräsentierung des stationären Sektors. Ähnliche Altersverteilungen in den jeweiligen Sektoren waren auch bei geschlechtsstratifizierter Betrachtung zu beobachten.

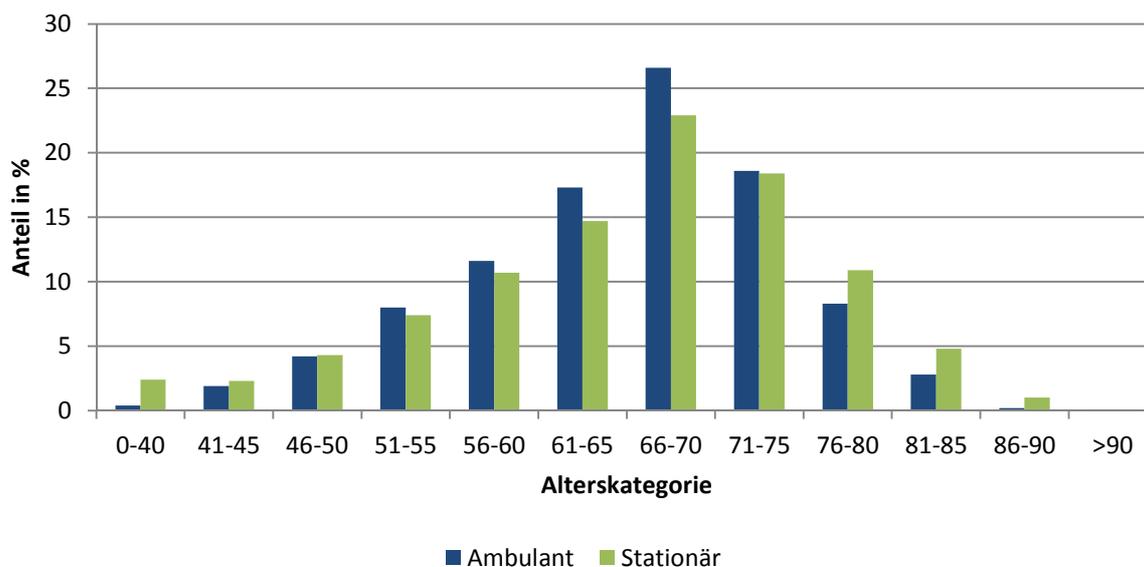


Abbildung 6: Altersverteilung der Studienpopulation nach Sektor der Intervention (Tabelle 56, Appendix III)

Regionale Verteilung

In Bezug auf die regionale Verteilung der Kohortenmitglieder, welche anhand des Wohnsitzes des Versicherten ermittelt wurde, konnten Unterschiede zwischen den beiden Versorgungssektoren beobachtet werden (Tabelle 57, Appendix III). So hatten jeweils mehr als 10% der Kohortenmitglieder, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, ihren Wohnsitz in den Bundesländern Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Hessen und Bayern. Personen, die im stationären Sektor eine PCI erhielten, wohnten zu 28,1% in Nordrhein-Westfalen, sowie jeweils zu circa 10% in Baden-Württemberg oder Bayern. Geschlechtsspezifische Unterschiede waren diesbezüglich in beiden Sektoren kaum zu beobachten.

Komorbiditäten, Interventionen und Arzneimittelversorgung

Der Elixhauser Komorbiditätsscore, der anhand definierter Erkrankungen im Jahr vor dem Kohorteneintritt erhoben wurde (siehe 3.3.3), deutete auf eine ähnlich verteilte Morbiditätslast in beiden Sektoren hin. So lag der Elixhauser Komorbiditätsscore im ambulanten Sektor im Mittel bei 3,4 (Std.: 2,3) und im stationären Sektor bei 3,6 (Std.: 2,6). Auch bei Betrachtung der einzelnen Kategorien war festzustellen, dass in beiden Sektoren ähnliche Häufigkeiten der im Elixhauser Komorbiditätsscore berücksichtigten Erkrankungen zu beobachten waren (Abbildung 7). Lediglich die Gruppe von Personen, die an sechs oder mehr als sechs Erkrankungen litten, war im stationären Sektor etwas überrepräsentiert.

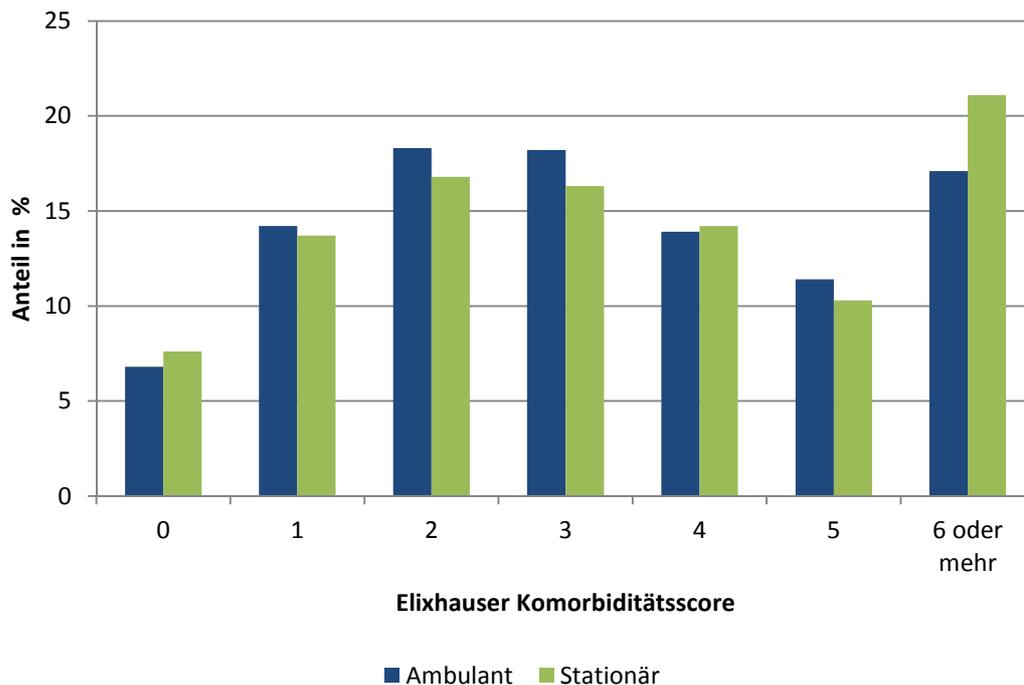


Abbildung 7: Verteilung des Elixhauser Komorbiditätsscores in der Studienpopulation nach Sektor der Intervention (Tabelle 58, Appendix III)

Bei Betrachtung weiterer ausgewählter Erkrankungen war zu sehen, dass die KHK, Fettstoffwechselstörungen, sowie Bluthochdruck zu den häufigsten Komorbiditäten zählten (Tabelle 58, Appendix III). Weiter war zu sehen, dass Personen, die ihre PCI im ambulanten Sektor erhielten, häufiger an KHK (79,2% vs. 68,6%) und Fettstoffwechselstörungen (68,7% vs. 60,5%) litten. Alle weiteren betrachteten Komorbiditäten traten deutlich seltener und in beiden Sektoren ähnlich häufig auf. Eine frühere Bypass-Operation konnte bei 0,7% der Personen, die im ambulanten Sektor ihre Index-PCI erhielten, beobachten werden, im stationären Sektor bei 1,1%.

Bezüglich der Arzneimittelversorgung, die in den ersten vier Wochen nach der Index-PCI erhoben wurde, war zu sehen, dass Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, häufiger nur mit Clopidogrelverschreibungen in den Krankenkassendaten auftauchten (57,3% vs. 48,4%) und seltener eine DTAH ermittelt wurde (18,0% vs. 22,4%) (Abbildung 8).

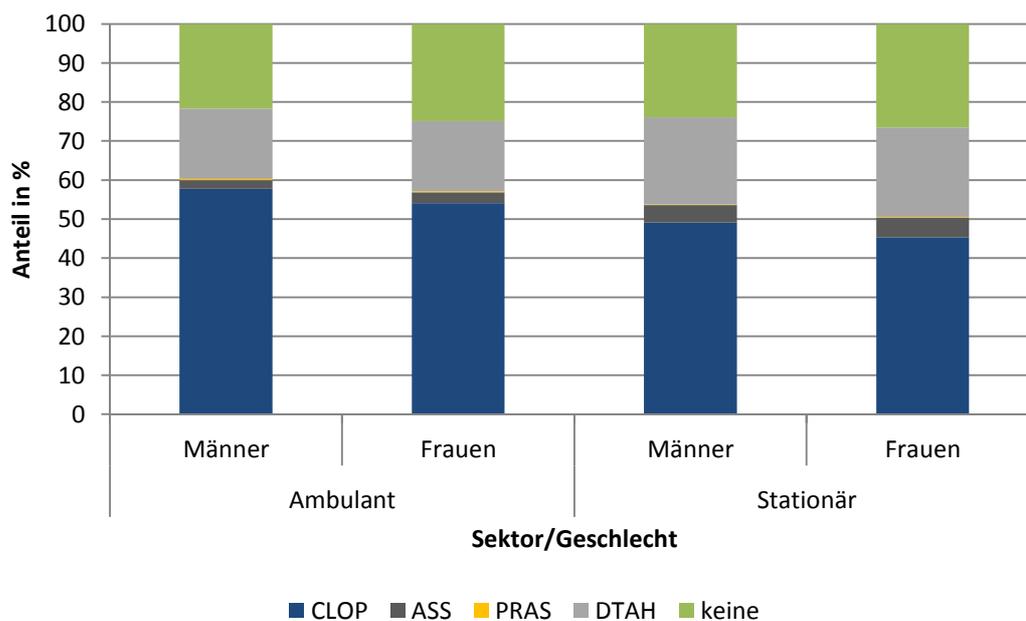


Abbildung 8: Arzneimittelversorgung nach der Index-PCI nach Geschlecht und Sektor der Intervention (Tabelle 58, Appendix III)

4.2.2 Deskriptive Analysen

4.2.2.1 Inzidenzraten der Outcomes

PCI allgemein

Die unadjustierten Inzidenzraten für das Erleiden eines Myokardinfarktes waren bei Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten (1.992,2 pro 100.000 Pj; 95% KI: 1.687,1-2.336,5), niedriger als bei Personen, die sich der Intervention im stationären Sektor unterzogen (2.394,5 pro 100.000 Pj; 95% KI: 2.266,9-2.527,4) (Abbildung 9).

Bezüglich des Outcomes „Schlaganfall“ waren zwischen Personen, die ihre Intervention in unterschiedlichen Sektoren erhielten, ebenfalls, allerdings geringere Unterschiede mit höheren Raten im stationären Sektor feststellbar (ambulante PCI: 682,6 pro 100.000 Pj; 95% KI: 511,3-892,8) (stationäre PCI: 834,7 pro 100.000 Pj; 95% KI: 761,0-913,6).

Bei der Betrachtung des Outcomes „Re-Intervention“ waren vergleichsweise hohe Inzidenzraten zu beobachten. Weiter konnte ein ähnlich häufiges Auftreten von Re-Interventionen in beiden Sektoren beobachtet werden (ambulante PCI: 14.836,0 pro 100.000 Pj; 95% KI: 13.874,5-15.846,6) (stationäre PCI: 15.145,7 pro 100.000 Pj; 95% KI: 14.783,4-15.514,6).

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens des Outcomes „Tod“ konnten wiederum deutliche Unterschiede zwischen Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten (1.430,6 pro 100.000

Pj; 95% KI: 1.178,0-1.721,4) und Personen mit einer stationären Index-PCI (3.376,6 pro 100.000 Pj; 95% KI: 3.227,5-3.530,8) beobachtet werden.

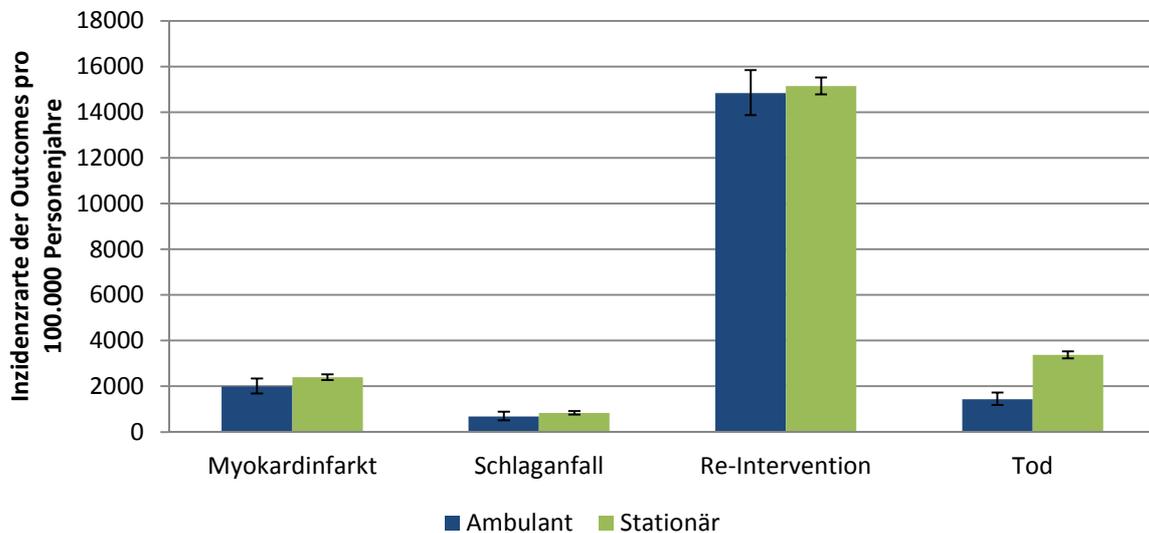


Abbildung 9: Inzidenz der Outcomes pro 100.000 Personenjahre nach einer PCI, getrennt nach Sektor der Intervention (Tabelle 59, Appendix III)

Auf eine Beschreibung der Inzidenzraten der Outcomes bei PCI mit Stenteinlage und PCI mit Einlage eines Medikamenten freisetzenden Stents wird an dieser Stelle verzichtet, da wie bereits im Methodenteil beschrieben, die Kodierspezifität im ambulanten Sektor nicht ausreichend war, um die einzelnen Stent-Typen zu unterscheiden. Die Inzidenzraten der Outcomes bei Personen, die im stationären Sektor eine PCI mit Stenteinlage bzw. eine PCI mit Einlage eines Medikamenten freisetzenden Stents erhielten, sind im Appendix III in Tabelle 61&62 bzw. 63&64 zu sehen.

4.2.2.2 Kaplan Meier-Analyse

Die unadjustierten Kaplan Meier-Kurven schätzen, stratifiziert nach dem Sektor der Index-PCI, für jeden abgebildeten Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit, dass bis zu diesem Zeitpunkt kein Outcome eingetreten ist.

Myokardinfarkt

In der Kaplan Meier-Analyse des Outcomes „Myokardinfarkt“ war zu beobachten, dass die Wahrscheinlichkeit einen Myokardinfarkt zu erleiden für beide Sektoren einen ähnlichen Zeitverlauf aufwies. (Abbildung 10). Innerhalb des ersten Jahres nach Kohorteneintritt lag die Wahrscheinlichkeit einen Myokardinfarkt erlitten zu haben bei circa 3% und nach vier Jahren bei circa 6%. Der Log-Rank

Test deutete auf einen nicht signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für einen „Myokardinfarkt“ zwischen den beiden Versorgungssektoren hin ($p=0,09$).

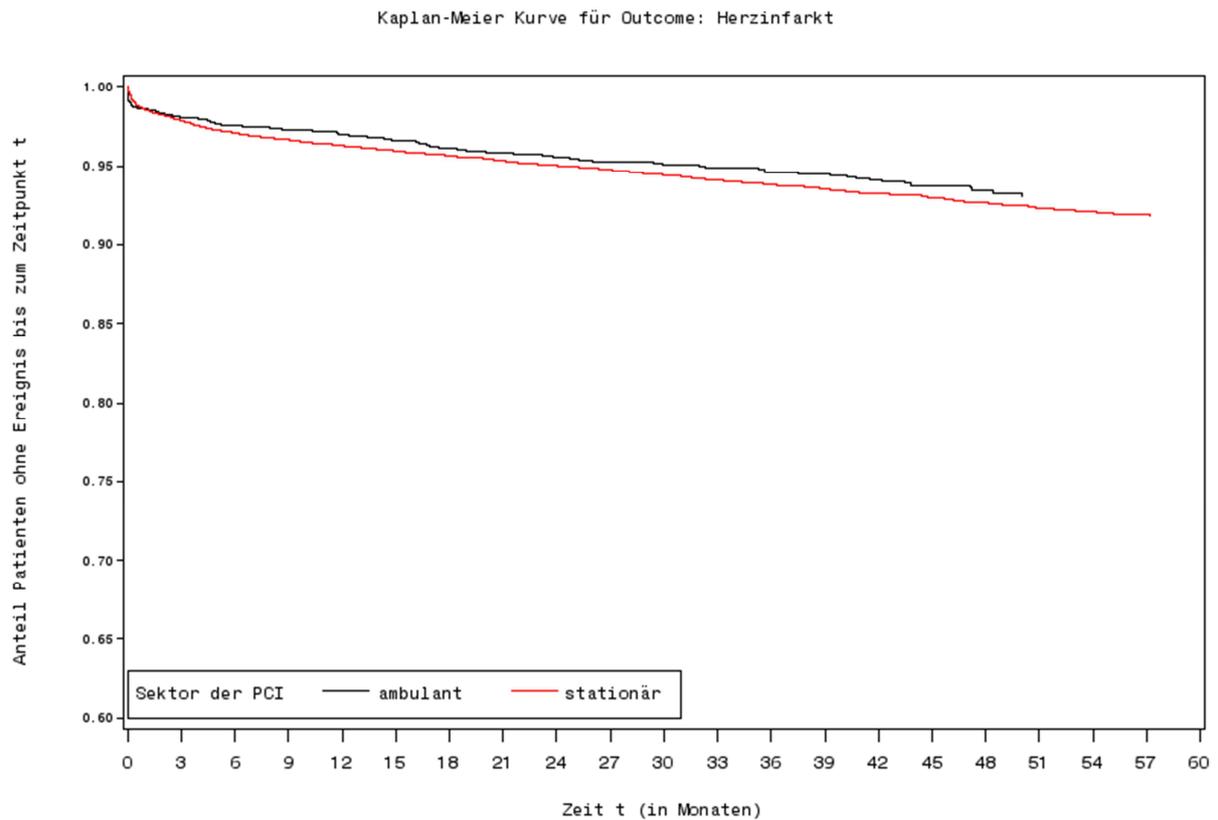


Abbildung 10: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Myokardinfarkt“ (Hauptanalyse)

Schlaganfall

Bezogen auf das Outcome „Schlaganfall“ waren in der Kaplan Meier-Analyse keine Unterschiede hinsichtlich des Sektors der Index-PCI feststellbar (Abbildung 11). Die Kurve verlief für beide Sektoren durchweg flach. Nach einem Jahr lag die Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall erlitten zu haben sowohl im ambulanten, als auch im stationären Sektor bei circa 2%, nach vier Jahren bei circa 4%. Der Log-Rank Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Sektor der PCI und dem Auftreten eines Schlaganfalls ($p=0,19$).

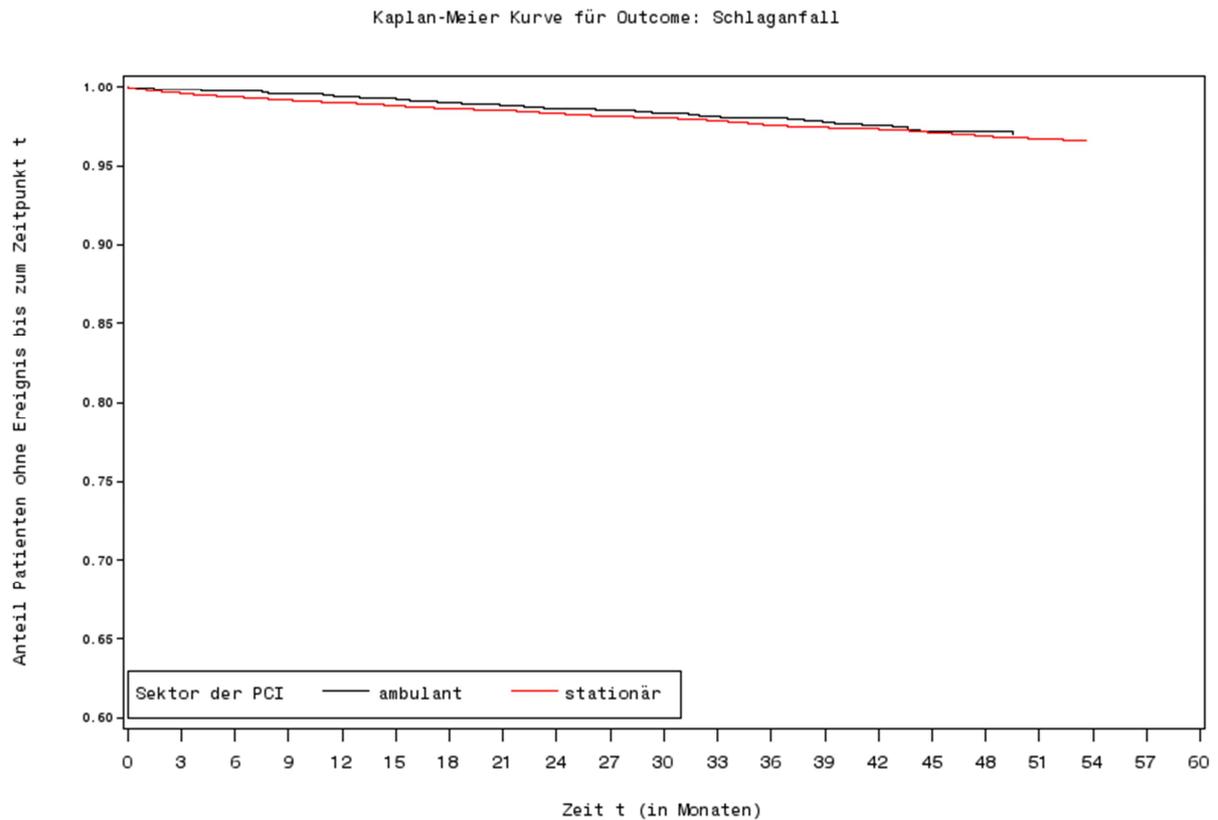
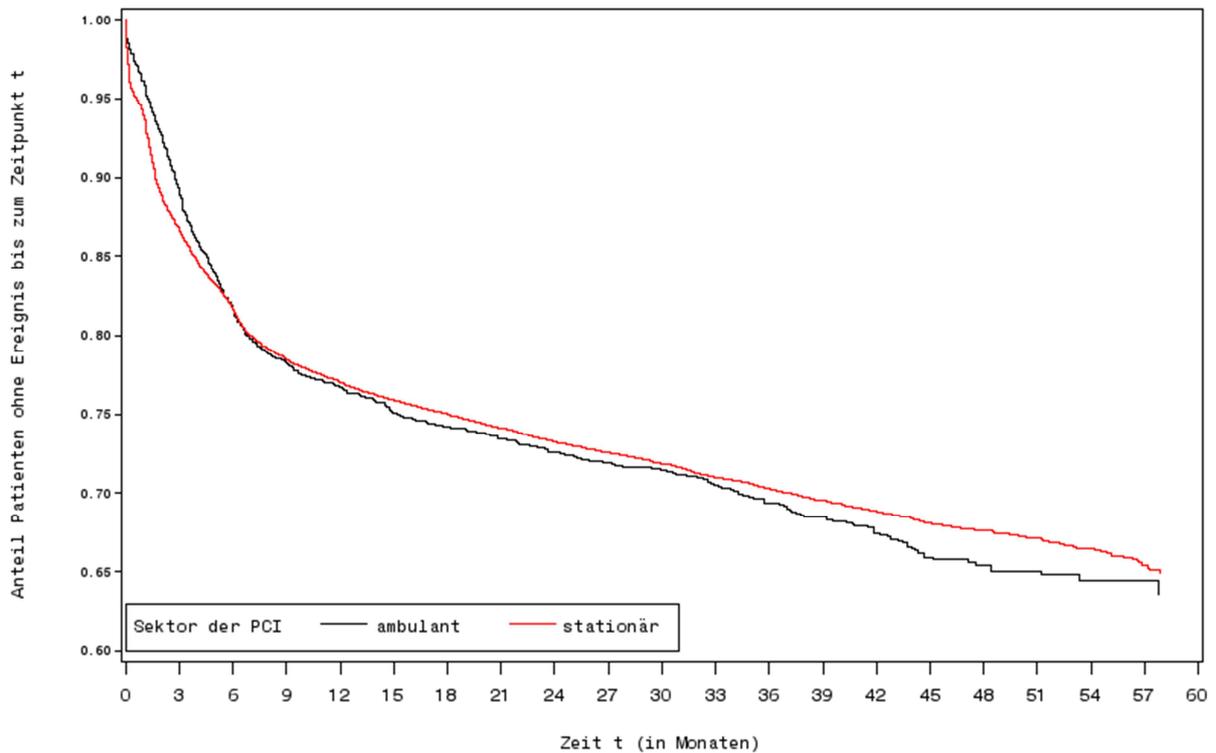


Abbildung 11: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Schlaganfall“ (Hauptanalyse)

Re-Intervention

Die Kaplan Meier-Kurven des Outcomes „Re-Intervention“ zeigten sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor in den ersten sechs bis sieben Monaten nach der Index-PCI ein hohes Risiko für eine Re-Intervention (Abbildung 12). Die Wahrscheinlichkeit in diesem Zeitraum eine Re-Intervention erhalten zu haben lag in beiden Sektoren bei circa 20%. Anschließend flachten beide Kurven etwas ab. Die Wahrscheinlichkeit nach einem Jahr eine Re-Intervention erhalten zu haben, lag in beiden Sektoren bei etwa 24%. Nach vier Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit eine Re-Intervention erhalten zu haben bei Personen mit ambulanter Index-PCI circa 34% und bei Personen mit stationärer Index-PCI circa 31%. Der durchgeführte Log-Rank Test war nicht signifikant ($p=0,70$).

Kaplan-Meier Kurve für Outcome: Reintervention



Programm: G:\koronare_Interventionen\Auswertung\final\prog\g_km_v3.sas
Ausgabe: G:\koronare_Interventionen\Auswertung\final\outputs\km_re_v3.png, 08MAR13

Abbildung 12: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Re-Intervention“ (Hauptanalyse)

Tod

Bei der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit war im ersten Monat nach der Index-PCI ein starkes Absinken der Kaplan Meier-Kurve für den stationären Sektor zu beobachten (Abbildung 13). Bei Personen, die die Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, zeigte sich dieser Kurvenabfall nicht. Anschließend verliefen beide Kaplan Meier-Kurven annähernd parallel. Die Sterbewahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug bei stationären PCIs circa 5% (ambulante PCI: circa 2%) und nach vier Jahren circa 11% (ambulante PCI: circa 5%). Der Log-Rank Test deutete auf einen signifikanten Unterschied bezüglich des Sterberisikos zwischen den beiden Versorgungssektoren hin ($p < 0,0001$).

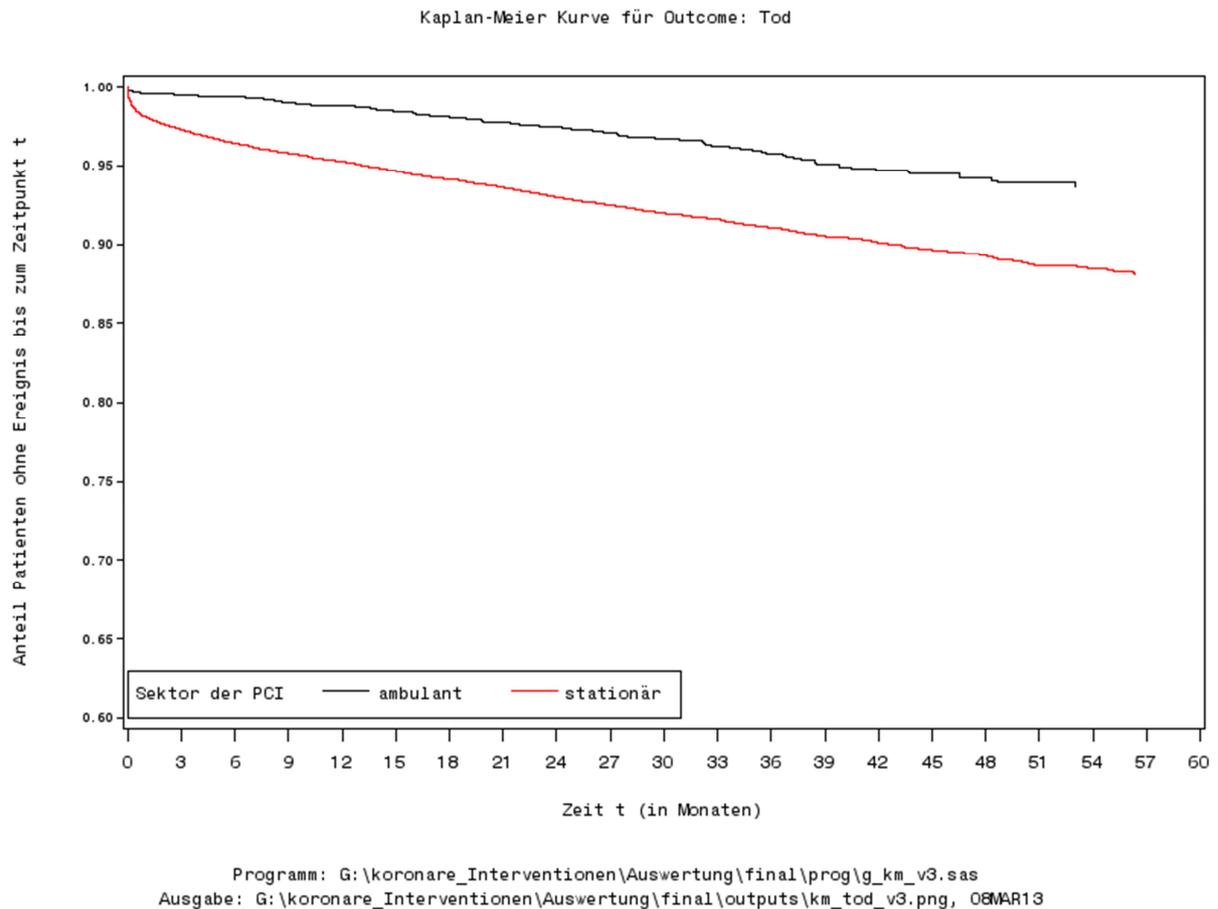


Abbildung 13: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Tod“ (Hauptanalyse)

4.2.3 Primäre Analyse

4.2.3.1 Cox-Regression

Für jedes der untersuchten Outcomes wurde ein Cox-Regressionsmodell verwendet, in welchem die 3.3.5 beschriebenen Kovariablen in das Modell aufgenommen wurden und das finale Modell mittels Backward-Selection ermittelt wurde.

Dabei wurde angenommen, dass das Alter log-linear auf die Hazard-Rate Einfluss nimmt. Um diese Annahme zu überprüfen, wurden für jedes Outcome weitere Analysen mit unterschiedlichen Altersmodellierungen durchgeführt (Appendix II). Obwohl sich der Einfluss des Alters bei kategorialer Modellierung von der linearen Modellierung unterschied, konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Effekts des Sektors der PCI auf das Komplikationsrisiko bei unterschiedlicher Altersmodellierung festgestellt werden. Die weiteren Analysen wurden deshalb mit der ursprünglichen Altersmodellierung durchgeführt.

Myokardinfarkt

In der Cox-Regressionsanalyse konnte für Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, ein adjustiertes HR von 0,90 (95% KI: 0,76-1,07) für das Erleiden eines Myokardinfarktes ermittelt werden (Tabelle 1). Für das Alter, zentriert auf 60 Jahre, konnte ein HR von 1,02 (95% KI: 1,01-1,02) ermittelt werden, eine 80-Jährige Person würde demnach im Vergleich zu einer 60-Jährigen Person ein um den Faktor 1,4 erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt aufweisen. Frauen wiesen für das Erleiden eines Myokardinfarktes ein HR von 0,97 auf (95% KI: 0,85-1,12). Außerdem konnte bei Herzinsuffizienz (HR: 1,19; 95% KI: 1,05-1,35), PAVK (HR: 1,22; 95% KI: 1,08-1,37), Nierenversagen (HR: 1,36; 95% KI: 1,17-1,58) und einem akutem Koronarsyndrom im Vorjahr (HR: 1,53; 95% KI: 1,35-1,73) ein erhöhtes Risiko für das Erleiden eines Myokardinfarktes ermittelt werden.

Tabelle 1: Adjustiertes Risiko für einen Myokardinfarkt nach einer PCI (Tabelle 65.a, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
	Myokardinfarkt
Sektor (Referenz=stationär)	0,90 (0,76-1,07)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,02 (1,01-1,02)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,97 (0,85-1,12)
Bluthochdruck*	0,91 (0,79-1,03)
Früheres akutes Koronarsyndrom*	1,53 (1,35-1,73)
Sonstige koronare Herzkrankheiten*	0,87 (0,76-0,98)
Fettstoffwechselstörung*	0,96 (0,86-1,08)
Herzinsuffizienz*	1,19 (1,05-1,35)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit*	1,22 (1,08-1,37)
Nierenversagen*	1,36 (1,17-1,58)
Adipositas*	0,87 (0,75-1,00)

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für früheren Schlaganfall und Bypass-Operationen, Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, sowie das Jahr der Index-PCI.

Schlaganfall

Bei der Analyse des Outcomes „Schlaganfall“ konnte für Personen, die im ambulanten Sektor die Index-PCI erhielten, ein HR von 0,96 (95% KI: 0,72-1,28) ermittelt werden (Tabelle 2). Hinsichtlich des Geschlechts waren keine Risikounterschiede bezüglich des Auftretens von Schlaganfällen zu beobachten (HR: 1,01; 95% KI: 0,81-1,25). Bezüglich des Alters konnte ein HR von 1,05 (95% KI: 1,04-1,06) beobachtet werden. Erhöhte Risiken konnten im Rahmen der Analyse des Outcomes „Schlaganfall“ bei einem zurückliegenden Schlaganfall (HR: 2,17; 95% KI: 1,64-2,87), Herzinsuffizienz (HR: 1,23; 95% KI: 1,00-1,50), PAVK (HR: 1,40; 95% KI: 1,16-1,70), Lähmungen (HR: 2,40; 95% KI: 1,72-3,36) und andere neurologischen Erkrankungen (HR: 1,65; 95% KI: 1,23-2,23) festgestellt werden. Ein vermindertes Risiko konnte bei Vorliegen von Fettstoffwechselstörungen (HR: 0,72; 95% KI: 0,60-0,86) ausgemacht werden.

Tabelle 2: Adjustiertes Risiko für einen Schlaganfall nach einer PCI (Tabelle 66.a, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
	Schlaganfall
Sektor (Referenz=stationär)	0,96 (0,72-1,28)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,05 (1,04-1,06)
Geschlecht (Referenz=männlich)	1,01 (0,81-1,25)
Bluthochdruck*	1,01 (0,80-1,27)
Früheres akutes Koronarsyndrom*	1,01 (0,80-1,27)
Sonstige koronare Herzkrankheit*	0,96 (0,78-1,18)
Fettstoffwechselstörung*	0,72 (0,60-0,86)
Herzinsuffizienz*	1,23 (1,00-1,50)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit*	1,40 (1,16-1,70)
Nierenversagen*	1,19 (0,94-1,52)
Adipositas*	1,06 (0,85-1,33)
Früherer Schlaganfall*	2,17 (1,64-2,87)
Andere neurologische Erkrankungen*	1,65 (1,23-2,23)
Lähmungen*	2,40 (1,72-3,36)

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für frühere Bypass-Operationen, Diabetes mellitus, Koagulopathie, Lymphom, sowie das Jahr der Index-PCI.

Re-Intervention

Hinsichtlich des Risikos für eine Re-Intervention konnte bei Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, ein HR von 0,97 (95% KI: 0,91-1,04) festgestellt werden (Tabelle 3). Frauen wiesen ein vermindertes Risiko für eine Re-Intervention auf (HR: 0,81; 95% KI: 0,76-0,86). Bezüglich des Alters konnte ein HR von 1,01 beobachtet werden (95% KI: 1,00-1,01). Erhöhte HRs für eine Re-Intervention konnten u.a. bei Fettstoffwechselstörungen (HR: 1,10; 95% KI: 1,05-1,16) ermittelt werden. Ein vermindertes Risiko für eine Re-Intervention konnte u.a. bei einem Schlaganfall im Jahr vor der Index-PCI (HR: 0,74; 95% KI: 0,66-0,83) beobachtet werden.

Tabelle 3: Adjustiertes Risiko für eine Re-Intervention nach einer PCI (Tabelle 67.a, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
	Re-Intervention
Sektor (Referenz=stationär)	0,97 (0,91-1,04)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,01 (1,00-1,01)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,81 (0,76-0,86)
Bluthochdruck*	1,08 (1,02-1,14)
Früheres akutes Koronarsyndrom*	1,11 (1,04-1,18)
Sonstige koronare Herzkrankheit*	1,08 (1,02-1,14)
Fettstoffwechselstörung*	1,10 (1,05-1,16)
Herzinsuffizienz*	0,95 (0,90-1,01)

Nierenversagen*	1,02 (0,94-1,10)
Adipositas*	0,93 (0,87-0,99)
Frühere Bypass-Operation*	1,09 (0,89-1,35)
Früherer Schlaganfall*	0,74 (0,66-0,83)

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen und andere neurologische Erkrankungen.

Tod

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit zu sterben, war für Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Bereich erhielten, ein signifikant vermindertes HR von 0,54 (95% KI: 0,44-0,65) zu beobachten (Tabelle 4). Bei Frauen und Männern war ein ähnliches Sterberisiko feststellbar (HR: 0,96; 95% KI: 0,86-1,08). Bezüglich des Alters konnte ein HR von 1,05 (95% KI: 1,04-1,05) beobachtet werden. Ein vermindertes Sterberisiko konnte u.a. bei Personen ermittelt werden, die im Jahr vor der Index-PCI eine Diagnose zu Bluthochdruck (HR: 0,80; 95% KI: 0,72-0,90) oder Fettstoffwechselstörungen (HR: 0,74; 95% KI: 0,68-0,81) erhalten haben. Bei Vorliegen von Diagnosen im Vorjahr zu Herzinsuffizienz (HR: 1,73; 95% KI: 1,57-1,91), Nierenversagen (HR: 1,66; 95% KI: 1,48-1,86), bösartigen Neubildungen (HR: 1,32; 95% KI: 1,19-1,48), einem akuten Koronarsyndrom (HR: 1,18; 95% KI: 1,05-1,32) oder einer PAVK (HR: 1,38; 95% KI: 1,25-1,52) war ein erhöhtes Sterberisiko zu sehen.

Tabelle 4: Adjustiertes Sterberisiko nach einer PCI (Tabelle 68.a, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
	Tod
Sektor (Referenz=stationär)	0,54 (0,44-0,65)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,05 (1,04-1,05)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,96 (0,86-1,08)
Bluthochdruck*	0,80 (0,72-0,90)
Früheres akutes Koronarsyndrom*	1,18 (1,05-1,32)
Sonstige koronare Herzkrankheit*	0,61 (0,55-0,68)
Fettstoffwechselstörung*	0,74 (0,68-0,81)
Herzinsuffizienz*	1,73 (1,57-1,91)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit*	1,38 (1,25-1,52)
Nierenversagen*	1,66 (1,48-1,86)
Adipositas*	0,95 (0,85-1,07)
Frühere Bypass-Operation*	0,91 (0,61-1,34)
Früherer Schlaganfall*	1,08 (0,91-1,28)
Bösartige Neubildungen*	1,32 (1,19-1,48)

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für Diabetes mellitus, pulmonale Durchblutungsstörung, andere neurologische Erkrankungen, chronische Lungenerkrankung, Lymphom, Rheumatoide Arthritis, Koagulopathie, Gewichtsverlust, Alkoholmissbrauch, Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltsstörungen, Eisenmangelanämie und Psychosen.

Nur für das Outcome „Re-Intervention“ liegt das KI für das HR des Sektors der PCI zwischen 0,9 und 1,1. Die Nullhypothese der Nicht-Äquivalenz des Einflusses der Versorgungssektoren wurde also nur für das Outcome „Re-Intervention“ abgelehnt.

4.2.3.2 Logistische Regression

Zur Untersuchung des Einflusses des Sektors der Intervention auf das frühe Auftreten des jeweiligen Outcomes (innerhalb von 30 Tagen) im Vergleich zu einem Outcome zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Studienpopulation auf Personen eingeschränkt, bei denen im Follow-up ein Outcome auftrat.

Myokardinfarkt

Bei der Betrachtung des Outcomes „Myokardinfarkt“ war zu beobachten, dass Personen mit ambulanter Index-PCI im Vergleich zu Personen mit stationärer Index-PCI ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für einen frühen Myokardinfarkt aufwiesen (Odds Ratio (OR): 1,16; 95% KI: 0,78-1,73) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Adjustiertes Risiko für ein frühes Outcome nach einer PCI (Tabelle 69-72, Appendix III)

	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Re-Intervention	Tod
Sektor (Referenz=stationär)	1,16 (0,78-1,73)	0,43 (0,09-2,03)	0,56 (0,46-0,69)	0,42 (0,23-0,76)
Alter (Referenz=60 Jahre)	0,99 (0,97-1,00)	1,00 (0,96-1,03)	1,01 (1,00-1,01)	1,00 (0,99-1,01)
Geschlecht (Referenz=männlich)	1,52 (1,10-2,08)	1,08 (0,49-2,39)	0,98 (0,84-1,14)	1,30 (0,99-1,69)
Bluthochdruck*	0,81 (0,60-1,10)	0,71 (0,32-1,58)	0,80 (0,70-0,92)	0,74 (0,56-0,96)
Früheres akutes Koronarsyndrom*	1,32 (0,97-1,80)	1,08 (0,39-2,99)	1,11 (0,96-1,29)	0,90 (0,66-1,21)
Sonstige koronare Herzkrankheit*	0,38 (0,28-0,50)	0,64 (0,30-1,36)	0,79 (0,70-0,90)	0,35 (0,28-0,45)
Fettstoffwechselstörung*	0,76 (0,58-0,99)	0,76 (0,39-1,49)	0,89 (0,79-1,00)	1,44 (1,15-1,82)
Herzinsuffizienz*	1,00 (0,73-1,36)	0,87 (0,37-2,05)	1,02 (0,88-1,18)	0,84 (0,65-1,08)
Nierenversagen*	0,67 (0,45-0,98)	0,81 (0,29-2,26)	0,92 (0,77-1,11)	1,20 (0,91-1,59)
Adipositas*	1,01 (0,72-1,42)	0,50 (0,19-1,35)	1,05 (0,90-1,22)	0,68 (0,50-0,93)
Frühere Bypass-Operation*	1,80 (0,62-5,24)	7,97 (0,49-130,25)	1,23 (0,75-2,01)	0,82 (0,27-2,48)
Früherer Schlaganfall*	0,81 (0,45-1,44)	1,98 (0,68-5,75)	1,09 (0,83-1,43)	0,72 (0,46-1,14)
Diabetes mellitus*	1,05 (0,80-1,39)	2,12 (1,06-4,27)	0,99 (0,87-1,12)	0,91 (0,72-1,15)

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für alle weiteren Variablen, die im finalen Modell der Hauptanalyse enthalten waren.

Schlaganfall

Bei der Betrachtung des Outcomes „Schlaganfall“, war eine nicht signifikant verminderte Wahrscheinlichkeit für das frühe Auftreten eines Schlaganfalls bei Personen, die ihre Index-PCI im ambu-

lanten Sektor erhielten, zu sehen (OR: 0,43; 95% KI: 0,09-2,03) (Tabelle 5). Das Outcome „Schlaganfall“ trat -wie in der Kaplan Meier-Analyse (Abbildung 11) zu sehen ist, jedoch sehr selten auf, was sich auch in dem sehr breiten KI widerspiegelt.

Re-Intervention

Bei der Kaplan Meier-Analyse des Outcomes „Re-Intervention“ zeigte sich in den ersten 30 Tagen nach der Index-PCI ein Unterschied zu Ungunsten von Personen, die ihre Index-PCI im stationären Sektor erhielten (Tabelle 5). Dies schlägt sich in dieser Analyse in einer signifikant verminderten Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer Re-Intervention innerhalb von 30 Tagen nach der Index-PCI bei Personen nieder, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten (OR: 0,56; 95% KI: 0,46-0,69).

Tod

Bei der Analyse des Outcomes „Tod“ war bei Personen, die im ambulanten Sektor ihre Index-PCI erhielten, ebenfalls ein signifikant reduziertes HR von 0,42 (95% KI: 0,23-0,76) zu beobachten (Tabelle 5). Entsprechende Unterschiede zu Ungunsten von Personen, die ihre Index-PCI im stationären Sektor erhielten, waren bereits in der Kaplan Meier-Analyse (Abbildung 13) festzustellen.

4.2.4 Sensitivitätsanalysen

4.2.4.1 Ausschluss nicht-elektiver PCIs über die Hauptentlassungsdiagnose

Um die Studienpopulation im stationären Sektor auf elektive PCIs zu beschränken, wurden in der Hauptanalyse nicht-elektive PCIs über die Aufnahmediagnosen „akutes Koronarsyndrom“ und „rezidivierendem „Myokardinfarkt“ ausgeschlossen. In dieser Sensitivitätsanalyse wurden hingegen Personen mit einem akutem Koronarsyndrom als *Hauptentlassungsdiagnose* von der Aufnahme in die Studienpopulation ausgeschlossen. Die hieraus entstandene Kohorte umfasste 24.299 Personen (86,7% stationäre PCIs).

Kaplan Meier-Analyse

Bei der Betrachtung des Outcomes „Myokardinfarkt“ war in der Kaplan Meier-Analyse zu beobachten, dass im Vergleich zur Hauptanalyse die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Myokardinfarkts insbesondere in den ersten Tagen nach der PCI geringer war (Abbildung 14). Anschließend zeigte sich ein nahezu paralleler Verlauf beider Kurven, wobei die Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarkts bei ambulanter PCI durchweg niedriger war als bei stationären PCIs.

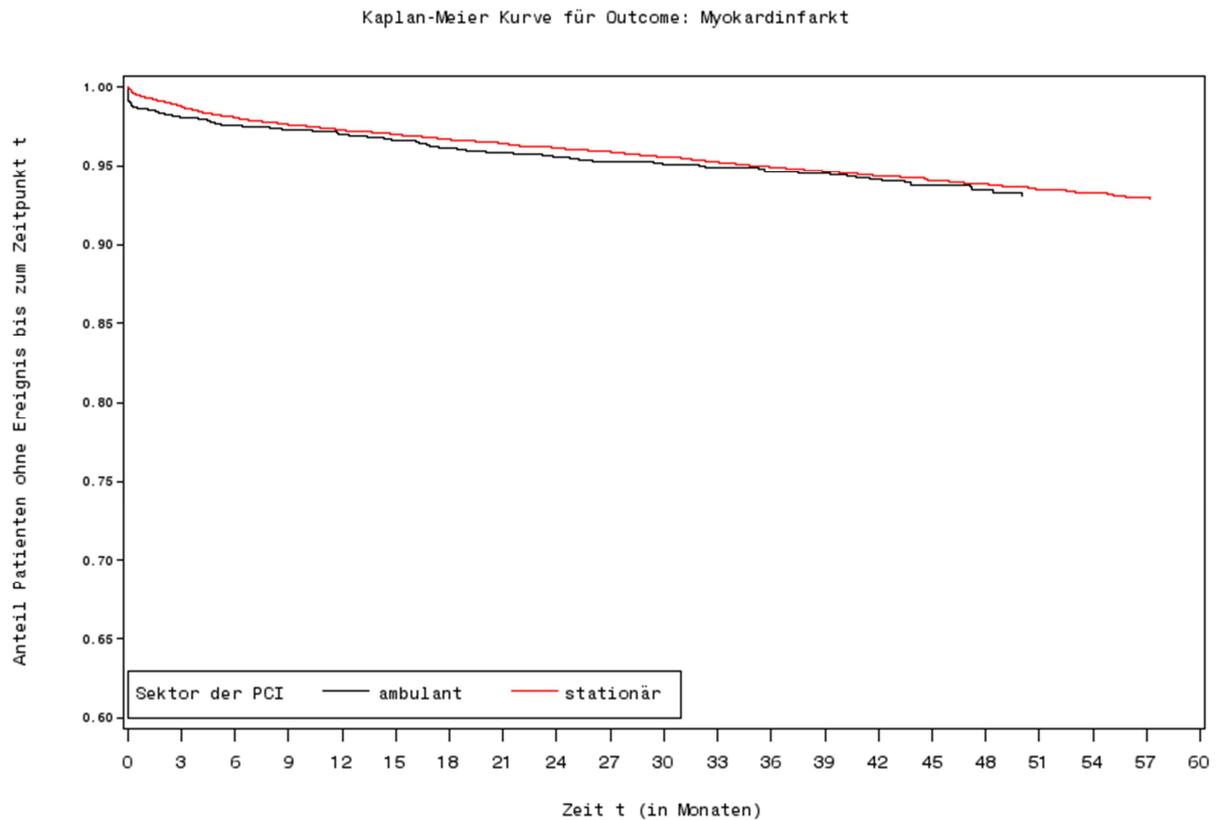


Abbildung 14: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Myokardinfarkt“ (Sensitivitätsanalyse)

Bezüglich des Outcomes „Schlaganfall“ war in der Kaplan Meier-Analyse, welche auf der veränderten Definition der Studienpopulation beruhte, kein Unterschied im Vergleich zur Hauptanalyse feststellbar (Abbildung 15).

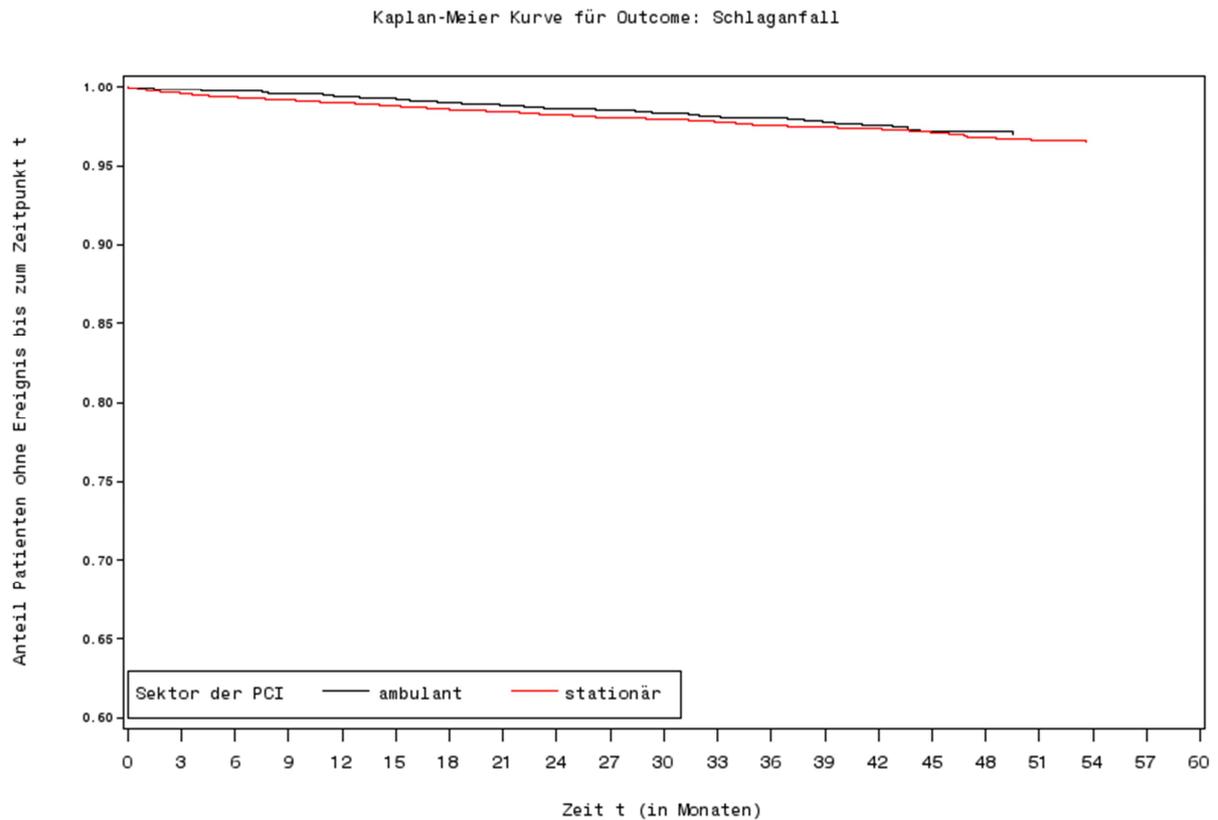
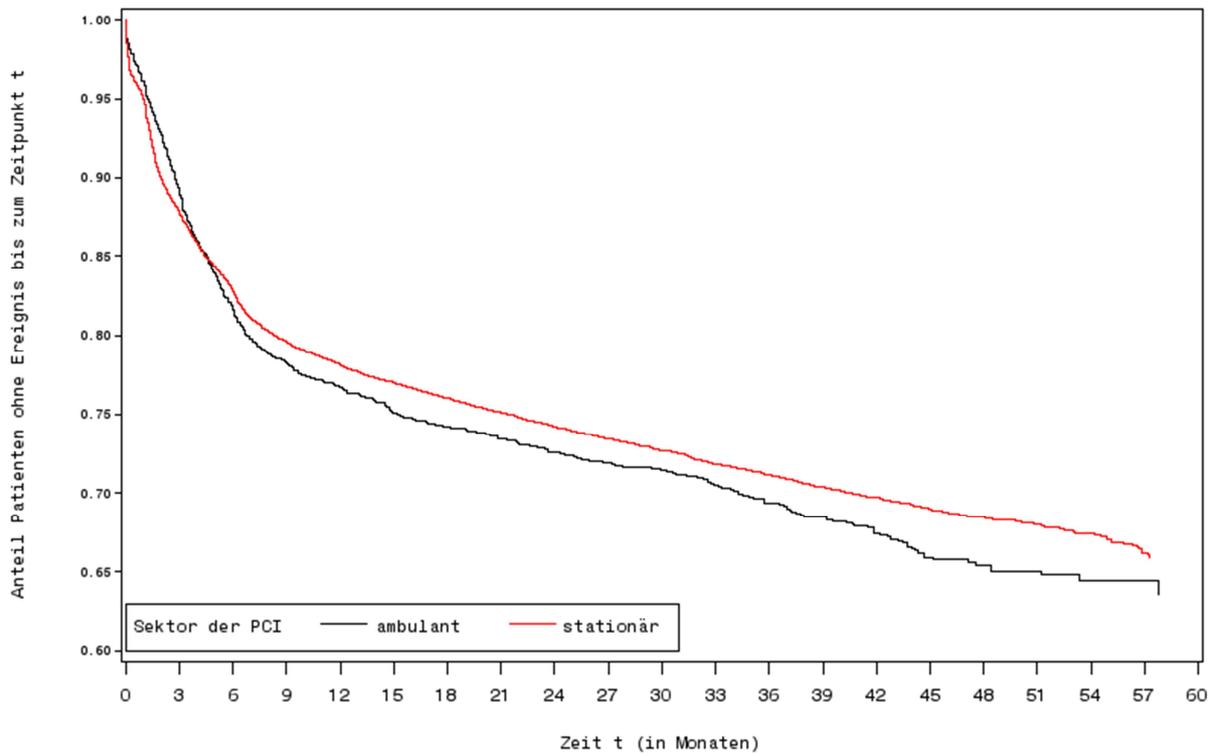


Abbildung 15: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Schlaganfall“ (Sensitivitätsanalyse)

Auch bei der Analyse von Unterschieden zwischen den Sektoren im Hinblick auf erneute PCIs war in der Kaplan Meier-Analyse für stationäre PCIs im Vergleich zur Hauptanalyse eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Re-Intervention feststellbar (Abbildung 16). In den ersten fünf Monaten nach der PCI zeigte sich in dieser Analyse im stationären Bereich eine höhere Wahrscheinlichkeit für Re-Interventionen als im ambulanten Bereich. In der Hauptanalyse war für den stationären Sektor eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine erneute PCI innerhalb der ersten sechs Monate zu beobachten.

Kaplan-Meier Kurve für Outcome: Reintervention



Programm: G:\koronare_Interventionen\Auswertung\final\prog\g_km_v2.sas
Ausgabe: G:\koronare_Interventionen\Auswertung\final\outputs\km_re_v2.png, 11MAR13

Abbildung 16: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Re-Intervention“ (Sensitivitätsanalyse)

Bei der Kaplan Meier-Analyse des Outcomes „Tod“ war ebenfalls zu beobachten, dass für Patienten mit stationärer PCI die Wahrscheinlichkeit zu versterben im Vergleich zur Hauptanalyse geringer war (Abbildung 17). Die Sterbewahrscheinlichkeit bei stationärer PCI lag jedoch durchweg über der von ambulant durchgeführten PCIs.

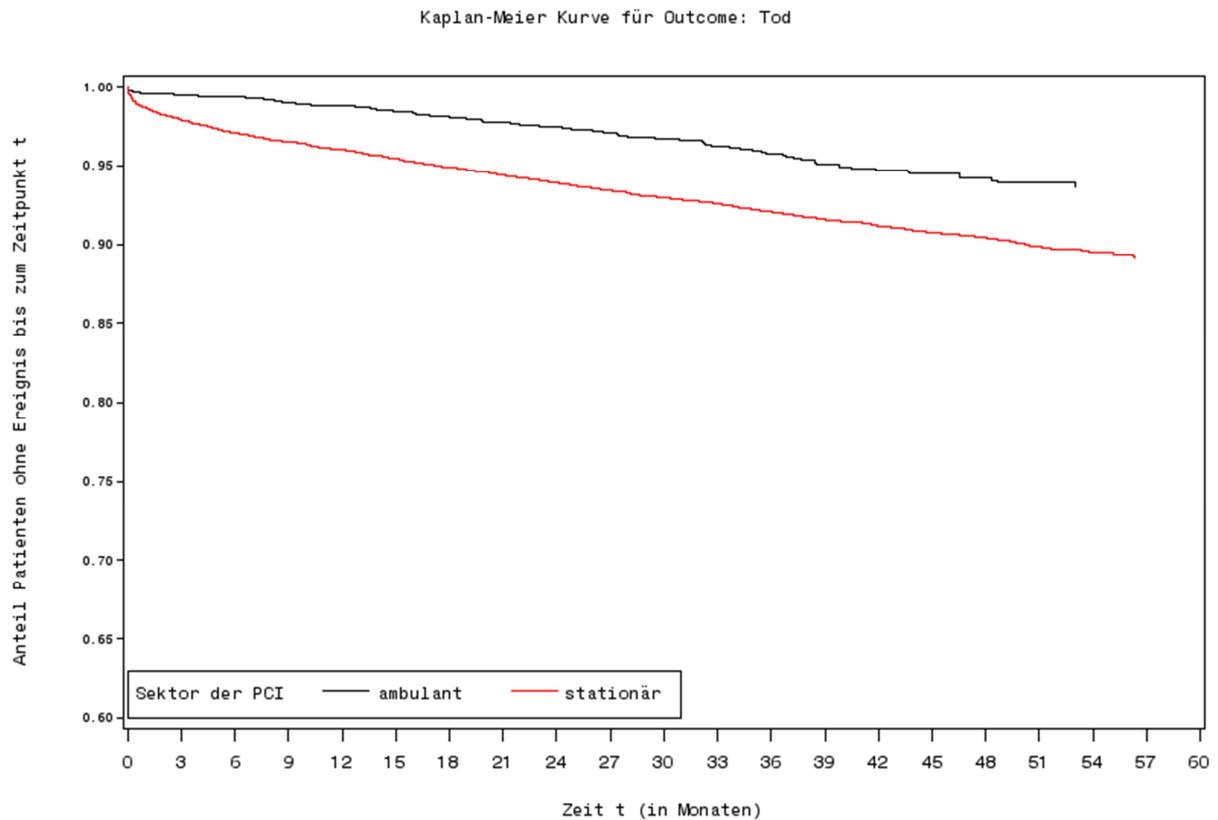


Abbildung 17: Kaplan Meier-Kurve des Outcomes „Tod“ (Sensitivitätsanalyse)

Cox-Regression

Bezüglich des Outcomes Myokardinfarkt konnte für Personen, die ihre PCI im ambulanten Sektor erhielten, ein nicht signifikant erhöhtes Risiko ermittelt werden (HR: 1,14; 95% KI: 0,96-1,36), welches demnach im Vergleich zur Hauptanalyse leicht erhöht war (Tabelle 6). Bei der Analyse des Outcomes „Schlaganfall“ konnte für ambulant durchgeführte PCIs ein HR von 0,93 (95% KI: 0,70-1,24) ermittelt werden, was dem HR aus der Hauptanalyse entsprach. Weiter konnte beobachtet werden, dass auch in dieser Studienpopulation die Durchführung einer PCI im ambulanten Sektor nicht mit einem erhöhtem oder verminderten Risiko für eine Re-Intervention assoziiert war (HR: 1,14; 95% KI: 0,96-1,36). Bezüglich des Outcomes „Tod“ zeigte sich für Personen mit ambulanter PCI ein geringeres Sterberisiko (HR: 0,60; 95% KI: 0,49-0,72), welches im Vergleich zur Hauptanalyse weniger vermindert war.

Tabelle 6: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI (Sensitivitätsanalyse) (Tabelle 65.b-68.b, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Re-Intervention	Tod
Sektor (Referenz=stationär)	1,14 (0,96-1,36)	0,93 (0,70-1,24)	1,14 (0,96-1,36)	0,60 (0,49-0,72)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,02 (1,02-1,03)	1,04 (1,03-1,05)	1,02 (1,02-1,03)	1,05 (1,04-1,06)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,86 (0,73-1,02)	0,97 (0,77-1,24)	0,86 (0,73-1,02)	0,96 (0,84-1,10)
Bluthochdruck*	0,95 (0,80-1,14)	1,33 (1,03-1,72)	0,95 (0,80-1,14)	1,01 (0,88-1,16)
Früheres akutes Koronarsyndrom*	1,41 (1,16-1,73)	0,70 (0,48-1,04)	1,41 (1,16-1,73)	0,87 (0,73-1,05)
Sonstige koronare Herzkrankheit*	1,37 (1,17-1,60)	1,12 (0,88-1,42)	1,37 (1,17-1,60)	1,07 (0,94-1,21)
Fettstoffwechselstörung*	0,96 (0,77-1,19)	0,94 (0,70-1,27)	0,96 (0,77-1,19)	0,82 (0,70-0,97)
Herzinsuffizienz*	1,23 (1,02-1,47)	1,02 (0,77-1,34)	1,23 (1,02-1,47)	1,54 (1,34-1,77)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit*	1,32 (1,13-1,55)	1,60 (1,28-2,00)	1,32 (1,13-1,55)	1,44 (1,27-1,62)
Nierenversagen*	1,40 (1,09-1,80)	1,61 (1,14-2,28)	1,40 (1,09-1,80)	1,18 (1,04-1,34)
Adipositas*	0,94 (0,70-1,26)	1,06 (0,70-1,61)	0,94 (0,70-1,26)	1,98 (1,68-2,33)

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für alle weiteren unter 3.3.5 gelisteten und nicht im Selektionsprozess eliminierten Komorbiditäten / Interventionen, sowie das Jahr der Index-PCI

4.2.4.2 Propensity Score-Analyse

In der unter 3.3.1 definierten Kohorte wurde der Propensity Score, d.h. die Wahrscheinlichkeit, eine PCI im ambulanten Bereich zu erhalten, über ein logistisches Modell geschätzt. Dafür wurden zunächst drei Regressionsmodelle aufgestellt. In Modell 1 waren Alter, Geschlecht, Jahr der PCI, Bundesland, Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores und sonstige Komorbiditäten enthalten. Modell 2 enthielt zusätzlich Interaktionen der Komorbiditäten mit Geschlecht und Alter. In Modell 3 wurde anstatt der einzelnen Komorbiditäten des Elixhauser Komorbiditätsscores die Anzahl an Komorbiditäten als kategorielle Variable in das Modell aufgenommen.

Die gematchte Kohorte basierend auf Modell 1 erzielte die geringste Summe in der standardisierten Differenz. Sowohl in der gematchten Kohorte als auch in der IPT-gewichteten Kohorte ergaben sich standardisierte Differenzen von <0,1 (Abbildung 18 & Abbildung 19). Für die weitere Analyse wurde deshalb nur das Propensity Score Modell 1 genutzt.

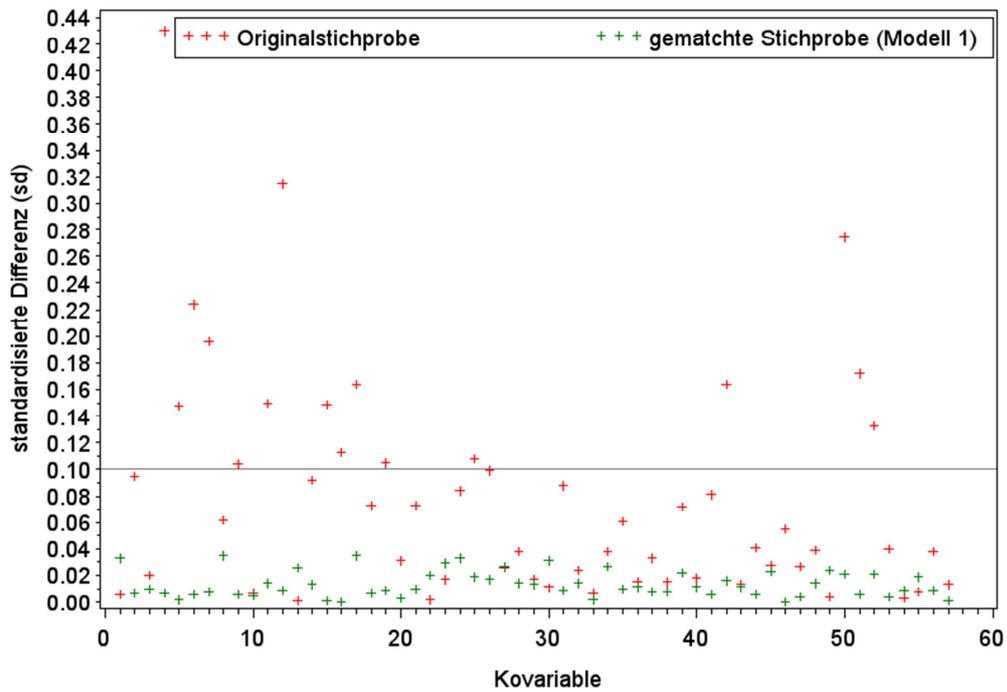


Abbildung 18: Balancierung der Kovariablen in der ungematchten und gematchten Kohorte

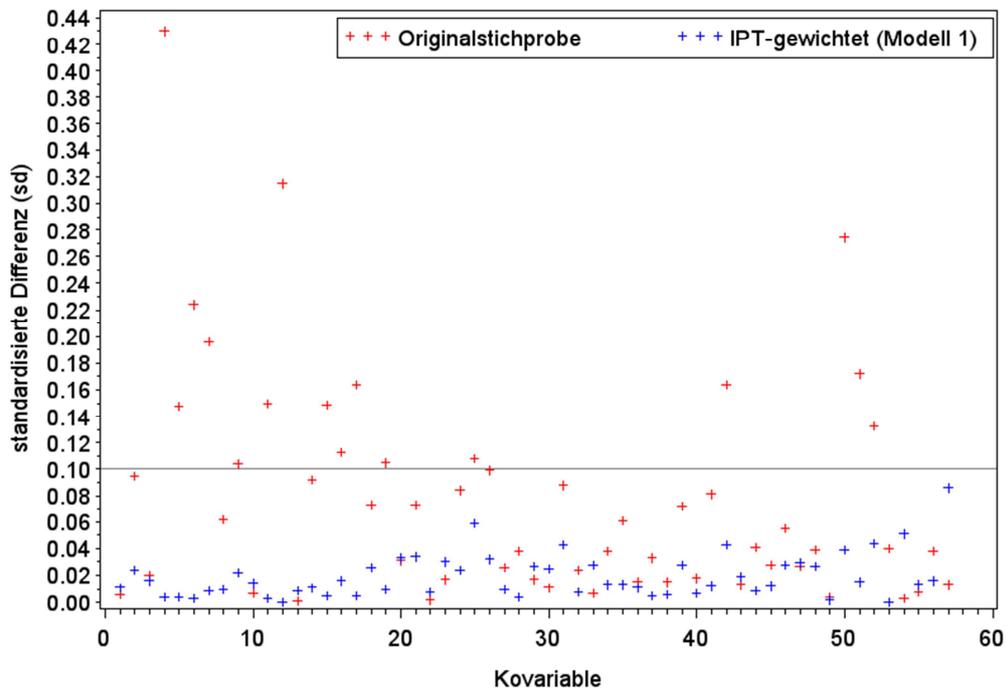


Abbildung 19: Balancierung der Kovariablen in der ungematchten Kohorte und der IPT-gewichteten Pseudopopulation

Das Matching ergab eine Kohorte aus 6.390 Patienten, es wurden also 98,6% der Patienten mit einer PCI im ambulanten Sektor und 12,2% der Patienten mit einer PCI im stationären Sektor in die gematchte Kohorte aufgenommen. Die Verteilung des Propensity Scores in der ungematchten Kohorte war für PCIs im stationären Sektor im Vergleich zu PCIs im ambulanten Sektor nach links verschoben (Abbildung 20). In der gematchten Kohorte stimmten die Verteilungen des Propensity Scores zwischen beiden Sektoren überein.

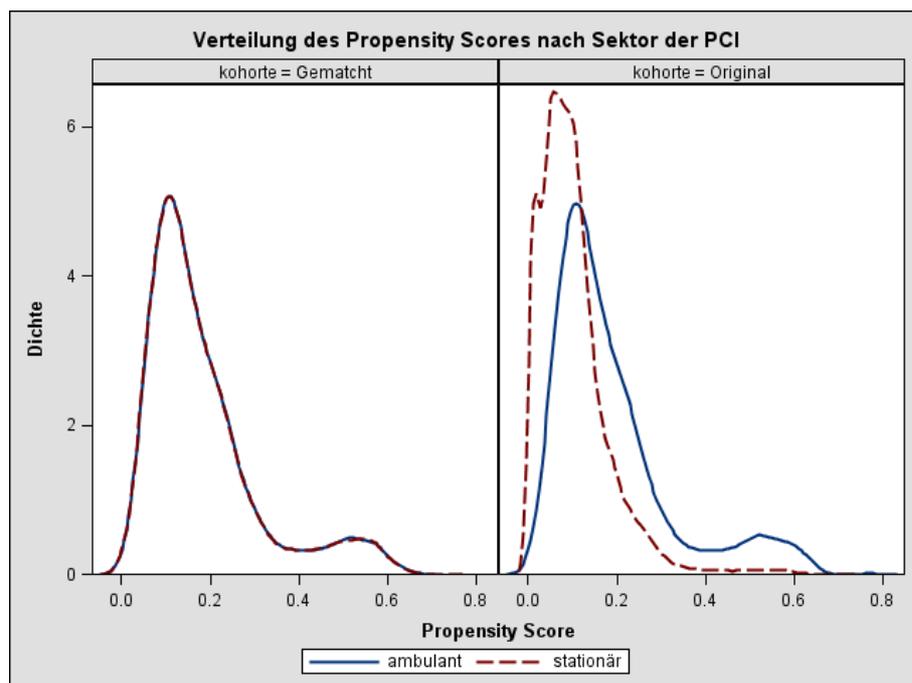


Abbildung 20: Verteilung des Propensity Scores in der gematchten und ungematchten Kohorte

Charakteristika der Propensity Score gematchten Kohorte

In der Studienkohorte waren einige Unbalanciertheiten in Kovariablen zwischen den Behandlungsektoren sichtbar, die durch das Matching reduziert wurden. In der gematchten Kohorte war der Anteil von Frauen an ambulanten PCIs ähnlich zu dem entsprechenden Anteil bei stationären PCIs (15,1% vs. 15,4%, Tabelle 73, Appendix III). Die starken regionalen Unterschiede, die in der ursprünglichen Kohorte sichtbar waren, waren nach dem Matching nicht mehr vorhanden (Tabelle 74, Appendix III). In der gematchten Kohorte hatten mehr als 10% sowohl der Patienten aus dem ambulanten Sektor als auch der Patienten aus dem stationären Sektor ihren Wohnsitz in Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Hessen oder Bayern. Bezüglich der Komorbiditäten waren Patienten in der ursprünglichen Kohorte aus dem ambulanten Sektor stärker von KHK als auch von Fettstoffwechselstörungen betroffen. In der gematchten Kohorte waren die entsprechenden Komorbiditäten bei Patienten aus dem ambulanten Sektor vergleichbar mit denen aus dem stationären Sektor (KHK: 78,9% vs. 80,3%; Fettstoffwechselstörungen: 68,4% vs. 68,6%) (Tabelle 75, Appendix III). Da die Arzneimittel-

telversorgung nicht in das Propensity Score Modell aufgenommen wurde, blieb diese auch nach dem Matching zwischen beiden Versorgungssektoren ähnlich unbalanciert.

Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in der Propensity Score gematchten Kohorte

Die Cox-Regression in der gematchten Kohorte für das Outcome „Myokardinfarkt“ resultierte in einem HR von 0,94 (95% KI: 0,74-1,18) für den Sektor der PCI. In der Analyse mit den unstabilisierten und stabilisierten IPT-Gewichten ergab die Cox-Regression bezüglich des Outcomes „Myokardinfarkt“ ein HR von 0,89 (95% KI: 0,71-1,11) bzw. 0,88 (95% KI: 0,70-1,10). Diese HRs sind mit denen der primären Analyse vergleichbar. In den weiteren Analysen ergaben sich ebenfalls wenig Abweichungen zwischen der primären Analyse und den Ergebnissen der Propensity Score Analysen (Tabelle 7). Eine Ausnahme bilden die Schätzer der Propensity Score-Analyse bezüglich des Outcomes „Schlaganfall“ Hier ergab die Cox-Regression in der gematchten Kohorte ein HR von 0,76 (95% KI: 0,53-1,10) und die Analyse mit den stabilisierten IPT-Gewichten ein HR von 0,76 (95% KI: 0,54-1,06) Dies war eine Abweichung von den Ergebnissen der primären Analyse, jedoch änderte sich der protektive Effekt des ambulanten Sektors nicht. Eine Trunkierung der untersten und obersten fünf Prozent der Gewichte resultierte bei den meisten Outcomes bereits in einen stabilisierten IPT-gewichteten Schätzer, der sehr nahe an dem Schätzer der primären Analyse lag.

Tabelle 7: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI in der primären Analyse und der Propensity Score-Analyse (Tabelle 76-99, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Re-Intervention	Tod
Primäre Analyse	0,90 (0,76-1,07)	0,96 (0,72-1,28)	0,97 (0,91-1,04)	0,54 (0,44-0,65)
PS-Matching	0,94 (0,74-1,18)	0,76 (0,53-1,10)	0,99 (0,90-1,09)	0,52 (0,41-0,65)
IPT-Gewichtung	0,89 (0,71-1,11)	0,74 (0,53-1,04)	0,99 (0,90-1,10)	0,44 (0,35-0,55)
Stabilisierte IPT-Gewichtung				
keine Trunkierung	0,88 (0,70-1,10)	0,76 (0,54-1,06)	0,99 (0,90-1,09)	0,43 (0,34-0,54)
1%-Trunkierung	0,90 (0,74-1,09)	0,83 (0,60-1,15)	0,98 (0,91-1,07)	0,48 (0,39-0,60)
5%-Trunkierung	0,91 (0,76-1,08)	0,90 (0,67-1,21)	0,98 (0,91-1,05)	0,52 (0,43-0,63)
10%-Trunkierung	0,91 (0,76-1,07)	0,94 (0,71-1,25)	0,98 (0,91-1,05)	0,53 (0,44-0,65)

4.2.4.3 Berücksichtigung der Arzneimittelversorgung

Dieser Sensitivitätsanalyse liegt eine veränderte Studienpopulation zugrunde, um in den ersten vier Wochen nach der Index-PCI Informationen zur Arzneimittelversorgung erheben und im Modell berücksichtigen zu können. Personen, die das entsprechende Outcome innerhalb dieser vier Wochen entwickelten, bzw. deren Versicherungsperiode in diesem Zeitraum endete, wurden dementsprechend von dieser Analyse ausgeschlossen.

Myokardinfarkt

In der Sensitivitätsanalyse war -bezogen auf das Outcome „Myokardinfarkt“- für Personen, die im ambulanten Sektor ihre Index-PCI erhielten, ein HR von 0,84 (95% KI: 0,69-1,03) zu beobachten (Tabelle 8), was dem HR der Hauptanalyse entsprach.

Im Vergleich zur DTAH konnte bei einer Therapie mit Prasugrel kein signifikant erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt gezeigt werden (HR: 4,24; 95% KI: 0,59-30,70). Auch bei Personen, die nach der Index-PCI ASS (HR: 1,29; 95% KI: 0,96-1,75), Clopidogrel (HR: 0,98; 95% KI: 0,84-1,15) oder keine Arzneimitteltherapie (HR: 1,10; 95% KI: 0,92-1,32) erhielten, war kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt feststellbar.

Tabelle 8: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI unter Berücksichtigung der Begleitmedikation (Tabelle 100-103, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Re-Intervention	Tod
Sektor (Referenz=stationär)	0,84 (0,69-1,03)	0,99 (0,74-1,32)	1,07 (0,99-1,15)	0,61 (0,50-0,75)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,02 (1,01-1,03)	1,05 (1,04-1,06)	1,01 (1,00-1,01)	1,05 (1,04-1,06)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,90 (0,76-1,07)	0,97 (0,77-1,23)	0,81 (0,76-0,87)	0,88 (0,76-1,01)
Arzneimitteltherapie (Referenz=DTAH)*				
Acetylsalicylsäure	1,29 (0,96-1,75)	1,17 (0,70-1,96)	0,90 (0,79-1,04)	1,04 (0,79-1,37)
Clopidogrel	0,98 (0,84-1,15)	1,33 (1,03-1,71)	1,00 (0,94-1,07)	0,94 (0,82-1,07)
Prasugrel	4,24 (0,59-30,70)	0,00 (0,00-2,5*10 ¹⁸²)	2,64 (1,26-5,56)	0,00 (0,00-5,9*10 ¹⁰¹)
Keine Arzneimitteltherapie	1,10 (0,92-1,32)	1,63 (1,23-2,16)	0,82 (0,75-0,88)	1,65 (1,43-1,90)

*DTAH=Duale Thrombozytenaggregationshemmung

Zusätzlich adjustiert für alle weiteren Variablen, die im finalen Modell der Hauptanalyse enthalten waren.

Schlaganfall

Bezogen auf das Outcome „Schlaganfall“ war bei Patienten, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, im Vergleich zur primären Analyse kein verändertes HR zu beobachten (HR: 0,99; 95% KI: 0,74-1,32) (Tabelle 8). Bei Betrachtung der Arzneimitteltherapie war festzustellen, dass Personen, die im Anschluss an die PCI eine Therapie mit ASS (HR: 1,17; 95% KI: 0,70-1,96) erhielten, im Vergleich zur DTAH ein vergleichbares Schlaganfallrisiko aufwiesen. Patienten, die Clopidogrel (HR: 1,33; 95% KI: 1,03-1,71) oder keine Arzneimitteltherapie (HR: 1,63; 95% KI: 1,23-2,16) erhielten, wiesen im Vergleich zur DTAH-Gruppe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls auf. Ein valides HR für das 2009 zugelassene Prasugrel konnte nicht ermittelt werden, da die Gruppe der Personen, die keinen Schlaganfall erlitt und Prasugrel erhielt, zu schwach besetzt war.

Re-Intervention

Bei Betrachtung des Outcomes „Re-Intervention“ war in der Sensitivitätsanalyse festzustellen, dass sich das HR für Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, im Vergleich zur primären Analyse kaum veränderte (HR: 1,07; 95% KI: 0,99-1,15) (Tabelle 8). Eine Therapie mit ASS (HR: 0,90; 95% KI: 0,79-1,04) oder Clopidogrel (HR: 1,00; 95% KI: 0,94-1,07) war im Vergleich zur DTAH mit keinem veränderten Risiko für eine Re-Intervention assoziiert. Personen, die keine Arzneimitteltherapie (HR: 0,82; 95% KI: 0,75-0,88) erhielten, wiesen ein geringeres Risiko für eine Re-Intervention auf und die Einnahme von Prasugrel (HR: 2,64; 95% KI: 1,26-5,56) war mit einem erhöhten Risiko für eine Re-Intervention assoziiert.

Tod

Das HR für das Outcome „Tod“ lag für Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, bei 0,61 (95% KI: 0,50-0,75) und entsprach damit dem HR der primären Analyse (Tabelle 8). Eine Therapie mit ASS (HR: 1,04; 95% KI: 0,79-1,37) oder Clopidogrel (HR: 0,94; 95% KI: 0,82-1,07) war in dieser Analyse mit keinem erhöhtem Sterberisiko im Vergleich zur DTAH-Gruppe assoziiert. In der Gruppe der Personen, die keine Arzneimitteltherapie erhielt, war im Vergleich zur DTAH-Gruppe ein erhöhtes Sterberisiko zu beobachten (HR: 1,65; 95% KI: 1,43-1,90).

4.2.4.4 Differenziertere Expositionsbetrachtung

Myokardinfarkt

Bei differenzierterer Expositionsbetrachtung war zu beobachten, dass bei Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, im Vergleich zu Personen, die im stationären Sektor eine PCI ohne Stenteinlage erhielten, kein signifikanter Risikounterschied für einen Myokardinfarkt zu beobachten war (HR: 1,24; 95% KI: 0,98-1,58) (Tabelle 9). Hingegen war bei Personen, die im stationären Sektor eine PCI mit Stenteinlage erhielten im Vergleich zu der Referenzgruppe der stationären PCIs ohne Stenteinlage ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko zu beobachten (HR: 1,49; 95% KI: 1,23-1,80). Bei Personen, die im stationären Bereich einer PCI mit Einlage eines Medikaments freisetzen- den Stents unterzogen wurden, war im Vergleich zur Referenzgruppe ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt feststellbar (HR: 1,32; 95% KI: 1,08-1,62).

Tabelle 9: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI bei differenzierterer Expositionsbetrachtung (Tabelle 104-107, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Re-Intervention	Tod
Sektor der PCI*				
Stationär mit Stenteinlage	1,49 (1,23-1,80)	1,01 (0,78-1,31)	1,20 (1,11-1,31)	0,99 (0,87-1,13)
Stationär mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents	1,32 (1,08-1,62)	0,73 (0,54-0,99)	1,24 (1,14-1,35)	0,61 (0,52-0,72)
Ambulant	1,24 (0,98-1,58)	0,89 (0,62-1,28)	1,16 (1,05-1,28)	0,47 (0,38-0,59)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,02 (1,01-1,02)	1,04 (1,03-1,06)	1,01 (1,00-1,01)	1,05 (1,04-1,05)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,99 (0,86-1,13)	0,98 (0,79-1,23)	0,82 (0,77-0,87)	0,95 (0,84-1,06)

* Referenz=Stationär ohne Stenteinlage
Zusätzlich adjustiert für alle weiteren Variablen, die im finalen Modell der Hauptanalyse enthalten waren.

Schlaganfall

Bezüglich des Outcomes „Schlaganfall“ war bei differenzierterer Expositionsbetrachtung zu beobachten, dass Personen, die sich bei Personen mit einer Index-PCI im ambulanten Sektor, im Vergleich zur Referenzgruppe der Personen mit stationärer PCI ohne Stenteinlage, kein signifikanter Unterschied im Risiko für einen Schlaganfall zeigte (HR: 0,89; 95% KI: 0,62-1,28) aufwies (Tabelle 9). Dies war in ähnlichem Ausmaß für Personen mit stationärer PCI mit Stenteinlage feststellbar (HR: 1,01; 95% KI: 0,78-1,31). Für Personen, die im stationären Sektor eine PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents erhielten, war im Vergleich zur Referenzgruppe ein vermindertes Schlaganfallrisiko erkennbar (HR: 0,73; 95% KI: 0,54-0,99).

Re-Intervention

Bei der Analyse des Outcomes „Re-Intervention“ konnte bei Personen, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, im Vergleich zur Referenzgruppe ein erhöhtes Risiko für eine Re-Intervention ermittelt werden (HR: 1,16; 95% KI: 1,05-1,28) (Tabelle 9). Personen, die im stationären Sektor eine PCI mit Stenteinlage erhielten, wiesen im Vergleich zur Referenzgruppe ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine erneute Intervention auf (HR: 1,20; 95% KI: 1,11-1,31). Dieses erhöhte Risiko war auch bei Personen zu beobachten, die im stationären Sektor eine PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents erhielten (HR: 1,24; 95% KI: 1,14-1,35).

Tod

Bezogen auf das Risiko zu versterben, wiesen Personen mit ambulanter Index-PCI im Vergleich zu der Referenzgruppe ein deutlich vermindertes Sterberisiko auf (HR: 0,47; 95% KI: 0,38-0,59), welches - wenn auch in geringerem Ausmaß - auch für Personen zu beobachten war, die im stationären Sektor eine PCI mit Einlage eines Medikamente freisetzenden Stents (HR: 0,61; 95% KI: 0,52-0,72) zu be-

obachten war. Personen, die eine stationäre PCI mit Stenteinlage (HR: 0,99; 95% KI: 0,87-1,13) erhielten, wiesen im Vergleich zu Referenzgruppe ein vergleichbares Sterberisiko auf (Tabelle 9).

4.2.4.5 Multimorbidität als Kovariable

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden die einzelnen Komorbiditäten des Elixhauser Komorbiditätsscores aufsummiert und kategorisiert im Cox-Regressionsmodell berücksichtigt. Im Vergleich zur primären Analysen war dabei kein verändertes Risiko für die entsprechenden Outcomes bei Personen beobachtbar, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten.

Myokardinfarkt

Das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden war bei Personen, die an ein, zwei, drei oder vier Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores litten, im Vergleich zu Personen, die keine solche Erkrankung aufwiesen, vermindert (Tabelle 10). Bei Personen, die an fünf bzw. sechs oder mehr Erkrankungen litten, war im Vergleich zur Referenzgruppe kein verändertes Risiko für einen Myokardinfarkt festzustellen.

Tabelle 10: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI unter Berücksichtigung der Multimorbidität (Tabelle 108-111, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)			
	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Re-Intervention	Tod
Sektor (Referenz=stationär)	0,89 (0,75-1,05)	0,92 (0,69-1,23)	0,98 (0,92-1,05)	0,50 (0,41-0,61)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,02 (1,01-1,03)	1,05 (1,04-1,06)	1,01 (1,00-1,01)	1,05 (1,05-1,06)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,94 (0,82-1,08)	0,97 (0,78-1,21)	0,81 (0,76-0,86)	0,87 (0,78-0,97)
Anzahl Erkrankungen* (Referenz=0)				
1	0,71 (0,56-0,90)	1,16 (0,68-2,00)	1,00 (0,90-1,11)	0,79 (0,61-1,03)
2	0,69 (0,55-0,87)	1,26 (0,75-2,12)	0,99 (0,89-1,10)	0,85 (0,67-1,09)
3	0,72 (0,57-0,91)	1,34 (0,80-2,24)	0,95 (0,85-1,05)	1,07 (0,85-1,36)
4	0,71 (0,56-0,90)	1,54 (0,92-2,59)	1,02 (0,91-1,13)	1,21 (0,95-1,53)
5	0,83 (0,65-1,07)	2,19 (1,30-3,67)	0,97 (0,86-1,09)	1,77 (1,40-2,25)
≥6	0,99 (0,79-1,24)	2,27 (1,38-3,73)	0,93 (0,84-1,04)	2,57 (2,06-3,21)

*Erkrankungen, die Bestandteil des Elixhauser Komorbiditätsscores sind, wurden berücksichtigt.

Zusätzlich adjustiert für alle weiteren unter 3.3.5 gelisteten Komorbiditäten / Interventionen, sowie das Jahr der Index-PCI, sofern dieses Bestandteil des finalen Modells der Hauptanalyse war.

Schlaganfall

Bei der Betrachtung des Outcomes „Schlaganfall“ war zu beobachten, dass Personen, die an ein bis vier Erkrankungen des Komorbiditätsscores litten, im Vergleich zu Personen, die an keiner dieser Erkrankungen litten, kein erhöhtes Schlaganfallrisiko aufwiesen (Tabelle 10). Das Vorhandensein von

fünf (HR: 2,19; 95% KI: 1,30-3,67) oder sechs bzw. mehr als sechs Erkrankungen (HR: 2,27; 95%KI: 1,38-3,73) war hingegen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert.

Re-Intervention

Bei der Analyse des Outcomes „Re-Intervention“ konnte nicht beobachtet werden, dass eine zunehmende Morbiditätslast mit einem erhöhten Risiko für eine Re-Intervention einherging (Tabelle 10).

Tod

Bei der Untersuchung des Outcomes „Tod“ zeigte sich ein erhöhtes Sterberisiko bei erhöhter Morbiditätslast. Personen, die an fünf (HR: 1,77; KI 95%: 1,40-2,25), oder sechs bzw. mehr als sechs Erkrankungen (HR: 2,57; KI 95%: 2,06-3,21) des Elixhauser Komorbiditätsscores litten, wiesen im Vergleich zu Personen, die an keiner dieser Erkrankungen litten, ein signifikant erhöhtes Risiko zu sterben auf (Tabelle 10). Bei Personen, die an ein, zwei oder drei Erkrankungen litten, konnte kein erhöhtes Risiko beobachtet werden.

4.2.5 Subgruppenanalyse

In dieser Analyse wurden die Outcomes „Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“ anhand einer Subgruppe der Studienpopulation erneut analysiert. Bei der Untersuchung des Outcomes „Myokardinfarkt“ wurden Personen von der Studienpopulation ausgeschlossen, die im Jahr vor der Index-PCI eine Diagnose zu einem akuten Koronarsyndrom aufwiesen. Bei der Betrachtung des Outcomes „Schlaganfall“ wurden Personen mit einer Schlaganfalldiagnose im entsprechenden Zeitraum von der Analyse ausgeschlossen. Demnach wurde die Analyse anhand von Personen durchgeführt, bei denen keine Vorgeschichte zu dem jeweiligen Outcome dokumentiert war.

4.2.5.1 Ausschluss von Personen mit Vorgeschichte zum Outcome

Nach Ausschluss von Personen mit einer Vorgeschichte zu KHK war bei Personen, die im ambulanten Sektor ihre Index-PCI erhielten ein HR von 0,83 (95% KI: 0,68-1,01) für das Erleiden eines Myokardinfarkts zu beobachten, welches sich demnach nur leicht von dem HR der primären Analyse unterschied (Tabelle 11).

Bei der Analyse des Outcomes „Schlaganfall“ war bei Patienten, die im Jahr vor Kohorteneinschluss keine Diagnose zu Schlaganfall erhielten, kein Unterschied im Risiko für einen Schlaganfall zwischen den beiden Expositionsklassen zu beobachten (HR: 0,96; 95% KI: 0,71-1,31), was auch in der primären Analyse festgestellt werden konnte.

Tabelle 11: Adjustiertes Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall unter Ausschluss relevanter Vorerkrankungen (Tabelle 116 & 117, Appendix III)

	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	
	Myokardinfarkt	Schlaganfall
Sektor (Referenz=stationär)	0,83 (0,68-1,01)	0,96 (0,71-1,31)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,02 (1,01-1,03)	1,05 (1,04-1,07)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,92 (0,79-1,08)	1,05 (0,83-1,34)
Bluthochdruck*	0,89 (0,77-1,03)	0,99 (0,76-1,27)
Akutes Koronarsyndrom*		0,91 (0,70-1,18)
Sonstige koronare Herzkrankheit*	0,85 (0,74-0,97)	0,97 (0,77-1,23)
Fettstoffwechselstörung*	0,97 (0,86-1,10)	0,70 (0,57-0,85)
Herzinsuffizienz*	1,17 (1,01-1,36)	1,22 (0,98-1,52)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit*	1,28 (1,11-1,47)	1,49 (1,21-1,84)
Nierenversagen*	1,23 (1,02-1,47)	1,25 (0,96-1,63)
Adipositas*	0,83 (0,70-0,98)	0,96 (0,75-1,23)
Früherer Schlaganfall*	0,75 (0,57-1,00)	

*Referenz=nein

Zusätzlich adjustiert für alle weiteren Variablen, die im finalen Modell der Hauptanalyse enthalten waren.

4.3 Prädiktoren ambulant durchgeführter PCIs

4.3.1 Charakteristika der Kohorte

In der Mehrebenen-Analyse wurde die ursprüngliche Kohorte von 29.332 Patienten auf 27.829 (94,9%) Patienten beschränkt, die vollständige Informationen zu kontextuellen Faktoren aufwiesen. Die Patienten mit unvollständigen Informationen stammten ausschließlich aus Sachsen-Anhalt und Sachsen, da hier die Informationen zu den kontextuellen Faktoren aufgrund von Gebietsstrukturreformen nicht mit den Krankenkassendaten verknüpft werden konnten. (Tabelle 119, Appendix III). In der beschränkten Kohorte erhielten 3.054 Patienten (11,0%) eine PCI im ambulanten Bereich. Die beschränkte Kohorte unterschied sich also nicht von der ursprünglichen Kohorte in Bezug auf den Behandlungssektor. Gleiches galt für die weiteren Charakteristika der Kohorte (Tabellen 118-120, Appendix III).

Insgesamt wohnten 14.579 Patienten (52,4%) in Landkreisen mit einer geringen Facharztdichte (0-2 ambulante Kardiologen pro 100.000 Einw.), 11.201 Patienten (40,2%) in Landkreisen mit einer mittleren ambulanten kardiologischen Facharztdichte (>2-4 ambulante Kardiologen pro 100.000 Einw.) und 2.049 Patienten (7,4%) in Landkreisen mit hoher Facharztdichte (>4 ambulante Kardiologen pro

100.000 Einw.). Bezogen auf die ambulante kardiologische Facharztdichte waren nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungssektoren zu beobachten. Patienten, die ihre Index-PCI im ambulanten Sektor erhielten, entstammten dabei häufiger einem Landkreis mit einer hohen Facharztdichte (9,0%) als Patienten mit einer Index-PCI im stationären Sektor (7,2%) (Tabelle 121, Appendix III). Insgesamt wohnten 17.464 Patienten (62,8%) in Landkreisen der Kategorie „Agglomerationsraum“, 8.102 Patienten (29,1%) in Landkreisen der Kategorie „verstädterter Raum“ und 2.263 Patienten (8,1%) in Landkreisen der Kategorie „ländlicher Raum“. In der Verteilung der Urbanität konnten ebenfalls wenige Unterschiede zwischen den Behandlungssektoren festgestellt werden. Es war lediglich feststellbar, dass Patienten mit einer Index-PCI im ambulanten Sektor etwas seltener im „ländlichen Raum“ wohnten (5,1%) als Personen mit stationärer Index-PCI (8,5%).

Mitglieder der beschränkten Kohorte wohnten am häufigsten in Landkreisen niedrigster Deprivation (27,9%) und am seltensten in Landkreisen höchster Deprivation (9,4%). Konsistente Unterschiede zwischen den beiden Sektoren waren hinsichtlich des Deprivationslevels nicht zu beobachten.

4.3.2 Primäre Analyse

Im initialen Modell wurde angenommen, dass der Effekt der Kovariablen auf Patientenebene zwischen den Landkreisen zufällig variiert. Es wurde deshalb zunächst die Varianz dieser zufälligen Effekte bestimmt. Für das finale Modell wurden nur die Effekte als zufällig angenommen, deren Varianz nicht signifikant von Null abwich.

Zu den Variablen Alter, Geschlecht, Multimorbidität, früheres akutes Koronarsyndrom, sonstige KHK und Schlaganfall konnte die Variabilität nicht ermittelt werden, da sich Varianzen ergaben, die Null oder kleiner Null waren. Für die Variablen frühere Bypass-Operation und Fettstoffwechselstörung ergab die Analyse Varianzen, die nicht signifikant von Null verschieden waren. Für den Intercept des logistischen Modells wurde eine signifikant von Null verschiedene Varianz errechnet. Für das finale Modell wurde deshalb nur der Intercept als zufällig und die Effekte der Kovariablen als fix angenommen. Die Annahmen der primären Analyse wurden in Sensitivitätsanalysen überprüft (Appendix II).

Die Ergebnisse des finalen Modells sind in Tabelle 12 dargestellt. Für das Alter konnte dabei kein Einfluss auf den Sektor der PCI beobachtet werden. Allerdings wurde für Frauen eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine ambulante PCI zu erhalten (OR: 0,82; 95% KI: 0,73-0,92), beobachtet. Für Personen, die an mindestens sechs Krankheiten des Elixhauser Komorbiditätsscores litten, konnte eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine PCI im ambulanten Bereich zu erhalten, gegenüber Patienten, die unter keiner entsprechenden Krankheit litten, ermittelt werden (OR: 0,69; 95% KI: 0,56-0,85). Hierbei zeigte sich jedoch kein Trend, dass eine zunehmende Morbiditätslast mit einer geringe-

ren Wahrscheinlichkeit für eine ambulant durchgeführte PCI einherging, was möglicherweise auf zu schwach besetzte Kategorien zurückzuführen ist.

Landkreise mit einer Facharztdichte von über vier ambulanten Kardiologen pro 100.000 Einwohner hatten im Vergleich zu Landkreisen mit einer Facharztdichte von 0-2 ambulanten Kardiologen einen positiven Einfluss auf die individuelle Wahrscheinlichkeit, eine ambulante PCI zu erhalten. Allerdings war dieser Einfluss nicht signifikant (OR: 1,57; 95% KI: 0,82-3,00). Allerdings konnte hier kein konsistenter Einfluss der ambulanten kardiologischen Facharztdichte auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI beobachtet werden, da für eine Facharztdichte von >2-4 ambulant tätigen Kardiologen pro 100.000 Einwohner kein Effekt gezeigt werden konnte (OR: 0,90; 95% KI: 0,58-1,41). Für die Urbanität zeigte sich diesbezüglich jedoch dahingehend ein Trend, dass eine abnehmende Urbanität mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI einherging. Zwischen der Deprivation eines Landkreises und dem Sektor der PCI konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 12: Einfluss von Kovariablen auf Patienten- und Kreisebene auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI (Tabelle 122, Appendix III)

Kovariable	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
<i>Patientenebene</i>	
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,00 (0,99-1,00)
Geschlecht (Referenz=männlich)	0,82 (0,73-0,92)
Anzahl Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores (Referenz=0)	
1	1,12 (0,92-1,37)
2	1,14 (0,94-1,38)
3	1,09 (0,90-1,33)
4	0,92 (0,75-1,13)
5	1,03 (0,83-1,28)
>=6	0,69 (0,56-0,85)
<i>Landkreisebene</i>	
Anzahl ambulanter Kardiologen pro 100.000 Einwohner (Referenz=0-2)	
>2-4	0,90 (0,58-1,41)
>4	1,57 (0,82-3,00)
Urbanität (Referenz=Agglomerationsraum)	
Verstädterter Raum	0,69 (0,45-1,06)
Ländlicher Raum	0,35 (0,20-0,62)
Deprivation (Referenz= niedrigste Deprivation)	
Niedrige Deprivation	1,17 (0,68-2,01)
Mittlere Deprivation	1,14 (0,65-2,00)
Hohe Deprivation	0,78 (0,42-1,45)
Höchste Deprivation	0,77 (0,39-1,52)
Auf Patientenebene zusätzlich adjustiert für Fettstoffwechselstörung, früheres akutes Koronarsyndrom, sonstige koronare Herzkrankheit, frühere Bypass-Operation, früherer Schlaganfall und das Jahr der Index-PCI	

Für den zufälligen Effekt des Landkreises auf die log-odds für eine PCI im ambulanten Bereich wurde eine Varianz von 2,55 (Std: 0,28, Likelihood Ratio-Test p-Wert: <0,001) ermittelt. In Abbildung 21 sind die geschätzten ORs für eine ambulante PCI für einen Patienten in dem jeweiligen Landkreis im Vergleich zu einem Patienten mit den gleichen Charakteristika (auf Patienten- und Landkreisebene) in einem Landkreis, der keinen Einfluss auf den Sektor der PCI besitzt, dargestellt. Landkreise in der Umgebung von Hamburg, im Südosten von Niedersachsen, Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg, sowie im Norden von Hessen erhöhten stark die Wahrscheinlichkeit, eine PCI im ambulanten Bereich zu erhalten. Hingegen verminderten die Landkreise im Südwesten von Baden-Württemberg und im Saarland die Wahrscheinlichkeit, eine PCI im ambulanten Bereich zu erhalten

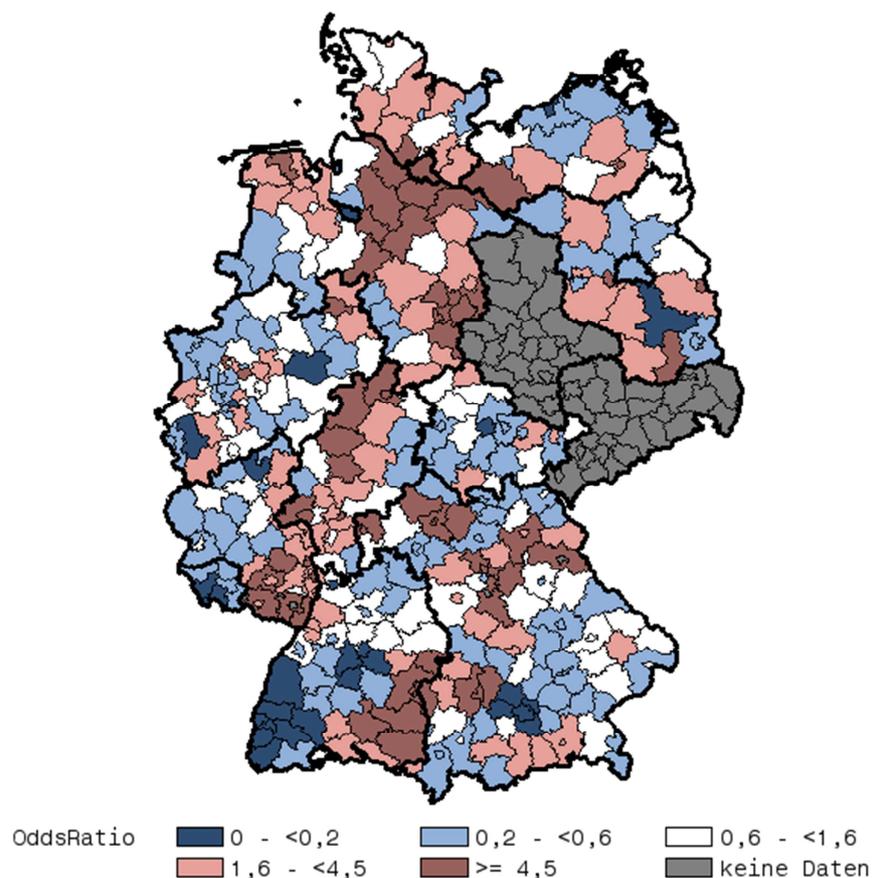


Abbildung 21: Effekt der Landkreise auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI

4.3.3 Sensitivitätsanalyse

Kategorielle Altersmodellierung

Die Ergebnisse der Mehrebenen-Analyse mit einer kategoriellen Altersmodellierung sind in Tabelle 13 dargestellt. Für eine Person im Alter von 45-<55, 55-<65 und 65-<75 Jahren wurde ein OR für eine ambulante PCI von 1,25 (95% KI: 1,04-1,50) bzw. 1,23 (95% KI: 1,07-1,46) bzw. 1,26 (95% KI: 1,09-

1,46) im Vergleich zu einer höchstens 45 Jahre alten Person ermittelt. Allerdings wurde für Patienten im Alter von über 75 Jahren im Vergleich zur Referenzgruppe eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI errechnet (OR: 0,75; 95% KI: 0,64-0,89).

Tabelle 13: Einfluss einer kategoriellen Altersvariable auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI (Tabelle 123, Appendix III)

Kovariablen	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
Alter in Jahren (Referenz=<45)	
45- <55	1,25 (1,04-1,50)
55- <65	1,25 (1,07-1,46)
65- <75	1,26 (1,09-1,46)
>=75	0,76 (0,63-0,91)
Adjustiert für alle weiteren Variablen (auf Patienten- und Landkreisebene) des primären Modells	

Interaktionen

Für diese Analyse wurden Interaktionen der Facharztdichte mit den Kovariablen auf Patientenebene in dem Mehrebenen-Modell berücksichtigt. Es wurde zunächst die primäre Analyse wiederholt, wobei die Facharztdichte in zwei Kategorien (0-2=Referenz, >=2 ambulante Kardiologen pro 100.000 Einwohner) ins Modell eingeschlossen wurde (Tabelle 124, Appendix III). In dieser Form hatte eine erhöhte Facharztdichte keinen Effekt auf den Sektor der PCI (OR: 1,05; 95% KI: 0,71-1,57). Die Mehrebenen-Regression ergab für keine der Kovariablen signifikante Interaktionsterme mit der Facharztdichte. Die Ergebnisse für die Mehrebenen-Regression mit den Interaktionen zwischen Facharztdichte und Alter bzw. Facharztdichte und Multimorbidität sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Einfluss der Interaktionen zwischen Facharztdichte und Alter bzw. Multimorbidität auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI (Tabelle 126 & 127, Appendix III)

Kovariablen	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
<i>Modell: Interaktion mit Alter</i>	
Facharztdichte (Referenz= 0-2 Kardiologen pro 100.000 Einwohner)	1,06 (0,71-1,59)
Alter (Referenz=60 Jahre)	1,00 (0,99-1,00)
Facharztdichte*Alter	1,00 (0,99-1,01)
<i>Modell: Interaktion mit Multimorbidität</i>	
Facharztdichte (Referenz= 0-2 Kardiologen pro 100.000 Einwohner)	0,98 (0,63-1,53)
Anzahl Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores (Referenz=0)	
1	1,01 (0,77-1,33)
2	1,09 (0,83-1,42)
3	1,02 (0,78-1,34)
4	0,89 (0,67-1,17)
5	1,08 (0,81-1,44)
>=6	0,71 (0,54-0,94)

Facharztdichte*1 Erkrankung	1,24 (0,83-1,83)
Facharztdichte*2 Erkrankungen	1,09 (0,75-1,60)
Facharztdichte*3 Erkrankungen	1,15 (0,79-1,68)
Facharztdichte*4 Erkrankungen	1,09 (0,73-1,62)
Facharztdichte*5 Erkrankungen	0,89 (0,59-1,35)
Facharztdichte* \geq 6 Erkrankungen	0,93 (0,63-1,36)

Adjustiert für alle weiteren Variablen (auf Patienten- und Landkreisebene) des primären Modells

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Inanspruchnahme koronarer Interventionen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Inanspruchnahme koronarer Interventionen, sowohl der PCI allgemein, als auch der PCI mit Einlage eines (Medikamente freisetzenden) Stents zwischen 2004 und 2009 deutlich zugenommen hat. Hierbei zeigten sich eine vermehrte Anwendung von PCI im höheren Lebensalter, wesentlich häufigere Eingriffe bei Männern, sowie wesentlich höhere Interventionsraten im stationären Sektor.

Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in Abhängigkeit vom Versorgungssektor

In der Analyse von Komplikationsereignissen nach einer elektiven PCI konnte gezeigt werden, dass eine ambulant durchgeführte PCI mit einem verminderten Sterberisiko assoziiert war, wohingegen für einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall bzw. eine Re-Intervention kein signifikant verändertes Risiko im Vergleich zu stationären Interventionen gezeigt werden konnte. Dieses Ergebnis stellte sich in diversen Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen als robust heraus. Weiter konnte gezeigt werden, dass ein höheres Alter mit einem erhöhten Risiko für die jeweiligen untersuchten Outcomes einherging. Eine zunehmende Morbiditätslast war mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall bzw. zu versterben assoziiert und eine fehlende post-interventionelle Arzneimitteltherapie erhöhte das Risiko für die Outcomes „Schlaganfall“, „Re-Intervention“ und „Tod“.

Bezogen auf das frühe Eintreten eines Outcomes zeigte sich bei den Outcomes „Re-Intervention“ und „Tod“ ein signifikant vermindertes Risiko bei ambulanten Interventionen.

Prädiktoren ambulant durchgeführter PCI

In der Mehrebenen-Analyse konnte ermittelt werden, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI aufwiesen. Bezüglich des Alters der Versicherten konnte kein konsistenter Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI beobachtet werden. Personen im Alter von 45-75 Jahre wiesen im Vergleich zu der Altersgruppe der 0-45-

Jährigen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI auf. Personen im Alter von über 75 Jahren wiesen wiederum eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI im Vergleich zu Personen aus der Referenzkategorie auf. Für Personen, die an mindestens 6 Krankheiten des Elixhauser Komorbiditätsscores litten, konnte eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine PCI im ambulanten Bereich zu erhalten, gegenüber Patienten ohne derartige Krankheiten ermittelt werden. Weder die Effekte von Geschlecht, Alter noch Multimorbidität stellten sich als regional variabel heraus.

In der Mehrebenen-Analyse stellte sich ebenfalls heraus, dass in ländlichen Landkreisen die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI geringer ausfiel. Weiterhin konnte ermittelt werden, dass eine hohe Facharztdichte die Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI erhöhte. Allerdings war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Interaktionen der Facharztdichte mit Alter und Multimorbidität konnten nicht festgestellt werden.

5.2 Interpretation

Inanspruchnahme koronarer Interventionen

Im deutschen Herzbericht von Bruckenberg (6) werden ebenfalls Ergebnisse zur Häufigkeit von PCI in Deutschland nach Alter, Geschlecht und Bundesland präsentiert. Im Rahmen dieses Berichts wurden alle in Deutschland ansässigen Herzkatheterlabore zu ihren Leistungszahlen befragt. Die Response-Rate ist leider nicht berichtet und konnte bisher trotz Nachfrage nicht ermittelt werden. Die geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede der Interventionsraten aus unserer Studie waren mit denen des deutschen Herzberichts vergleichbar, wobei die Vergleichszahlen des deutschen Herzberichts insgesamt niedriger ausfielen (6). Beispielsweise lag die Interventionsrate der 70-80-jährigen Männer im Herzbericht bei 2.102,6 pro 100.000 Personen und die der Frauen in der entsprechenden Altersklasse bei 815,9 pro 100.000 Personen. In unserer Studie ergaben sich hier Interventionsraten von 3.351,2 pro 100.000 Pj für die Männer und von 1.162,4 pro 100.000 Pj für die Frauen. Diese Unterschiede der Ergebnisse unserer Studie im Vergleich zu denen des deutschen Herzberichts sind vermutlich auf die nicht vollständige Response des Herzberichts zurückzuführen (6).

Beim Vergleich der bundeslandspezifischen Interventionsraten konnte zum einen festgestellt werden, dass die in unserer Studie ermittelten Interventionsraten ebenfalls höher als die des deutschen Herzberichts ausfallen. Zum anderen zeigten sich unterschiedliche Rangfolgen in der Höhe der Interventionsraten zwischen den einzelnen Bundesländern. Im deutschen Herzbericht weisen Bremen, Hamburg und das Saarland die höchsten Raten auf, was mit dem über die Stadtstaaten hinausgehenden Einzugsgebiet und damit einhergehenden Mitversorgungseffekten von Bremen und Hamburg sowie der hohen Dichte an niedergelassenen Kardiologen in allen drei Bundesländern erklärt wird (6). In unserer Studie wies Bremen hingegen die niedrigste Interventionsrate auf, auch für Hamburg konnte eine vergleichsweise niedrige Interventionsrate ermittelt werden. Diese Unterschiede in den

bundeslandspezifischen Interventionsraten sind vermutlich größtenteils über die Definition der regionalen Zuordnung einer PCI zu erklären. Im deutschen Herzbericht gehen alle von in Bremen ansässigen Ärzten durchgeführten PCIs in die entsprechende Interventionsrate Bremens ein, also auch solche die an Personen mit Wohnort in Niedersachsen durchgeführt wurden. In unserer Studie wurden die bundeslandspezifischen Interventionsraten hingegen anhand des Wohnorts des Patienten berechnet. In die Bremer Interventionsrate gingen demnach nur PCIs ein, die auch an in Bremen wohnenden Personen durchgeführt wurden, was vermutlich zu der deutlich niedrigeren Interventionsrate in unserer Studie geführt hat. Hierfür spricht auch, dass die Interventionsrate von Niedersachsen am ehesten mit den Vergleichszahlen übereinstimmt, da Personen, die ihre Index-PCI in angrenzenden Stadtstaaten durchführen lassen im Gegensatz zum deutschen Herzbericht trotzdem in die Interventionsrate von Niedersachsen eingehen (6).

Auch die beschriebene Korrelation, dass eine niedrige ambulante Kardiologendichte mit einer erhöhten Interventionsrate einhergeht ist vermutlich durch Mitversorgungseffekten der ländlicheren Räume mit geringer ambulanter Kardiologendichte von Stadtstaaten mit hoher ambulanter Kardiologendichte zu erklären. Ohnehin war die Darstellung der Korrelation durch zwei Ausreißer bestimmt, ohne die ein Einfluss vermutlich nicht sichtbar gewesen wäre.

Der in unserer Studie ermittelte Anteil von PCIs mit Einlage eines Medikamenten freisetzenden Stents an allen PCIs mit Stenteinlagen stimmt gut mit Vergleichszahlen des deutschen Herzberichts überein, in dem ein entsprechender Anteil von 46,4% ermittelt wurde (43,4% in unserer Studie) (6). Der in unserer Studie ermittelte Anteil bezog sich aufgrund der mangelnden Code-Spezifität im ambulanten Bereich jedoch nur auf den stationären Sektor.

Der Rückgang der Interventionsraten von PCI mit Einlage von Medikamenten freisetzenden Stents ist ebenfalls konsistent mit internationalen Studienergebnissen. In 2006 deuteten mehrere publizierte Analysen auf ein spät auftretendes erhöhtes Stentthromboserisiko, sowie ein generell erhöhtes Risiko für thromboseassoziierte Komplikationen bei Medikamenten freisetzenden Stents im Vergleich zu nicht Medikamenten freisetzenden Stents hin (29, 30). Fachgesellschaften und Behörden reagierten hierauf dahingehend, dass Zurückhaltung im Einsatz von Medikamenten freisetzenden Stents empfohlen wurde, insbesondere im Einsatz außerhalb des Indikationsbereiches (31). Dies führte in 2007 zu einem deutlichen Rückgang im Einsatz von PCI mit Einlage eines Medikamenten freisetzenden Stents, der sich auch in unserer Studie zeigte (32).

Komplikationsrisiko nach elektiver PCI in Abhängigkeit vom Versorgungssektor

In der Analyse relevanter Outcomes konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer ambulanten Index-PCI signifikant seltener versterben als Patient mit stationärer PCI. Bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Re-Interventionen konnten hingegen keine signifikanten Un-

terschiede zwischen den Sektoren festgestellt werden. Die Ergebnisse erwiesen sich auch bei Berücksichtigung der Arzneimittelversorgung, bei differenzierterer Expositionsbetrachtung, bei Berücksichtigung der Multimorbidität, bei Ausschluss einer Vorgeschichte zum jeweiligen Outcome und in den Propensity Score-Analysen als robust.

Ambulante und stationäre PCIs unterscheiden sich insbesondere bezüglich der Rationale des Eingriffs und dem damit einhergehenden Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung. Im stationären Sektor werden dabei häufiger PCIs zur Therapie des akuten Koronarsyndroms durchgeführt als im ambulanten Sektor (33). In der vorliegenden Studie wurde dies dahingehend berücksichtigt, dass stationäre PCIs mit einer Aufnahmediagnose zum akuten Koronarsyndrom oder einem rezidivierendem Myokardinfarkt -also nicht-elektive PCIs- von der Aufnahme in die Studienpopulation ausgeschlossen wurden (49,1% stationärer PCIs). Ein Ausschluss nicht-elektiver PCIs über die Hauptentlassungsdiagnose „rezidivierender Myokardinfarkt“ oder „akutes Koronarsyndrom“ erschien hierbei nicht sinnvoll, da es sich bei Infarkten auch um periprozedurale Outcomes und nicht die Indikation zur PCI bzw. den Aufnahmegrund in das Krankenhaus handeln kann. Ein Ausschluss ambulant durchgeführter nicht-elektiver PCIs war nicht möglich, da ambulante Diagnosen nicht einer Prozedur zugeordnet werden können. Allerdings ist eine ambulante Versorgung eines akuten Koronarsyndroms nicht üblich, da das akute Koronarsyndrom stationär versorgt werden sollte, da hier die Möglichkeit einer herzchirurgischen Behandlung bei Komplikationen besteht. Bezüglich des Outcomes „Tod“ konnte für Personen mit ambulanter PCI ein vermindertes Sterberisiko gezeigt werden. Dies deutet darauf hin, dass das ambulant versorgte Kollektiv insgesamt „gesünder“ war als das stationär versorgte Kollektiv, was zu erwarten war. Das verminderte Sterberisiko bei ambulanter Versorgung erwies sich als robust in den verschiedenen statistischen Modellen und nach Adjustierung für eine Vielzahl von Erkrankungen des Elixhauser Komorbiditätsscores und weiterer Komorbiditäten. Das grundlegende Problem hierbei ist, dass der Schweregrad der einzelnen Erkrankungen, für die im statistischen Modell adjustiert wurde, nicht bekannt ist und deshalb keine Berücksichtigung findet. Beispielsweise kann trotz einer ähnlich hohen Prävalenz von Herzinsuffizienz in beiden Sektoren keine Aussage darüber gemacht werden, ob im stationären Sektor eher Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz behandelt wurden, was medizinisch zu erwarten wäre. Das verminderte Sterberisiko nach einer Versorgung im ambulanten Sektor ist demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein residuelles Confounding zurückzuführen. Es ist auch möglich, dass der Ausschluss von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und rezidivierendem Myokardinfarkt durch die Aufnahmediagnose nicht vollständig war, was mit zu dem verminderten Sterberisiko im ambulant versorgten Kollektiv beigetragen haben könnte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zudem zu beachten, dass eine trennscharfe Betrachtung des ambulanten und stationären Sektors nur schwer möglich ist. Versorgungsformen wie das Belegarzt-

system oder die Ermächtigung von im Krankenhaus tätigen Ärzten zur Erbringung ambulanter Leistungen führen beispielsweise dazu, dass auch ambulante PCIs im stationären Setting durchgeführt werden können.

Unter den Kovariablen zeigten bekannte Risikofaktoren für z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall keinen Einfluss auf das Outcome. Dies war auch nicht zu erwarten, da hier nicht ein Kollektiv mit und ohne PCI verglichen wurde, bei dem sich eine höhere Zahl kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gruppe der PCI zeigen würde. Vielmehr wurden hier zwei Gruppen mit PCI (einmal ambulant und einmal stationär durchgeführt) verglichen. Zwischen diesen beiden Gruppen, die beide mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer KHK leiden, sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren weitestgehend gleich verteilt sein.

Prädiktoren ambulant durchgeführter PCI

Bei der Analyse von Prädiktoren für eine ambulante PCI war u.a. zu erkennen, dass der Einflussfaktor „Alter“ keinen linearen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer ambulanten PCI hatte. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Referenzkategorie (<45 Jahre) und die höchste Alterskategorie (>=75 Jahre) eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine stationäre PCI aufwiesen.

Weiter war zu beobachten, dass eine hohe Morbiditätslast eine ambulante PCI unwahrscheinlicher machte. Da eine stärkere Morbiditätslast vermutlich mit einem erhöhten periprozeduralen Komplikationsrisiko verbunden ist, werden entsprechende Fälle wahrscheinlich eher im stationären Sektor behandelt, da hier die Möglichkeit einer herzchirurgischen Behandlung besteht.

Dass ein geringer Grad an Urbanität mit einer verminderten Wahrscheinlichkeit für eine ambulante PCI assoziiert war, ist vermutlich dadurch zu erklären, dass ambulant tätige Herzkatheterlabore oftmals ohnehin in Großstädten, in direkter Nähe zu städtischen Krankenhäusern oder in Mehrversorgungszentren angesiedelt sind.

5.3 Übertragbarkeit

Die Datengrundlage dieser Studie bestand aus Versicherten einer großen, überregional tätigen Krankenkasse, sowie zwei kleineren regional tätigen Krankenkassen. Zwischen den einzelnen Krankenkassen zeigen sich historisch erwachsene, soziodemographische Unterschiede in der Versichertenstruktur z.B. in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Versicherten (34), weshalb Rückschlüsse auf das Inanspruchnahmeverhalten der Gesamtbevölkerung anhand von Daten einer einzigen Krankenkasse schwierig sind. Um entsprechende Unterschiede in soziodemographischen Charakteristika ausgleichen zu können, wurden für die vorliegende Studie Daten mehrerer GKVen berücksichtigt. Weiter wurden bei der Analyse der Häufigkeit von PCI die Ergebnisse stratifiziert nach Alter, Geschlecht und

Bundesland angegeben. Auf Bundeslandebene wurden zudem altersstandardisierte Angaben zur Häufigkeit der Durchführung von PCI gemacht. Hierzu wurde die Altersverteilung der einzelnen Bundesländer aus dem jeweiligen Studienjahr herangezogen. Die Ergebnisse weisen in Bezug auf die Gesamtbevölkerung Deutschland demnach eine hohe externe Validität auf. Die Ergebnisse zur Versorgungsqualität, sowie dem Einfluss kontextueller Faktoren auf die Inanspruchnahme ambulanter Leistungen sind unter Berücksichtigung der diskutierten Einschränkungen hingegen nur auf Patienten übertragbar, die sich einer elektiven koronaren Intervention unterzogen haben.

5.4 Limitationen

Ambulant durchgeführte koronare Interventionen werden anhand des EBM wesentlich unspezifischer kodiert als entsprechende Interventionen im stationären Sektor. So ist den Codes lediglich zu entnehmen, dass eine PCI durchgeführt wurde. Anhand der EBM-Codes lässt sich jedoch keine Aussage über Art und Anzahl der eingesetzten Stents machen. Dies schränkte die vorliegende Studie insofern ein, dass die Interventionsraten für PCI mit Stenteinlage und PCI mit Einlage eines Medikamenten freisetzenden Stents unterschätzt wurden, da hierzu nur stationäre PCIs herangezogen werden konnten. Das Ausmaß der Unterschätzung fällt jedoch vermutlich klein aus, da der überwiegende Teil der PCIs stationär durchgeführt wird. In dieser Studie lag der Anteil stationärer PCIs an allen PCIs bei circa 95%. Weiter verhinderte die Unspezifität ambulanter Kodierungen einen Vergleich identischer Eingriffe bei der Analyse der Versorgungsqualität. Es konnte lediglich die übergeordnete Gruppe der PCIs hinsichtlich möglicher Komplikationen/Outcomes miteinander verglichen werden. Trotz Einschränkung auf elektive PCIs und statistische Adjustierung für eine große Zahl von Komorbiditäten unterscheidet sich das ambulant versorgte Kollektiv möglicherweise systematisch vom stationär versorgten Kollektiv, was sich in dem verringerten Sterberisiko des ambulant versorgten Kollektivs ausdrückt. Dies ist auf die fehlende Information zur Erkrankungsschwere der Komorbiditäten zurückzuführen. Insofern ist – gerade bei dem verminderten Sterberisiko bei ambulanter PCI – von einem residuellen Confounding auszugehen. Auch fehlte in den Abrechnungsdaten eine Reihe möglicherweise relevanter Confounder (Indikation für PCI, Ernährung, Bewegung, Nikotin- und Alkoholkonsum).

Kontextuelle Faktoren auf Kreisebene, die in der Mehrebenen-Analyse berücksichtigt wurden, basierten auf Datenständen aus unterschiedlichen Jahren. Zwischenzeitliche Gebietsstrukturreformen erschwerten das Linkage dieser kontextuellen Faktoren mit dem auf Kreisebene vorliegenden Wohnort des Versicherten. Für Versicherte aus Sachsen und Sachsen-Anhalt konnten daher keine kontextuellen Faktoren ermittelt werden. Entsprechende Versicherte mussten von der Analyse ausgeschlossen werden.

5.5 Stärken

Eine Stärke dieser Studie ist die Größe der Datengrundlage. Durch die Berücksichtigung von Versicherten dreier GKVen und damit mehr als acht Millionen konnten bei der Ermittlung der Häufigkeit von PCIs selbst in tiefen Stratifizierungen belastbare Aussagen getroffen werden.

Eine weitere Stärke stellt die Tatsache dar, dass die Analyse der Versorgungsqualität des stationären und des ambulanten Sektors anhand einer einheitlichen Methodik erfolgte. Bisherige Verfahren zur Qualitätssicherung im Einsatz von PCI (z.B. durch BQS-Institut) fokussierten nur auf einen der Versorgungssektoren.

6 Schlussfolgerung

Die PCI stellt eine zunehmend durchgeführte Leistung in Deutschland dar, wobei keine verstärkte Arbeitsteilung zwischen ambulantem und stationärem Sektor zu beobachten ist. Insbesondere PCIs mit Einlage von Medikamenten freisetzenden Stents werden dabei immer häufiger durchgeführt.

Die Versorgungsqualität im ambulanten Sektor ist mit derjenigen im stationären Sektor in Bezug auf mehrere relevante Outcomes vergleichbar.

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2013.
2. EUGLOREH. Non-communicable diseases and related time trends: Prevalence, incidence and mortality; the status of health in the European Union: Towards a healthier Europe. 2009.
3. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;**356**(23):2388-2398.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Berlin; 2009.
5. Erbel R. Aktuelle interventionelle koronare Intervention. *Herz* 2011;**36**(3):175-176.
6. Bruckenberg E. Herzbericht 2010. 23. Bericht. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz. Hannover; 2011.
7. Schwarz A, Zahn R, Hochadel M, Kerber S, Hauptmann KE, Glunz H-G, Mudra H, Darius H, Zeymer U. Age-related differences in antithrombotic therapy, success-rate and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Results of the quality control registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Clinical Research in Cardiology* 2011;(100):773-780.
8. Robra B-P, Swart E, Vogt T. Veränderungen des Umfangs der vertragsärztlichen Leistungen durch Leistungsverlagerungen zwischen dem stationären und dem ambulanten Sektor. Magdeburg; 2010.
9. Boy O, Hahn S, Kociemba E, BQS-Fachgruppe Kardiologie. Koronarangiographie und Perkutane Koronarintervention (PCI). Düsseldorf; 2008.
10. AQUA-Institut. Qualitätsreport 2009. 2010.
<http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2009/AQUA-Qualitaetsreport-2009.pdf> [Letzter Zugriff: 28.03.2013].
11. Albrecht A, Levenson B, Gohring S, Haerer W, Reifart N, Ringwald G, Troger B. Das QULK-Register des Bundesverbands Niedergelassener Kardiologen: Flächendeckende vergleichende Qualitätssicherung in der Invasivkardiologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;**134** Suppl 6:S211-S213.
12. AQUA-Institut. Koronarangiographie und PCI: Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2009. Göttingen; 2010.
http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2009/bu_Gesamt_21N3-KORO-PCI_2009.pdf [Letzter Zugriff: 28.03.2013].
13. Pigeot I, Ahrens W. Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;**17**(3):215-223.
14. Schink T, Behr S, Garbe E. Externe Validierung von Verschreibungsdaten nichtsteroidaler Antirheumatika anhand des Arzneiverordnungsreports. 2009. 54.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS).

<http://www.egms.de/static/de/meetings/gmnds2009/09gmnds281.shtml> [Letzter Zugriff: 28.03.2013].

15. Garbe E, Suling M, Kloss S, Lindemann C, Schmid U. Linkage of mother-baby pairs in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;**20**(3):258-264.
16. Ohlmeier C, Schmedt N, Hillebrand K, Langner I, Mikolajczyk R, Garbe E. Validation of mortality related information in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD). 2012. 5. Workshop der Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS).
17. Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E. Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2010;**10**:360.
18. Swart E, Schubert I, Ihle P, Robra B-P. Expertise für Bundesärztekammer im Rahmen der Förderinitiative zur Versorgungsforschung: Expertise zum Thema: Notwendigkeit des Datenzugangs und der Datentransparenz für ärztliche Körperschaften. Köln, Magdeburg; 2010 <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Datenzugang-1.pdf> [Letzter Zugriff: 28.03.2013]..
19. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision: Version 2008. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2008/index.htm>. [Letzter Zugriff: 28.03.2013].
20. DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2008. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2008/index.htm> [Letzter Zugriff: 28.03.2013].
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. http://www.g-ba.de/downloads/62-492-686/AM-RL_2012-11-22_2012-12-25.pdf [Letzter Zugriff: 28.03.2013].
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. http://www.g-ba.de/downloads/83-691-302/AM-RL-I-OTC_2012-08-11.pdf [Letzter Zugriff: 28.03.2013].
23. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998;**147**(8):783-790.
24. Chiang C. Standard Error of the Age-adjusted Death Rate. In *Vital Statistics - Special Reports, Selected Studies*, 47, 275-287. National Center for Health Statistics. 1961.
25. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998;**36**(1):8-27.
26. Parsons L. Reducing bias in a propensity score matched-pair sample using greedy matching techniques. *SUGI 26* 2001.

27. Maier W, Fairburn J, Mielck A. Regionale Deprivation und Mortalität in Bayern. Entwicklung eines ‚Index Multipler Deprivation‘ auf Gemeindeebene. *Gesundheitswesen* 2011.
28. SAS Institute. SAS/STAT 9.22 User's Guide: The GLIMMIX Procedure. SAS Institute Inc. Cary, NC. 2008.
29. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**(12):2584-2591.
30. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;**27**(23):2784-2814.
31. Food and Drug Administration (FDA). Uptdate to FDA Statement on coronary drug-eluting stents. 2007.
32. Roe MT, Chen AY, Cannon CP, Rao S, Rumsfeld J, Magid DJ, Brindis R, Klein LW, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Temporal changes in the use of drug-eluting stents for patients with non-ST-Segment-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention from 2006 to 2008: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients supress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) and acute coronary treatment and intervention outcomes network-get with the guidelines (ACTION-GWTG) registries. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;**2**(5):414-420.
33. van Buuren F. 25. Bericht über Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 2010;**6**(4):502-508.
34. Hoffmann F, Icks A. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann Gesundheitsmonitors. *Gesundheitswesen* 2012;**74**(5):291-297.
35. Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine, 2nd edition*. New York: Wiley; 2006.

Appendix I

Tabelle 15: Definition perkutaner koronarer Interventionen

Intervention	OPS-Code	EBM-Code
PCI allgemein	8-837- Perkutan-transluminale Gefäß-intervention an Herz und Koronargefäßen	Bis 31.03.2005: 5120+5122* Ab 01.04.2005: 34291+34292*
PCI mit Stenteinlage	8-837.k- Einlegen eines nicht Medikamente freisetzenden Stents	
PCI mit Einlage eines Medikaments freisetzenden Stents	8-837.m Einlegen eines Medikaments freisetzenden Stents	

* Beide Codes müssen in gleicher Sitzung kodiert worden sein

OPS= Operationen- und Prozedurenschlüssel, EBM= Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Tabelle 16: Definition der Outcomes

Outcome	ICD-10-GM-Codes / andere Codes
Myokardinfarkt	I21, I22
Schlaganfall	I63, I64
Re-Intervention	Mind. 1 Code zu einer erneuten Intervention (siehe Tabelle 15)
Tod	Austrittsgrund aus der Versicherung "Tod"

ICD= International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification

Tabelle 17: Definition von Komorbiditäten und Interventionen

Komorbiditäten	ICD-10-GM-Code / OPS-Code
Elixhauser Komorbiditätsscore	
Herzinsuffizienz	I099, I110, I130, I132, I255, I420, I425-I429, I43, I50, P290
Herzrhythmusstörungen	I441-I443, I456, I459, I47-I49, R000, R001, R008, T821, Z450, Z950
Herzklappenerkrankungen	A520, I05-I08, I091, I098, I34-I39, Q230-Q233, Z952-Z954
Pulmonale Durchblutungsstörung	I26, I27, I280, I288, I289
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959
Komplizierter Bluthochdruck	I11-I13, I15
Unkomplizierter Bluthochdruck	I10
Lähmungen	G041, G114, G801, G802, G81, G82, G830-G834, G839
Andere neurologische Erkrankungen	G10-G13, G20-G22, G254-G255, G312, G318, G319, G32, G35-G37, G40, G41, G931, G934, R470, R56
Chronische Lungenerkrankungen	I278, I279, J40-J47, J60-J67, J684, J701, J703
Diabetes mit Komplikationen	E102-E108, E112-E118, E122-E128, E132-E138, E142-E148
Diabetes ohne Komplikationen	E100, E101, E109, E110, E111, E119, E120, E121, E129, E130, E131, E139, E140, E141, E149
Hypothyreose	E00-E03, E890
Nierenversagen	I120, I131, N18, N19, N250, Z490-Z492, Z940, Z992

Leberkrankheit	B18, I85, I864, I982, K70, K711, K713-K715, K717, K72, K74, K760, K762, K769, Z944
Ulkuskrankheit	K257, K259, K267, K269, K277, K279, K287, K289
AIDS / HIV	B20-B24, B20-B22, B24
Lymphom	C81-C85, C88, C96, C900, C902
Metastasierender Krebs	C77, C78, C79, C80
Krebs ohne Metastasen	C00-C14, C15-C26, C30-C39, C40-C41, C43, C45-C49, C50, C51-C58, C60-C63, C64-C68, C69-C72, C73-C75, C76, C97
Rheumatoide Arthritis Collagen	L940, L941, L943, M05, M06, M08, M120, M123, M30, M310-M313, M32, M33, M34, M35, M45, M461, M468, M469
Koagulopathie	D65, D66, D67, D68, D691, D693-D696
Fettleibigkeit	E66
Gewichtsverlust	E40-E46, R634, R64
Flüssigkeits-und Elektrolythaushalt Störungen	E222, E86, E87
Blutungsanämie	D500
Eisenmangelanämie	D508, D509, D51-D53
Alkoholmissbrauch	F10, E52, G621, I426, K292, K700, K703, K709, T51, Z502, Z71, Z721
Drogenmissbrauch	F11 – F16, F18, F19, Z715, Z722
Psychosen	F20, F22-F25, F28, F29, F302, F312, F315
Depressionen	F204, F313-F315, F32, F33, F341, F412, F432
Sonstige Komorbiditäten / Interventionen	
Schlaganfall	I63, I64, I693, I694
Rezidivierender Myokardinfarkt	I22
Akutes Koronarsyndrom	I200, I21
Sonstige koronare Herzkrankheit	I201, I208, I209, I22-I25
Fettstoffwechselstörungen	E78
Bypass-Operation	536

ICD= International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification
OPS= Operationen- und Prozedurenschlüssel

Tabelle 18: Definition der Arzneimittel

Arzneimittel	ATC-Code
Acetylsalicylsäure (ASS)	B01AC06
Clopidogrel	B01AC04
Prasugrel	B01AC22
Kombipräparat (ASS / Clopidogrel)	B01AC34

ATC= Anatomisch-chemisch-therapeutisches Klassifikationssystem

Appendix II

Ergebnisse der Cox-Regression unter Verwendung unterschiedlicher Altersmodellierungen

In der Cox-Regression wurde ein log-linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und dem HR angenommen. Um diese Annahme zu überprüfen, wurden zusätzlich drei Cox-Regressionen mit dem finalen Modell der primären Analyse durchgeführt, wobei das Alter unterschiedlich modelliert wurde. Die Analyse wurde für jedes der vier Outcomes durchgeführt

- Modell 1: stetiges Alter, zentriert auf 60 Jahre (primäre Analyse)
- Modell 2: $\log(\text{Alter}+1)$
- Modell 3: stetiges Alter und quadriertes stetiges Alter, zentriert auf 60 Jahre
- Modell 4: Alter in den 5 Kategorien <45 Jahre, 45-<55 Jahre, 55-<65 Jahre, 65-<75 Jahre und ≥ 75 Jahre

Der Einfluss des Alters auf das Risiko des jeweiligen Outcomes zwischen den einzelnen Altersmodellierungen wurde zunächst grafisch ermittelt. Dazu wurden die Mittelwerte der Alterskategorien <45 Jahre, 45-<55 Jahre, 55-<65 Jahre, 65-<75 Jahre und ≥ 75 in der Studienpopulation bestimmt. Diese waren 34 Jahre, 51 Jahre, 61 Jahre, 70 Jahre bzw. 80 Jahre. Zu diesen Alterswerten wurde für jede der Altersmodellierungen das HR im Vergleich zu einer 34 Jahre alten Person ermittelt.

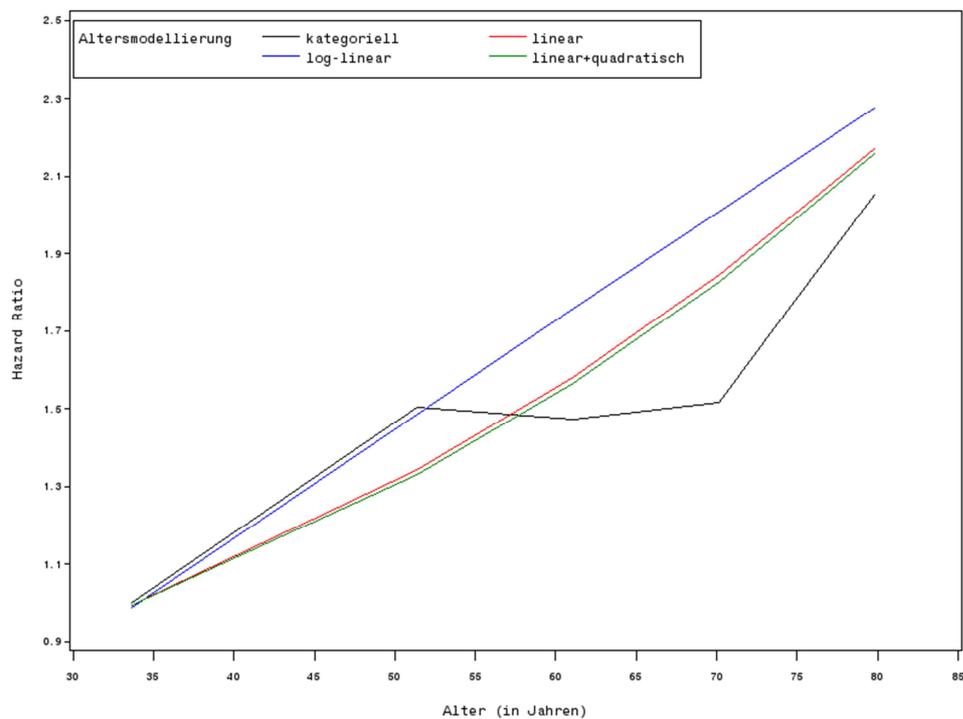


Abbildung 22: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Myokardinfarkt“

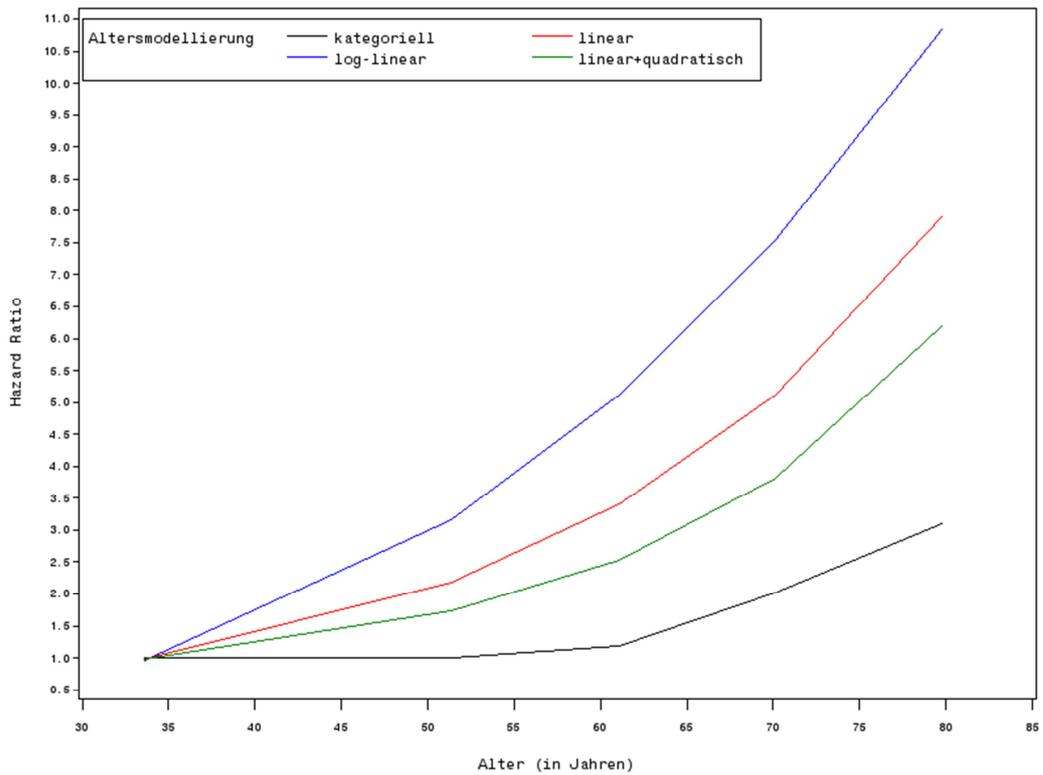


Abbildung 23: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Schlaganfall“

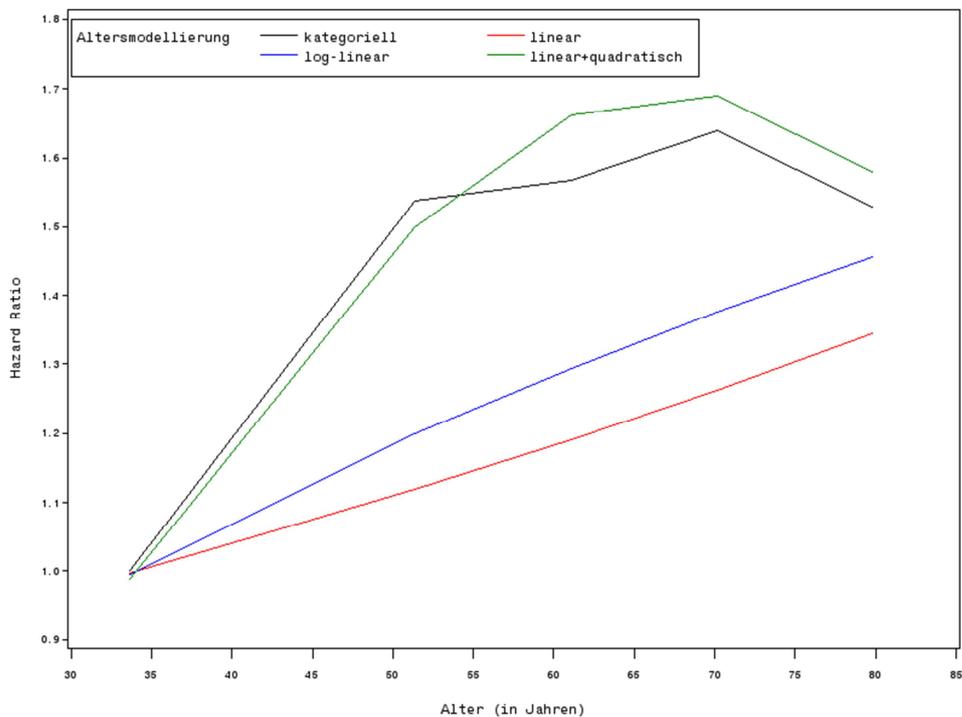


Abbildung 24: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Re-Intervention“

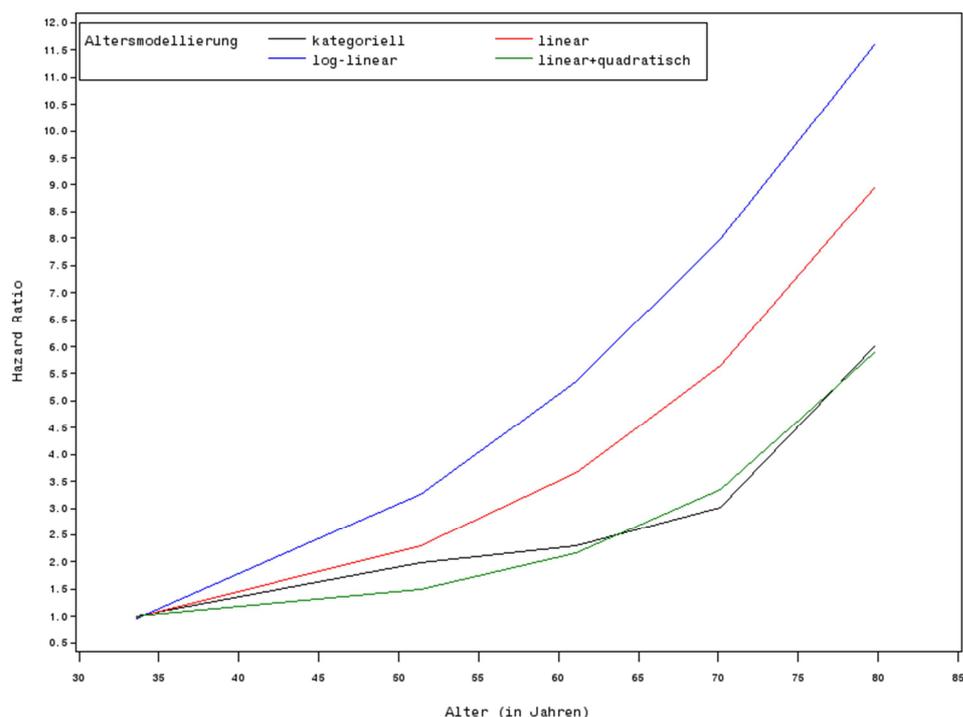


Abbildung 25: Effekt der Altersmodellierung für das Outcome „Tod“

Aus Abbildung 22 bis Abbildung 25 ist ersichtlich, dass sich die Kurven der linearen oder log-transformierten Modellierung des Alters stark von der kategoriellen Modellierung unterscheiden. Wird Alter linear und quadratisch ins Modell aufgenommen, so nähern sich die Kurven stärker dem Verlauf der kategoriellen Altersmodellierung an.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Altersmodellierung auf den Haupteffekt des Modells hat, wird das HR für den Einfluss des Sektors der PCI auf das jeweilige Outcome bei allen Altersmodellierungen untersucht (Tabelle 19).

Für jedes Outcome liegen die HRs des Sektors der PCI zwischen den jeweiligen Altersmodellierungen nur unwesentlich auseinander. Eine lineare Modellierung des Alters scheint unter diesem Gesichtspunkt im Rahmen der Confounderkontrolle angemessen.

Tabelle 19: Adjustiertes Risiko für ein Outcome nach einer PCI bei verschiedenen Altersmodellierungen

Altersmodellierung	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
Myokardinfarkt	
Linear (zentriert bei 60 Jahre)	0,90 (0,76-1,07)
Log-transformiert	0,90 (0,76-1,06)
Linear+ quadratisch	0,90 (0,76-1,07)
Kategoriell	0,90 (0,76-1,07)

Schlaganfall	
Linear (zentriert bei 60 Jahre)	0,96 (0,72-1,28)
Log-transformiert	0,95 (0,72-1,27)
Linear+ quadratisch	0,97 (0,73-1,29)
Kategoriell	0,96 (0,72-1,28)
Re-Intervention	
Linear (zentriert bei 60 Jahre)	0,97 (0,91-1,04)
Log-transformiert	0,97 (0,90-1,04)
Linear+ quadratisch	0,96 (0,89-1,03)
Kategoriell	0,96 (0,90-1,03)
Tod	
Linear (zentriert bei 60 Jahre)	0,54 (0,44-0,65)
Log-transformiert	0,53 (0,44-0,64)
Linear+ quadratisch	0,55 (0,45-0,66)
Kategoriell	0,54 (0,45-0,65)

Ergebnisse zu Sensitivitätsanalysen der Mehrebenen-Analyse

Im initialen Modell der primären Analyse wurden Varianzen geschätzt, die Null oder kleiner als Null waren. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass zwischen den Landkreisen eine sehr geringe Variabilität bzgl. des Effekts der Kovariablen vorlag, die durch die Pseudo-Likelihood-Methode unterschätzt wurde (35). Als Alternative zur Pseudo-Likelihood Methode wurde deshalb die Analyse mit der Laplace Methode angewandt (28). Für diese Methode konnte allerdings keine valide Schätzfunktion ermittelt werden.

Außerdem wurde die Analyse mit einer allgemeinen Kovarianzmatrix durchgeführt, was eine lange Rechenzeit zur Folge hatte. Nach einer Zeit von 48 Stunden konnte keine Konvergenz des Newton-Raphson-Algorithmus erreicht werden, weshalb die Analyse abgebrochen wurde.

Weiterhin wurde die Analyse für jede der Kovariablen auf Personenebene durchgeführt, indem nur der Intercept und der Effekt dieser Variablen als zufällig im initialen Modell angenommen wurde. Auf diese Weise wurde ebenfalls nur für den Intercept eine Varianz geschätzt, die signifikant von Null verschieden war.