

Abschlussbericht zum Projekt

„Patientenpfadclustering zur Outcomeanalyse der Versorgung von Menschen mit COPD und IHD (POCI)“

Vorgelegt von Dr. Larissa Schwarzkopf (Helmholtz Zentrum München GmbH/ IGM)

Am 28. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Projekthintergrund und Zielsetzung	1
1.2 Forschungshypothesen und Auswertungsplan	2
1.3 Abweichungen vom ursprünglichen Antrag	3
1.4 Aufbau des Berichts	4
2 Methodik	5
2.1 Generierung der Auswertungsstichprobe	5
2.2 Auswertungsinhalte und Untersuchungsvariablen	6
2.2.1 Leitlinienadhärenz	6
2.2.2 Versorgungsrelevante Outcomes	7
2.2.3 Kovariablen	7
2.3 Statistische Analysen	8
2.3.1 Teilprojekt 1: Ermittlung der Medikationscluster	8
2.3.2 Teilprojekt 2: Data-Mining basierter Score des Leitlinienadhärenzgrades	9
2.3.3 Teilprojekt 3: Determinanten der Clusterzugehörigkeit	10
2.3.4 Teilprojekt 4: Zusammenhänge zwischen Leitlinienadhärenz und Versorgungsrelevanten Outcomes	10
3 Studienergebnisse	12
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation	12
3.2 Teilprojekt 1: Ermittlung der Medikationscluster	13
3.2.1 Güte des Clusterings	13
3.2.2 Repräsentative Sequenzen	16

3.2.3	Passung der Clustering-Güte Kriterien mit Gütemaßen der Versorgungsforschung 18	
3.3	Teilprojekt 3: Determinanten der Clusterzugehörigkeit.....	20
3.3.1	Deskriptive Beschreibung der relevanten Cluster.....	20
3.3.2	Einflussgrößen auf die Clusterzugehörigkeit	26
3.4	Teilprojekt 2: Data-Mining basiertes Adhärenzquintil.....	28
3.4.1	Deskription der Quintile.....	28
3.4.2	Einfluss des Adhärenzquintils auf die Versorgungsrelevanten Outcomes	32
3.4.3	Einflussgrößen auf die Quintilzugehörigkeit	33
3.4.4	Zusammenspiel von Clustering und QI-Score	35
3.5	Teilprojekt 4: Zusammenhänge zwischen Leitlinienadhärenz und Versorgungsrelevanten Outcomes	36
3.5.1	Wirkstoffadhärenz und Versorgungskosten.....	36
3.5.2	Wirkstoffadhärenz und Krankenhausliegedauer.....	38
3.5.3	Wirkstoffadhärenz und Mortalität.....	39
3.6	Ergänzende Analysen.....	40
3.6.1	Geschlechtsspezifische Analysen	40
3.6.2	Sensitivitätsanalyse mit Entropy Balancing	41
4	Diskussion der Ergebnisse.....	41
4.1	Wesentliche Erkenntnisse aus dem Projekt	41
4.2	Möglichkeiten und Grenzen des gewählten Forschungsdesigns	43
4.3	Implikationen für die Versorgungspraxis	45
5	Kongressbeiträge und geplante Publikationen	45
6	Referenzen	46
	Appendix.....	VII

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika Der Studienpopulation nach Krankheitsstratum.....	12
Tabelle 2: Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Gesamtversorgungskosten.....	18
Tabelle 3: Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Krankenhausliegetage.....	19
Tabelle 4: Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Mortalität.....	19
Tabelle 5: Charakterisierung der vier identifizierten Medikationscluster	20
Tabelle 6: Ausprägung der versorgungsrelevanten Outcomes innerhalb der einzelnen Medikationscluster	21
Tabelle 7: Medikationsbezogene Kenngrößen innerhalb der einzelnen Cluster.....	22
Tabelle 8: Einflussgrößen auf die Clusterzugehörigkeit.....	27
Tabelle 9: Strukturelle Zusammensetzung der QI-Quintile.....	29
Tabelle 10: Einfluss des QI-Quintils auf die Versorgungskosten.....	32
Tabelle 11: Einfluss des QI-Quintils auf die Krankenhausliegedauer.....	33
Tabelle 12: Einfluss des QI-Quintils auf die Mortalität.....	33
Tabelle 13: Einflussgrößen auf die Quintilszugehörigkeit (Multinomialmodell)	34
Tabelle 14: Einfluss der wirkstoffspezifischen MPR auf die Versorgungskosten im letzten Beobachtungsjahr	37
Tabelle 15: Einfluss der Wirkstoffspezifischen MPR auf die Krankenhausliegedauer	38
Tabelle 16: Einfluss der Wirkstoffspezifischen MPR auf die Mortalität.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Summe der Distanzen zwischen den berechneten und den tatsächlichen Clustern in Abhängigkeit der Einfüge-, Lösch- und Erweiterungskosten	13
Abbildung 2: Summe der Distanzen zwischen den einzelnen repräsentativen Sequenzen der gefundenen Cluster.....	14
Abbildung 3: Durchschnittliche Silhouettenweite in Abhängigkeit der Anzahl an Clustern für das zuvor festgelegte Clusterverfahren.....	15
Abbildung 4: Dendrogramm der optimalen Clusterlösung mit vier Clustern	16
Abbildung 5: Repräsentative Sequenzen der 2-Cluster-Lösung.....	17
Abbildung 6: Repräsentative Sequenzen der 3-Cluster-Lösung.....	17
Abbildung 7: Repräsentative Sequenzen der 4-Cluster-Lösung.....	18
Abbildung 8: Mittlere wirkstoffspezifische MPR innerhalb der Personen mit zugehöriger Grunderkrankung, IHD-assozierte Medikamente Teil 1	23
Abbildung 9: Mittlere wirkstoffspezifische MPR innerhalb der Personen mit zugehöriger Grunderkrankung, IHD Teil 2	23
Abbildung 10: Mittlere wirkstoffspezifische MPR innerhalb der Personen mit zugehöriger Grunderkrankung, COPD.....	24
Abbildung 11: Gruppierung der wirkstoffspezifischen MPR in Quintile auf Clusterebene – IHD-relevante Medikamente Teil 1	25
Abbildung 12: Gruppierung der wirkstoffspezifischen MPR in Quintile auf Clusterebene – IHD-relevante Medikamente Teil 2	25
Abbildung 13: Gruppierung der wirkstoffspezifischen MPR in Quintile auf Clusterebene – COPD-relevante Medikamente	26
Abbildung 14: Mittlere MPR für Personen mit Wirkstoffverordnung QI-Quintilen, IHD-relevante Medikamente Teil 1.....	30
Abbildung 15: Mittlere MPR für Personen mit Wirkstoffverordnung QI-Quintilen, IHD-relevante Medikamente Teil 2.....	30
Abbildung 16: Mittlere MPR für Personen mit Wirkstoffverordnung QI-Quintilen, COPD-assozierte Medikamente	31
Abbildung 17: Verteilung der QI-Quintile über die identifizierten Medikationscluster.....	35

Abbildung 18: Modellbasierte Versorgungskosten und deren Zusammensetzung innerhalb der Krankheitsstrata.....	37
Abbildung 19: Kovariablenadjustierte Mittlere Anzahl an Hospitalisierungstagen in den einzelnen Strata.....	39

Abkürzungsverzeichnis

ACE	ACE-Hemmer	ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ASW	Durchschnittliche Silhouettenweite	IGM	Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen
AT1	AT1-Rezeptorantagonisten	IHD	Ischämische Herzerkrankung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem	KHK	Koronare Herzkrankheit
Beta	Beta-Blocker	MPR	Medication Possession Ratio
Bro	Bronchodilatoren	Nit	Nitrate
BVA	Bundesversicherungsamt	OPS	Operationen und Prozeduren Schlüssel
bzw	beziehungsweise	OR	Odds Ratio
CCI	Charlson Komorbiditätsindex	PBC	Point Biserial Correlation
CI	Konfidenzintervall	PZN	Pharmazentralnummer
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	QI	Qualitätsindikator
Cor	Corticosteroide	Rofl	Roflumilast
d.h.	das heißt	SD	Standard Abweichung
DDD	Definierte Tagesdosis	SE	Standardfehler
DMP	Disease Management Programm	Stat	Statine
DRG	Diagnosis-related groups	Thr	Thrombozytenaggregationshemmer
Exp	Exponentialfunktion	z.B	zum Beispiel
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung		
HR	Hazard Ratio		
HRDS	Health Risk Data Set		

1 Einleitung

1.1 Projekthintergrund und Zielsetzung

In einer alternden Bevölkerung gewinnt das Thema Multimorbidität zunehmend an Bedeutung. Ein aus Public Health Perspektive relevantes Beispiel für Multimorbidität ist die Kombination der beiden Volkserkrankungen COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und IHD (Ischämische Herzerkrankungen): Eine Kombination von COPD und IHD ist aufgrund ähnlicher Risikofaktoren und pathophysiologischer Wirkmechanismen nicht unwahrscheinlich⁽¹⁾. In beiden Krankheitsbildern erweist sich das Patientenmanagement als hochgradig komplex und es gibt jeweils spezifische Leitlinien und Disease Management Programme (DMP)^(2, 3), die eine ganzheitliche Patientenversorgung auf dem aktuellsten Stand der gegenwärtigen Evidenz gewährleisten sollen. Diese Vorgaben adressieren allerdings die jeweilige Begleiterkrankung (COPD bei IHD bzw. IHD bei COPD) nicht systematisch, obgleich Komorbidität bekanntermaßen die medikamentösen Therapieoptionen beeinflusst^(4, 5).

Es bleibt somit unklar, inwieweit Patienten mit IHD und COPD gemäß der jeweils einschlägigen indikations-spezifischen Leitlinie versorgt werden und inwieweit bei der Therapiewahl mögliche Interaktionen mit dem jeweils anderen Krankheitsbild berücksichtigt werden. Das Ziel des Projektes POCI ist es, die Leitlinienadhärenz für Personen mit COPD, IHD sowie kombinierter COPD und IHD zu beschreiben und den Zusammenhang zwischen Leitlinienadhärenz und versorgungsrelevanten Outcomes zu untersuchen.

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wird einerseits ein neuartiger, Data-Mining basierter Klassifikationsscore entwickelt, der anhand patientenindividueller Medikationshistorien Cluster mit einem ähnlichen Grad an Leitlinienadhärenz bildet. Dazu werden bestehende Verfahren des Data Mining adaptiert. Zum anderen werden traditionelle regressionsanalytische Methoden zum Vergleich der drei Patientengruppen (COPD und IHD, COPD, IHD) herangezogen.

1.2 Forschungshypothesen und Auswertungsplan

Um ein besseres Verständnis für die Auswirkungen von Multimorbidität auf den Versorgungsalltag zu gewinnen, hat sich das Projekt POCI mit den nachfolgenden Forschungsfragen beschäftigt:

Untersuchungshypothese 1:

Der Grad der medikamentösen Leitlinienadhärenz bewegt sich in der Versorgung von Menschen mit COPD und IHD auf einem geringeren Niveau als in einer Vergleichsgruppe, die entweder nur an IHD (ohne COPD) oder nur an COPD (ohne IHD) erkrankt ist.

Untersuchungshypothese 2:

Hohe Adhärenz bezüglich der in den einschlägigen Leitlinien empfohlenen Medikamente wirkt sich positiv auf Mortalität, Krankenhauseinweisungen und Versorgungskosten aus, wobei Personen mit kombinierter COPD und IHD von diesem positiven Effekt weniger stark profitieren.

Die Erforschung der oben skizzierten Untersuchungshypothesen sollte über vier teilweise aufeinander aufbauende Teilprojekte erfolgen.

- Teilprojekt 1: Identifikation typischer *Medikationsprofile* im Zeitverlauf innerhalb der drei Beobachtungsgruppen (IHD, COPD, COPD+IHD) und Zusammenfassung ähnlicher Medikationspfade (patientenindividuelle Medikationshistorien) *zu Clustern*.
- Teilprojekt 2: Beschreibung der so ermittelten Medikationscluster vor dem Hintergrund der derzeit gültigen Leitlinien, um unterschiedliche *Grade an Leitlinienadhärenz* mit Hilfe eines *Data-Mining-basierten Scores* zu definieren.
- Teilprojekt 3: Ermittlung *zentraler Einflussfaktoren für die Zugehörigkeit* zu bestimmten Medikationsclustern mit Hilfe traditioneller regressionsanalytischer Methoden.
- Teilprojekt 4: Analyse des *Einflusses von Leitlinienadhärenz* (COPD/IHD) auf *versorgungsrelevante Outcomes* sowie Versorgungskosten unter Nutzung Generalisierter Linearer Regressionsmodelle.

Die Kernergebnisse des in Teilen unabhängigen Teilprojekts 4 sind dabei bereits detailliert im Zwischenbericht des Projektes berichtet worden.

1.3 Abweichungen vom ursprünglichen Antrag

Teilprojekt 2 sah die Entwicklung eines Data Mining basierten Scores zur Abbildung der Leitlinienadhärenz unter Berücksichtigung der Medikationshistorien in Kombination mit adversen Events und Arbeitsunfähigkeitstagen vor. Im Projektverlauf stellte sich heraus, dass ein derartig komplexer Score den zeitlichen Rahmen des Projekts sprengen würde. Aus diesem Grund wurde eine Basisvariante entwickelt, die die personenindividuellen indikationsspezifischen Medikationshistorien aggregiert. Eine Erweiterung um gesundheitsbezogene Outcomes und Inanspruchnahme non-medikamentöser Gesundheitsleistungen (z.B. Impfungen, Atemgymnastik, etc.) ist grundsätzlich möglich.

Ursprünglich wurden die versorgungsrelevanten Outcomes (Krankenhausliegedauern, Versorgungskosten) sowie die Leitlinienadhärenz über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg aggregiert. Um den Effekt der Adhärenz auf die Outcomes in eine zeitlich logische Abfolge zu überführen und prädiktive Einflussgrößen zu ermitteln, wurde in der zweiten Projekthälfte folgende Modifikation vorgenommen: Alle Outcomes wurden ausschließlich für das letzte Beobachtungsjahr ausgewertet, wobei die Adhärenzen für den Vorbeobachtungszeitraum (unter Ausschluss des letzten Beobachtungsjahres) ermittelt wurden.

Darüber hinaus wurde von der im Zwischenbericht angekündigten Aggregation der Wirkstoffspezifischen MPRs auf eine gewichtete Gesamt-MPR verzichtet. Diese Entscheidung basierte auf den Ergebnissen einer am Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen (IGM) angefertigten Masterarbeit. Hier zeigte sich, dass derartige Aggregationsmechanismen nur mit einem Informationsverlust verbunden waren, aber keinen höheren Erklärungsgrad für die Zeit zur ersten Hospitalisierung im Vergleich zur multiplen Betrachtung der Einzelwirkstoffe aufwiesen. Daher wurde auf eine Weiterentwicklung des Konzepts für andere Zielgrößen (Kosten, Mortalität, Hospitalisierungstage) verzichtet.

Aufgrund der hohen Rechenintensität des neuentwickelten Clustering-Algorithmus ließ sich ein Clustering der gesamten Beobachtungspopulation nicht realisieren. Stattdessen wurde das Clustering auf einer 25.000 Personen umfassenden Zufallsstichprobe durchgeführt.

Um die Einflussfaktoren auf die Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Adhärenzgruppen des Scores aus Teilprojekt 2 untersuchen, wurden statt der ursprünglich angedachten Proportional

Odds Modelle auf ein Multinomiales logistisches Modell zurückgegriffen. Ein entsprechendes Modell war bereits zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf die Clusterzugehörigkeit genutzt worden, so dass bestmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus beiden Analysen zu gewährleistet blieb.

1.4 Aufbau des Berichts

In Kapitel 2 wird zunächst die Generierung der Patientendaten, sowie die Operationalisierung zentraler Parameter der Analysen beschrieben. Außerdem werden die Data-Mining basierten Methoden vorgestellt, anhand derer patientenindividuelle Medikationshistorien in Cluster überführt wurden. Anschließend wird ein auf der Kombination aller indikationsspezifisch relevanten Medikamente beruhender QI-Score (Qualitätsindikator) zur Beurteilung des Adhärenzgrades innerhalb der Cluster vorgestellt. Darüber hinaus werden Verfahren beschrieben, mit deren Hilfe Einflussfaktoren auf die Clusterzugehörigkeit untersucht wurden. Ein weiteres Augenmerk wird auf die Darstellung von Methoden zur Analyse versorgungsrelevanter Outcomes gelegt.

Der in Kapitel 3 beinhaltete Ergebnisteil beginnt mit der deskriptiven Beschreibung der Studienpopulation und stellt im Anschluss die Ergebnisse der oben beschriebenen Clusteranalysen dar. Es folgt eine umfassende Auswertung des QI-Scores und eine Aufschlüsselung, welche Zusammenhänge zwischen höherer Wirkstoffadhärenz und versorgungsrelevanten Outcomes bestehen. Ergänzende Analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse runden das Kapitel ab.

Kapitel 4 schließt den vorliegenden Bericht mit der Ableitung der Kernerkenntnisse aus dem Projekt. Die Ergebnisse werden dabei unter Berücksichtigung der design-bedingten Limitationen diskutiert und mögliche Implikationen für die Versorgungspraxis abgeleitet.

2 Methodik

2.1 Generierung der Auswertungsstichprobe

Als Datenquelle diente die Forschungsdatenbank der Vilua Healthcare GmbH (vormals: Arvato CRM Healthcare GmbH), die anonymisierte, personenindividuelle Daten von 3 Millionen Versicherten unterschiedlicher deutscher gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) enthält. Die Datenbank wird kontinuierlich fortgeschrieben und umfasst derzeit Informationen zu ambulanten und stationären Diagnosen, Medikationen und abrechnungsrelevanten Behandlungen sowie Prozeduren für die Abrechnungsjahre 2007 bis 2016.

Für alle Versicherten liegen Daten im BVA-Format vor. Dieses beinhaltet demographische Informationen, ambulante und stationäre Diagnosen (ICD-10), Medikamentenverordnungen (ATC) und die damit verbundenen Ausgaben auf der Ebene von Kalenderjahren.

Es existieren zwei unterschiedliche Arten von Krankenkassen (HRDS- und Nicht-HRDS Kassen), was sich auf die patientenindividuell verfügbaren Daten auswirkt: Bei den HRDS-Kassen liegt eine vollständigere Datenbasis vor als bei den Nicht-HRDS-Kassen. In Konsequenz kommt es in unterschiedlichem Ausmaß zu fehlenden Werten bei den Outcome-Variablen Mortalität, Kosten und Hospitalisierung. Je nach Analysefrage konnte so eine unterschiedlich große Anzahl an Patienten einbezogen werden. Für ca. 2/3 der Versicherten sind Daten im HRDS-Format verfügbar, das taggenaue Berichte, fallbezogene Kosten, DRGs, Prozeduren (OPS) sowie Arbeitsunfähigkeitszeiten enthält.

Anhand einschlägiger ICD10 -Codes (I20*, I21*, I22*, I23*, I24*, I25* für IHD, sowie J44* für COPD) wurden aus der Forschungsdatenbank alle Patienten ermittelt, bei denen zwischen 2008 und 2012 erstmalig „COPD“, „IHD“ oder „COPD und IHD“ diagnostiziert wurde. Hierfür wurden sowohl stationäre (Haupt- und Neben-)Diagnosen als auch gesicherte ambulante Diagnosen berücksichtigt. Ein Versicherter galt als erkrankt, wenn mindestens zwei ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen eines Berichtsjahres oder eine stationäre Diagnose vorlag. Dies entspricht der M2Q-Klassifikation, die für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich herangezogen wird⁽⁶⁾.

Um inzidente Fälle bestmöglich abzubilden, wurde eine einjährige Vorbeobachtungszeit vor der ersten dokumentierten Diagnose definiert, die frei von COPD- bzw. IHD-Diagnosen sein musste. Die in die Studie einbezogenen Versicherten mussten ab der Erstdiagnose eine ununterbrochene Versicherungszeit von mindestens drei Jahren vorweisen. Lediglich im Todesfall war bei ansonsten ununterbrochener Versicherungszeit eine kürzere Beobachtungszeit zulässig. Die Auswertungen erfolgten auf Jahresebene, woraus sich ein maximaler patientenindividueller Beobachtungszeitraum von acht Jahren (2008 – 2015) ergibt.

2.2 Auswertungsinhalte und Untersuchungsvariablen

2.2.1 Leitlinienadhärenz

Für die nachfolgenden Auswertungen wurde Leitlinienadhärenz im Sinne einer medikamentösen Adhärenz definiert. Zu diesem Zweck wurden leitlinienrelevante Medikamente für COPD (Bronchodilatoren, Corticosteroide, Roflumilast) sowie für IHD (ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Statine, Nitrate, AT1-Rezeptorantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer) über ihre ATC-Codes identifiziert⁽⁷⁾. Eine Aufschlüsselung der hierbei genutzten ATC-Codes findet sich in Appendix-Tabelle A1.

Anschließend wurde für diese neun unterschiedlichen Gruppen der Adhärenzgrad über die sogenannte Medication Possession Ratio (MPR) bestimmt. Die MPR beschreibt die anteilige Zeit unter Medikation und lässt sich über die Reichweite des jeweils eingelösten Rezept (Pharmazentralnummer/PZN + Definierte Tagesdosis/DDD) ermitteln. Die MPR kann dabei Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Adhärenz sprechen und Werte ab 0,8 als „adhärent“ betrachtet werden.

Für die Analysen wurde der Datensatz pro Person aggregiert. Da der Datensatz eine kalenderjahrbezogene Struktur aufwies, war es möglich, dass ein Patient im ersten Jahr bei einem Eintritt nach dem 01.01. sowie bei Todesfall im letzten Jahr weniger als 12 Monate im Datensatz geführt wurde. Um den Effekt der MPR im Vorbeobachtungszeitraum auf die Versorgungsrelevanten Outcomes im letzten Beobachtungsjahr zu analysieren wurde daher folgendes Operationalisierungsschema

angewandt: War der Patient bis zum 31.12. eines Jahres im Datensatz, wurde ein gewichteter Jahresdurchschnitt der MPR bis einschließlich des vorletzten Berichtsjahrs des Patienten berücksichtigt. Schied der Patient vor dem 31.12. aus dem Datensatz aus, wurde ein gewichteter Durchschnitt der MPR bis einschließlich des Berichtsjahrs vor dem vorletzten Berichtsjahr gebildet.

2.2.2 Versorgungsrelevante Outcomes

Hauptzielgrößen unserer Analysen waren Gesamtversorgungskosten, Anzahl der Hospitalisierungstage, sowie Mortalität im letzten Beobachtungsjahr. Sofern der Patient bis zum 31.12. des Jahres im Datensatz beobachtbar war, wurde das jeweilige Kalenderjahr zur Analyse herangezogen, bei vorzeitigem Ausscheiden vor Ende eines Berichtsjahres wurde ein gewichteter Jahresdurchschnitt über die letzten beiden Jahre gebildet. Personen, die bei den versorgungsrelevanten Outcomes fehlende Werte hatten, wurden bei der entsprechenden Regression nicht berücksichtigt.

2.2.3 Kovariablen

Als Kovariablen wurden Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Anzahl der verschiedenen Medikamentenverordnungen, Teilnahme an DMP-Programmen, sowie Krankheitsstratum (COPD, IHD, COPD+IHD) berücksichtigt.

Zur Abbildung von Komorbidität wurde der Charlson Komorbiditätsindex (CCI)⁽⁶⁾ herangezogen, wobei der ursprüngliche Index dahingehend modifiziert wurde, dass die Indexerkrankungen COPD und IHD nicht in die Berechnung einfließen. Auf diese Weise ließen sich vergleichbare „Startbedingungen“ für die drei Beobachtungsgruppen sicherstellen.

Die Variable „Teilnahme“ an DMP-Programmen bezog sich auf die Einschreibung in irgendeines der angebotenen Programme und war nicht auf die einschlägigen DMPs (COPD bzw. KHK) beschränkt. Als Referenzgröße diente eine Einschreibung für mindestens einen Tag im Beobachtungszeitraum. Analog zur Berechnung des gewichteten Jahresdurchschnitts der MPR wurde auch für die Variablen „Anzahl der Jahre in einem DMP Programm“ sowie die Anzahl der abgeholten Medikamente jeweils ein gewichteter Jahresdurchschnitt vor dem letzten Jahr des Patienten gebildet.

Alle Kovariablen mit Ausnahme der DMP-Zugehörigkeit und der Zahl der Medikamenteverordnungen gingen als Baselinegrößen in die Analysen ein.

2.3 Statistische Analysen

2.3.1 Teilprojekt 1: Ermittlung der Medikationscluster

Geclustert wurde anhand der Ähnlichkeit der Medikationshistorien der Patienten. Die Ähnlichkeit der Medikationshistorien wurde anhand von Einfüge- (Beispielsweise Einfügen von Medikation B in die Sequenz AC), Lösch- und Erweiterungsoperationen bestimmt, die nötig waren, eine Medikationshistorie in eine andere Historie zu überführen. Hierbei sprechen geringe „Überführungskosten“ für ähnliche Medikationshistorien. Für unsere Analysen wurde von gleichgewichteten und daher betragsmäßig identischen Lösch- und Einfügekosten (hier als sog. „Indel costs“ zusammengefasst) ausgegangen. Abhängig von der Wahl dieser Kosten, deren Festlegung im Folgenden beschrieben wird, konnten unterschiedliche optimale Clusterings ermittelt werden. Hierbei wurden Standardwerte für die Kombinationen aus Indel-Kosten von 5, 10, 15, 20 und 30 sowie Erweiterungskosten von 1, 1,5, 2, 2,5 und 3,5 getestet, woraus sich 25 (5*5) verschiedene Kostenparametereinstellungen ergeben.

Zur Festlegung der Kostenparameter wurden fünf synthetische Datensätze generiert, die eine zufällige Anzahl an Clustern und Sequenzen beinhalteten (Details siehe Zwischenbericht). Hierbei war a priori bekannt, welche Cluster diese synthetischen Datensätze enthielten. Somit konnte die Übereinstimmung dieser vorab bekannten realen Cluster mit den über das Clusterverfahren identifizierten Cluster verglichen werden. Als Gütekriterium diente die Distanz der gefundenen zu den tatsächlichen Clustern, sowie die Distanz der einzelnen gefundenen Cluster zueinander: Hierbei gilt eine möglichst hohe Distanz zwischen den verschiedenen Clustern als Gütekriterium. Die Vergleichsgrundlage bildete die jeweilige repräsentative Sequenz eines Clusters.

Die repräsentative Sequenz der Cluster gibt an, welche tatsächlich im Clustering vorhandene Sequenz den geringsten Abstand zu allen anderen Sequenzen im Cluster hat. Diese Sequenz stellt damit den „typischen“ Vertreter des Clusters dar. Die Entscheidung für die repräsentative Sequenz an Stelle des „Mittelwerts der Sequenzen“ beruht auf der nachfolgenden Überlegung: Auf diese

Weise müssen keine weiteren Parameter für die Länge der repräsentativen Sequenz eingeführt und keine Parameter für das „Setzen einer Medikation pro Stelle“ ermittelt werden. Somit lassen sich natürliche Sequenzen selektieren, die spezifische Ausnahmen innerhalb der Sequenzen erhalten.

Nach der Festlegung der optimalen Kosten wurde die optimale Anzahl an Clustern bestimmt. Hierzu wurde die durchschnittliche Silhouettenweite⁽⁸⁾ (average silhouette width, ASW) herangezogen. Diese ist zwischen -1 und 1 definiert, wobei Werte nahe 1 eine hohe Güte (im Sinne geringerer Distanzen innerhalb der Cluster und hoher Distanzen zwischen den Clustern) signalisieren. Mithilfe dieses Kriteriums wurden zunächst die drei besten Möglichkeiten bestimmt. Aus dieser Vorauswahl unterschiedlich zahliger Cluster wurde eine Entscheidung für diejenige Clusteranzahl getroffen, die die beste Interpretierbarkeit aufwies. Zusätzlich flossen bildliche Vergleiche der repräsentativen Sequenzen jeder Clusterlösung mit in die Bewertung ein.

Abschließend wurde die Stärke der Korrelation des durch die Distanzmaße optimierten Clusterings jeweils mit den Outcomes Gesamtersorgungskosten, Krankenhausliegedauern und Mortalität ermittelt. Hierbei wurde das Pseudo-R² als Gütemaß für den Anteil der erklärten Varianz der Regressionsmodelle herangezogen.

2.3.2 Teilprojekt 2: Data-Mining basierter Score des Leitlinienadhärenzgrades

Für jeden Patienten wurde die Differenz der eigenen MPR zur jeweils maximalen MPR für alle für den Patienten relevanten Medikationen getrennt berechnet und diese dann zu einem zusammengefassten Wert über die Euklidische Distanz gemittelt.

Berechnungsformel:
$$\text{QI-Score} = \sqrt{\sum (\max(MPR_{i,j}) - MPR_{i,j})^2}$$

Mit i = Krankheit = (COPD | IHD | both), j = Krankheitsspezifische Medikation

Somit wurden für Patienten mit COPD drei Medikamentenklassen (Bronchodilatoren, Corticosteroide und Roflumilast), für Patienten mit IHD sechs Medikamentenklassen (ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Statine, Nitrate, AT1-Rezeptorantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer) und für Patienten mit beiden Erkrankungen alle neun Medikamentenklassen zugrunde gelegt. Um die Vergleichbarkeit zwischen den drei Gruppen zu gewährleisten, wurde der QI-Score auf den

Zahlenraum von 0 bis 1 normiert. Anschließend wurde die QI-Scores stratumspezifisch in empirische Quintile und einen Gesamt-Score zusammengeführt. Somit umfasste jedes Quintil des Gesamt-QI-Scores jeweils ein Fünftel der Patienten.

Die QI-Quintile wurden zunächst hinsichtlich Outcomes und Kovariablen-Struktur deskriptiv ausgewertet. Anschließend wurde der Einfluss der Quintilszugehörigkeit auf die Outcomes regressionsanalytisch untersucht. Dabei kamen Generalisiertes Lineare Gamma-Modelle⁽⁹⁾ (Kosten), Negativ-Binomial-Modelle⁽¹⁰⁾ (Krankenhausliegetage) und Cox-Proportional-Hazard-Modelle⁽¹¹⁾ (Mortalität) zum Einsatz. Abschließend wurden wichtige Einflussgrößen für die Quintilszugehörigkeit mit Hilfe multinomialer Logitmodelle⁽¹⁰⁾ ermittelt.

2.3.3 Teilprojekt 3: Determinanten der Clusterzugehörigkeit

Zunächst wurden die Cluster hinsichtlich ihrer strukturellen Zusammensetzung deskriptiv untersucht. Dies beinhaltete auch die Beschreibung der Verteilung von medikationsspezifischen MPR-Quintilen in den Clustern. Um die Einflussfaktoren auf die kategorielle Variable Clusterzugehörigkeit zu analysieren, wurden analog zur Ermittlung bei den Quintilen multinomiale Logitmodelle angewandt. Als Einflussfaktoren wurden Alter, Geschlecht, Krankheitsstratum, Komorbidität, Dauer der DMP-Zugehörigkeit, Anzahl der Medikamentenverordnungen sowie wirkstoffspezifische MPR betrachtet. Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen Clustern und QI-Quintilen anhand der Verteilung der QI-Quintile in den Clustern deskriptiv ausgewertet.

2.3.4 Teilprojekt 4: Zusammenhänge zwischen Leitlinienadhärenz und Versorgungsrelevanten Outcomes

Um die Zusammenhänge zwischen Leitlinienadhärenz und Versorgungsrelevanten Outcomes zu analysieren, wurden einerseits die neun einzelnen MPRs (Primäre Analyse) und andererseits die einzelnen Quintile des Adhärenzscores (Sekundäre Analyse) in multiple lineare Regressionsmodelle eingefügt. Hierbei wurden die unter 2.2.3 aufgelisteten Kovariablen zur Adjustierung herangezogen. Als weitere Ergänzung erfolgten die entsprechenden Analysen mit Einbeziehung der Clusterzugehörigkeit als erklärender Variable.

Bei den beiden letztgenannten Analysen (QI-Quintile, Cluster) wurde auf eine zusätzliche Berücksichtigung der wirkstoffspezifischen MPR-verzichtet. Der Ausschluss der Medikationsklassen für die entsprechenden Analysen bei QI-Quintilen und Clustern ist damit begründet, dass beide Variablen (QI-Quintil und Cluster) auf der patientenindividuellen Medikationshistorie beruhen, so dass eine Mitberücksichtigung der MPR-Variablen starke Kollinearität impliziert hätte.

Für die Analyse der Outcomes wurde das letzte Beobachtungsjahr zugrunde gelegt. MPRs, DMP-Zugehörigkeit und Anzahl der Medikamentenverordnungen wurden in Form gewichteter Durchschnitte vor dem letzten Beobachtungsjahr berücksichtigt. Es wurden adjustierte Mittelwerte zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) für beide Geschlechter sowie die drei Krankheitsstrata berechnet. Zur Ermittlung dieser gruppenspezifischen „Mittelwerte“, wurde von einer gleichen Kovariablenstruktur in den Vergleichsgruppen ausgegangen. Um dies zu erreichen, wurden die metrischen Variablen auf den Mittelwert innerhalb der Gesamtpopulation gesetzt und die kategoriellen Variablen proportional ihrer Auftrittshäufigkeit in der Gesamtpopulation gewichtet. Die Gesamtversorgungskosten wurden mit Generalisierten Linearen Modellen mit Gamma-Verteilung und Log-Link analysiert, die Krankenhausliegetage mit Generalisierten Linearen Modellen mit Negativ-Binomial-Verteilung und die Mortalität mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen.

Ergänzend wurden folgende Zusatzanalysen ausgeführt: Zum einen wurden Effekte auf die Outcomes stratifiziert nach Geschlecht ausgewertet. Zum anderen erfolgte ein Gruppenvergleich auf Basis von „Entropy Balancing“⁽¹²⁾. Hierbei werden zwei Gruppen so neu gewichtet, dass sie hinsichtlich ihrer Kovariablenstruktur vergleichbar sind. Für das Entropy Balancing wurde eine Gruppenaufteilung in Patienten mit Einzelerkrankung sowie Patienten mit beiden Erkrankungen vorgenommen. Berücksichtigt wurden für die Balancierung alle oben beschriebenen Kovariablen mit Ausnahme der einzelnen MPRs. Letztere blieben unberücksichtigt, da ansonsten der interessierende Effekt der Adhärenz auf die versorgungsrelevanten Outcomes ausgemittelt worden wäre.

3 Studienergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Das Ausgangssample bestand aus insgesamt 209.000 Versicherten. Nach Ausschluss der Personen mit Fehlwerten in den Zielkategorien Mortalität und Gesamtversorgungskosten verblieben 186.800 (89.4%) Personen, von denen 67.400 (36.1%) an COPD, 96.900 (51.9%) an IHD sowie 22.500 (12,0%) an COPD und IHD erkrankt waren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakteristika Der Studienpopulation nach Krankheitsstratum

	COPD+IHD	COPD	IHD
N	22.500	67.400	96.900
Durchschnittsalter (SD)	72,9 (10,9)	53,1 (22,2)	67,6 (13,5)
Ø CCI (SD)	2,5 (1,8)	1,8 (1,7)	1,7 (1,6)
Anzahl Männer (%)	11.365 (50,4)	37.074 (55,0)	49.474 (51,1)
Todesfälle (%)	8.970 (36,8)	9.718 (12,6)	21.667 (20,1)
Ø Beobachtungszeit (SD)	47,3 (29,8)	49,7 (28,2)	48,4 (29,2)
Anzahl DMP-Teilnehmer (%)	12.990 (57,6)	23.686 (35,1)	39.123 (40,4)
Ø Jahre mit DMP-Teilnahme (SD)	2,2 (2,6)	1,3 (2,2)	1,6 (2,4)
Ø Krankenhaustage (SD)	47,4 (63,5)	22,2 (49,6)	30,5 (53,3)
mind. eine Hospitalisierung (%)	16.915 (89,8)	30.364 (61,7)	64.270 (84,2)
Ø Medikamentenverordnungen (SD)	49,1 (30,1)	30,9 (27,4)	35,7 (28,2)

SD = Standardabweichung; DMP = Disease Management Programm; CCI = Charlson Komorbiditätsindex

Patienten mit COPD wiesen den höchsten Männeranteil und das mit Abstand geringste Durchschnittsalter auf. Weiterhin erwiesen sich Patienten mit COPD und IHD nochmals als deutlich älter als Patienten mit IHD allein. In der Gruppe mit kombinierter COPD und IHD ließ sich zudem eine größere Morbiditätslast (reflektiert über CCI, Hospitalisierungshäufigkeit, Anzahl Medikamentenverordnungen) und eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den beiden Vergleichsgruppen beobachten.

3.2 Teilprojekt 1: Ermittlung der Medikationscluster

3.2.1 Güte des Clusterings

Abbildung 1 stellt dar, wie gut der neu entwickelte Clusteralgorithmus die bekannten Cluster gefunden hat. Je größer der Kreis ist, desto größer ist die Abweichung von der Optimallösung. Somit sind kleine Kreise als bessere Lösung zu interpretieren. Kleine Indel-Kosten waren dabei mit besseren Clusterergebnissen verbunden.

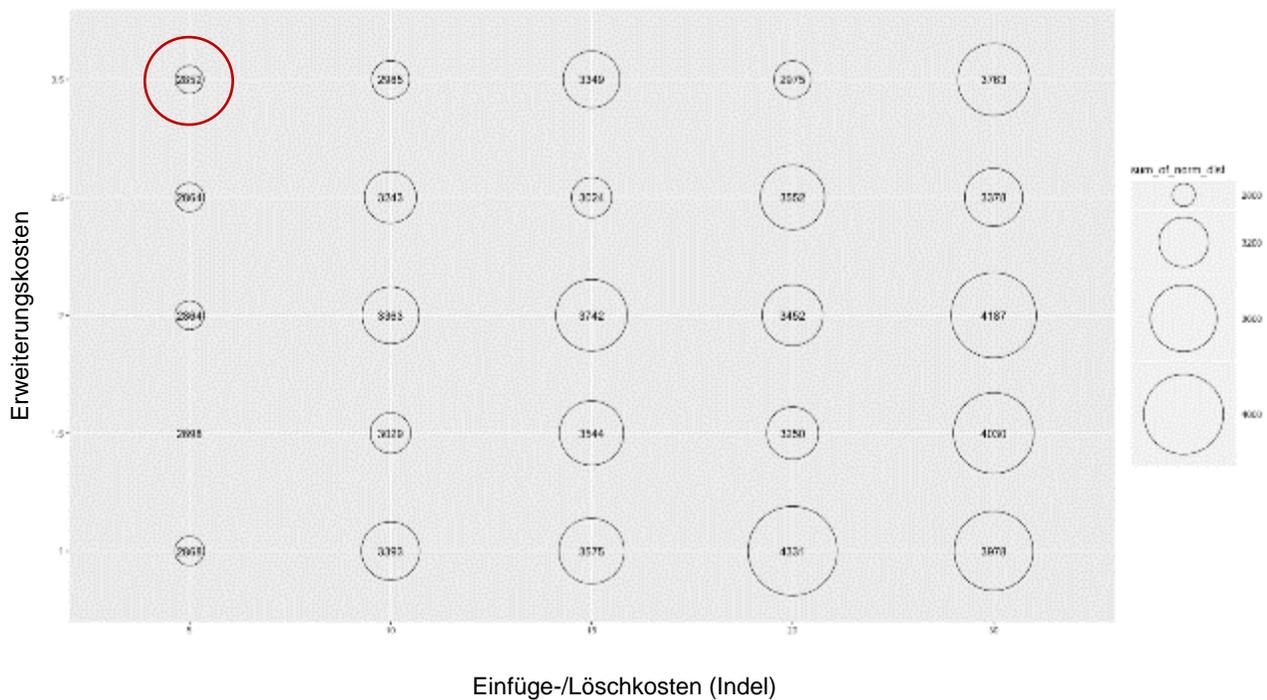


Abbildung 1: Summe der Distanzen zwischen den berechneten und den tatsächlichen Clustern in Abhängigkeit der Einfüge-, Lösch- und Erweiterungskosten

Zudem wurde auf eine möglichst große Distanz der Cluster zu einander geachtet, was in Abbildung 2 durch möglichst große Kreise abgebildet ist. Durch die Kombination dieser beiden Kriterien, sowie durch Diskussionen unseres Teams, fiel die Entscheidung auf das Verfahren mit Erweiterungskosten von 3,5 und Einfüge-/Löschkosten von 5.

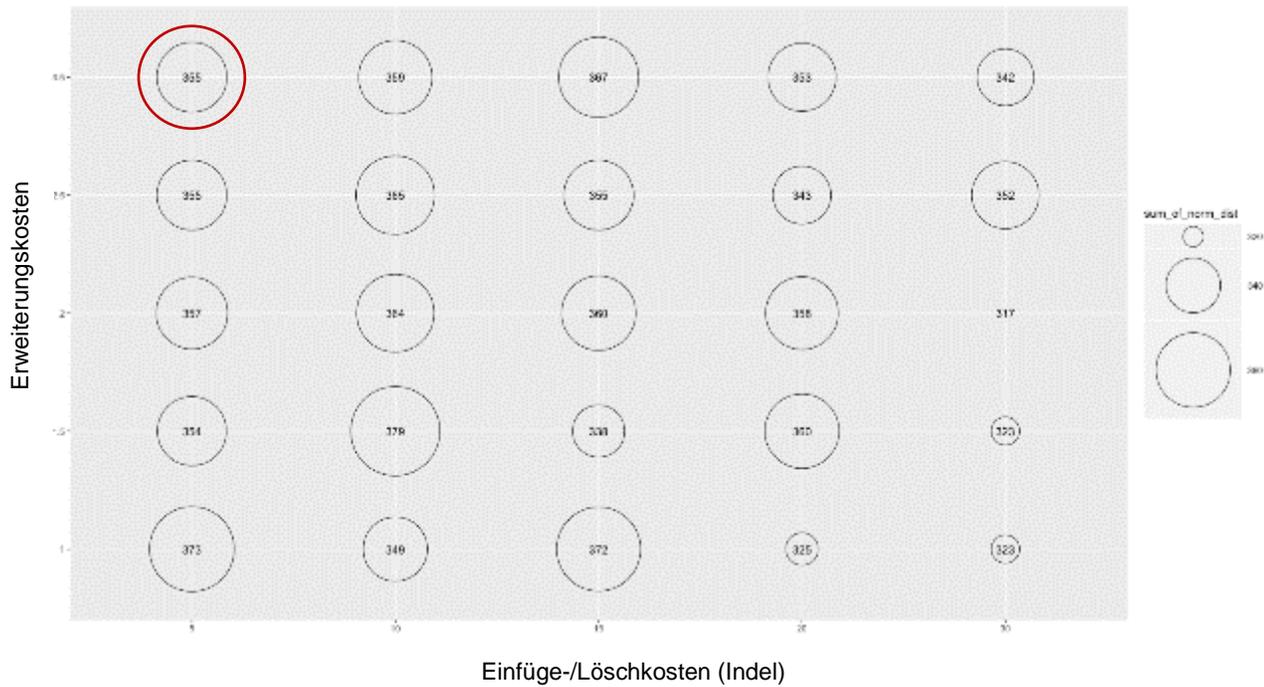
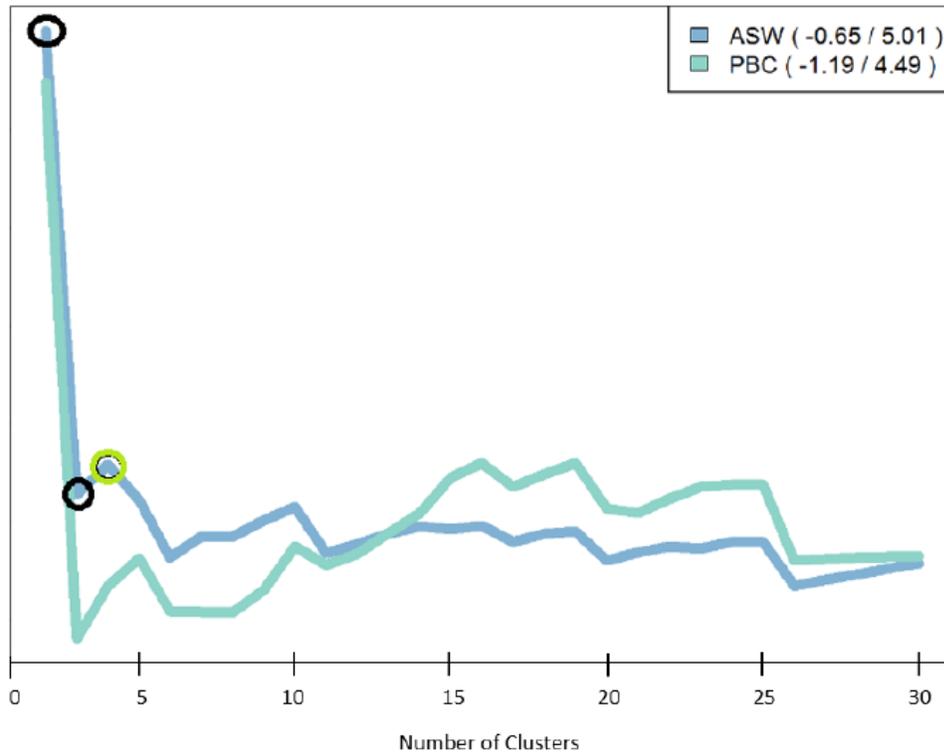


Abbildung 2: Summe der Distanzen zwischen den einzelnen repräsentativen Sequenzen der gefundenen Cluster

Abbildung 3 zeigt die durchschnittliche Silhouettenweite (ASW) des Clusteringverfahrens mit Erweiterungskosten von 3,5 und Einfüge-/Löschkosten von 5. Die besten drei Verfahren gemäß dieses Kriteriums wurden durch Kreise markiert. Der Vollständigkeit halber wurden noch korrespondierende Werte der punktbiserialen Korrelation (PBC) angegeben⁽¹³⁾. Diese wurde jedoch nicht in die Entscheidung des optimalen Clusterings miteinbezogen.

Es entstanden dadurch Clusterlösungen mit zwei, drei oder vier Clustern. Aufgrund der besten Interpretierbarkeit wurde die vier Cluster-Variante für alle nachfolgenden Analysen festgesetzt. Diese Entscheidung ist damit begründet, dass die beiden Varianten mit einer kleineren Clusterzahl keinen über die Berücksichtigung von Krankheitsstrata (COPD, IHD, COPD+IHD) hinaus gehenden Erklärungswert versprechen.



ASW = Durchschnittliche Silhouettenweite, PBC = Punktbiseriale Korrelation

Abbildung 3: Durchschnittliche Silhouettenweite in Abhängigkeit der Anzahl an Clustern für das zuvor festgelegte Clusterverfahren

Abbildung 4 veranschaulicht die Zusammensetzung der optimalen Clustervariante aufgrund hierarchischen Clusterns in Form eines Dendrogramms. Die farblich gehaltenen Markierungen verdeutlichen die Existenz von vier deutlich voneinander abgrenzbaren Clustern. Durch horizontales Durchschneiden des Dendrogramms an der zuvor parametrisch ermittelten Stelle ergab die Anzahl der durchschnittenen Äste die Zahl der zu berücksichtigenden Cluster.

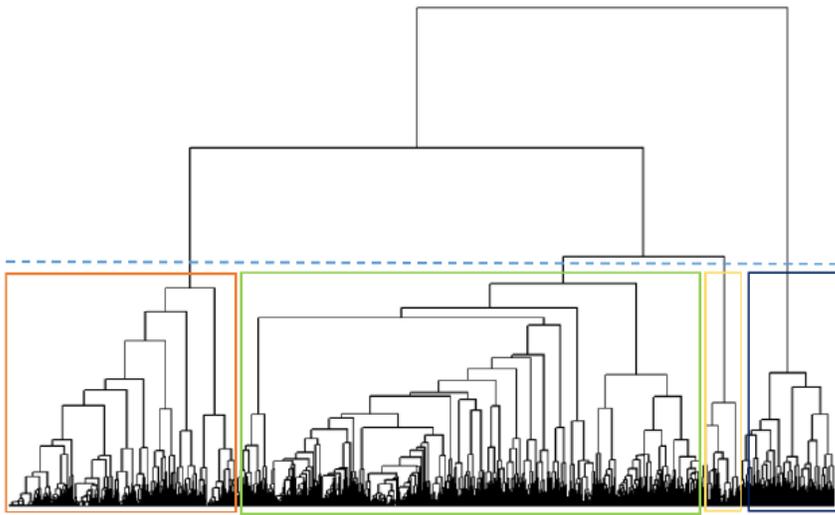


Abbildung 4: Dendrogramm der optimalen Clusterlösung mit vier Clustern

3.2.2 Repräsentative Sequenzen

Im Folgenden werden die einzelnen repräsentativen Sequenzen für die Clusterings mit zwei, drei oder vier Clustern dargestellt. Dabei ist für jedes Clustering eine Sequenz an Kästchen abgebildet, die die repräsentative Sequenz darstellt. Jedes Kästchen stellt die Medikation pro Zeiteinheit dar, dessen Farbe die tatsächliche Medikation angibt.

Die Farben sind derzeit für jedes Clustering individuell und können nicht zwischen Clusterings verglichen werden. Innerhalb eines Clusterings (also zwischen den verschiedenen Clustern) geben die Farben jedoch die gleiche Medikation an. Man kann erkennen, dass sich für jedes Cluster, das hinzukommt, speziellere Medikationsformen abspalten, die großen Cluster jedoch bestehen bleiben, wie es auch im Dendrogramm (Abbildung 4) ersichtlich ist.



Abbildung 5: Repräsentative Sequenzen der 2-Cluster-Lösung

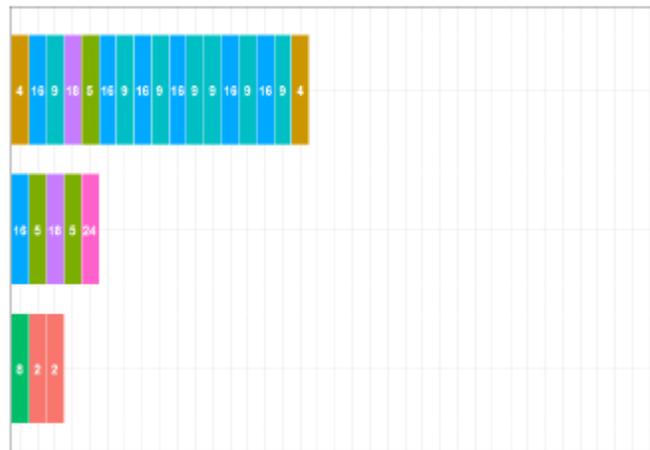


Abbildung 6: Repräsentative Sequenzen der 3-Cluster-Lösung

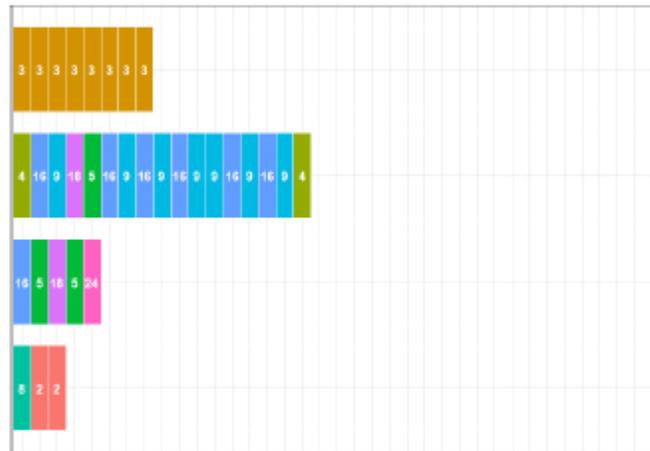


Abbildung 7: Repräsentative Sequenzen der 4-Cluster-Lösung

3.2.3 Passung der Clustering-Güte Kriterien mit Gütemaßen der Versorgungsforschung

Tabelle 2: Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Gesamtversorgungskosten

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)		
(Intercept)	828,71	0,08	***	Cluster 2vs1	0,98	0,04	
Alter	1,01	<0,01	***	Cluster 3vs1	0,92	0,05	
Geschlecht (♀)	1,11	0,03	***	Cluster 4vs1	1,00	0,07	
CCI	1,09	0,01	***	Anzahl Med.	1,11	<0,01	***
COPD	1,08	0,05		DMP-Dauer	0,97	0,03	
IHD	0,98	0,05					

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

Beta = Regressions-Koeffizient, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, SE = Standardfehler; Med = Medikamentenverordnungen

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich war die Clusterzugehörigkeit nicht signifikant mit den Versorgungskosten im letzten Beobachtungsjahr assoziiert, wohin gegen sich ein signifikanter Zusammenhang zu den Hospitalisierungstagen (Tabelle 3) und der Mortalität (Tabelle 4) ergab. Das Pseudo-R²

veränderte sich in der Kostenregression durch die Aufnahme der Clustervariable von 0,183 auf 0,185, im Hospitalisierungsmodell von 0,073 auf 0,069 und bei Mortalität von 0,040 auf 0,041. Der zusätzliche Erklärungsgrad der Clusterzugehörigkeit ist somit als eher gering einzustufen.

Tabelle 3: Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Krankenhausliegetage

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	
(Intercept)	0,36	0,02	***	Cluster 2vs1	1,05	0,01 ***
Alter	1,03	<0,01	***	Cluster 3vs1	0,88	0,01 ***
Geschlecht (♀)	1,10	0,01	***	Cluster 4vs1	0,98	0,02
CCI	1,09	<0,01	***	Anzahl Med.	1,09	<0,01 ***
COPD	0,75	0,01	***	DMP-Dauer	0,83	0,01 ***
IHD	0,76	0,01	***			

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

Beta = Regressions-Koeffizient, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, SE = Standardfehler, Med. = Medikamentenverordnungen

Tabelle 4: Einfluss der Clusterzugehörigkeit auf die Mortalität

	HR	SE(β)		HR	SE(β)	
Alter	1,08	<0,01	***	Cluster 2vs1	1,22	0,05 ***
Geschlecht (♀)	1,33	0,04	***	Cluster 3vs1	0,43	0,07 ***
CCI	1,36	0,01	***	Cluster 4vs1	0,73	0,09 ***
COPD	0,70	0,05	***	Anzahl Med.	0,97	<0,01 ***
IHD	0,65	0,04	***	DMP-Dauer	0,70	0,04 ***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

Beta = Regressions-Koeffizient, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, HR = Hazard Ratio, SE = Standardfehler, Med. = Medikamentenverordnungen

3.3 Teilprojekt 3: Determinanten der Clusterzugehörigkeit

3.3.1 Deskriptive Beschreibung der relevanten Cluster

a) Baseline-Charakteristika

Das auf Medikationshistorien-basierende Clustering konnte vier Gruppen von stark variierender Größe identifizieren (Tabelle 5). Weiterhin wurde ersichtlich, dass ein stratumsspezifisches Clustering nur bedingt (Cluster 1 (72.0% COPD)) möglich war.

Tabelle 5: Charakterisierung der vier identifizierten Medikationscluster

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
Gesamtanzahl	6.872	14.081	2.912	1.135
Anzahl COPD (%)	4.947 (72.0)	3.376 (24.0)	441 (15.1)	389 (34.3)
Anzahl IHD (%)	1.571 (22.9)	8.782 (62.4)	2.032 (69.8)	663 (58.4)
Anzahl COPD+IHD (%)	354 (5.2)	1.923 (13.7)	439 (15.1)	83 (7.3)
Anzahl Männer (%)	3.663 (53,3)	7.147 (50,8)	1.361 (46,7)	579 (51,0)
Ø Alter (SD)	50,2 (22,7)	66,8 (12,8)	67,9 (10,7)	66,4 (13,8)
Ø CCI (SD)	1,4 (1,2)	1,8 (1,5)	1,7 (1,3)	1,6 (1,5)
Anzahl DMP-Teilnehmer (%)	2.140 (31,1)	6.391 (45,4)	1.831 (62,9)	349 (30,7)
Ø DMP-Dauer/Jahr	0,2 (0,4)	0,4 (0,5)	0,5 (0,5)	0,2 (0,4)

CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, SD = Standardabweichung, DMP = Disease Management Programm

Cluster 1 war charakterisiert durch ein geringeres Durchschnittsalter bei zugleich geringer Komorbiditätslast (reflektiert durch CCI, Anzahl Medikamentenverordnungen, Krankenhausliegetage). Cluster 2, umfasste demgegenüber eine tendenziell morbidere Klientel im weiter fortgeschrittenen Alter. Cluster 3 wiederum ähnelte Cluster 2 hinsichtlich des Alters- und Morbiditätsprofils, setzte sich aber durch den hohen Anteil an DMP-Teilnehmern, den langen patientenindividuellen Follow-up sowie den geringen Männeranteil deutlich von den anderen Clustern ab. Cluster 4 wiederum wies eine mit Cluster 1 vergleichbare geringe DMP-Teilnehmerquote auf, wobei die Population tendenziell morbider und deutlich älter als die von Cluster 1 war.

b) Versorgungsrelevante Outcomes

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, zeigten sich in Cluster 1 die besten Werte für alle Outcomes, wohingegen in Cluster 2 die ungünstigsten Werte je Outcome zu beobachten waren. Cluster 3 und Cluster 4 ließen sich nicht eindeutig in eine Rangfolge bringen. Cluster 3 wies deutlich schlechtere Ergebnisse hinsichtlich Gesamtversorgungskosten und Krankenhausliegetagen auf als Cluster 4 bei zugleich deutlich besseren Ergebnissen in Bezug auf die Mortalität.

Tabelle 6: Ausprägung der versorgungsrelevanten Outcomes innerhalb der einzelnen Medikationscluster

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
Ø Gesamtversorgungskosten (SD)	5.438,3 (13.092,8)	7.950,2 (14.293,7)	7.889,5 (12.516,8)	5.665,3 (9.388,4)
Ø Krankenhausliegedauer (SD)	3,8 (15,0)	6,7 (17,6)	6,0 (16,7)	4,7 (13,6)
Anzahl Todesfälle (%)	561 (8,2)	2.302 (16,3)	314 (10,8)	176 (15,5)

SD = Standardabweichung

Als Ergänzung zu den mortalitätsbezogenen Analysen sind in Appendix A2 Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen Krankheitsstrata und Cluster dargestellt.

c) Medikationsbezogene Parameter

Die medikationsbezogenen Kenngrößen unterschieden sich erwartungsgemäß zwischen den Clustern (Tabelle 7). Hierbei wiesen Cluster 4 und Cluster 1 ein deutlich schmaleres Wirkstoffportfolio (über alle Medikamente und nicht nur die indikationsspezifischen hinweg) auf als Cluster 2 und Cluster 3. Zugleich war die MPR bei den indikationsspezifischen Medikamenten durchschnittlich schwächer ausgeprägt.

Im Hinblick auf den Anteil an adhärenenten Personen (Siehe Appendix-Tabelle A3) zeigte sich, dass Cluster 2 und Cluster 3 bei den meisten Wirkstoffen einen höheren Anteil adhärenenter Personen aufwiesen als Cluster 1 und Cluster 4. Cluster 4 war das mit Abstand am geringsten adhärenente Cluster, wobei hier ACE-Hemmer eine Ausnahme in die Gegenrichtung darstellten. In Cluster 1

war die höchste Adhärenz zu COPD-assoziierten Wirkstoffen zu beobachten, was dem hohen Anteil an COPD-Patienten innerhalb dieses Clusters Rechnung trägt.

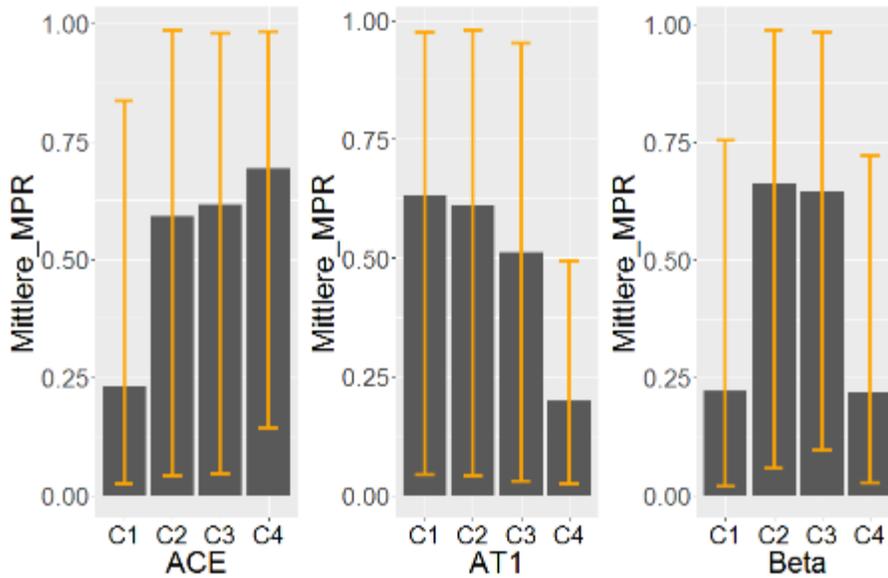
Tabelle 7: Medikationsbezogene Kenngrößen innerhalb der einzelnen Cluster

Outcomes im letzten Beobachtungsjahr	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
Ø Medikamentenverordnungen/Jahr (SD)	6,8 (4,3)	9,9 (5,1)	10,4 (4,1)	6,7 (3,8)
Ø Gesamt-MPR	0,174 (0,182)	0,285(0,194)	0,345 (0,171)	0,118 (0,111)

SD = Standardabweichung, MPR = Medication Possession Ratio

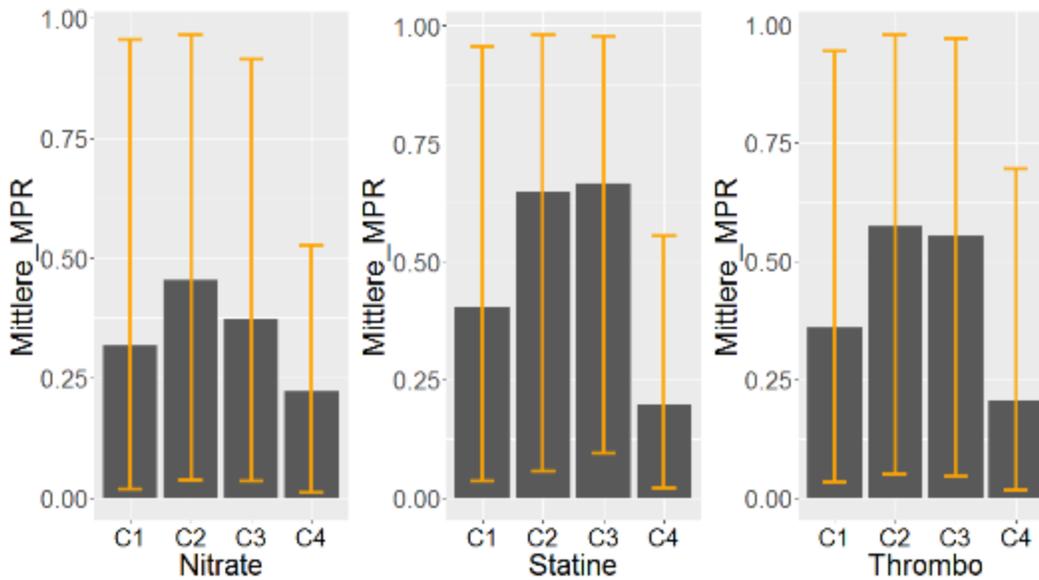
Den folgenden Abbildungen 8-10 wurden die krankheitsspezifischen Patientengruppen zugrunde gelegt. Das bedeutet beispielsweise, dass nur IHD-Patienten und Patienten mit COPD +IHD bei den IHD-relevanten Wirkstoffen berücksichtigt wurden.

Fokussiert man sich auf diese Abbildungen, die die wirkstoffspezifische MPR innerhalb der einzelnen Cluster reflektiert, ergab sich folgendes Muster: In Cluster 1, das vorwiegend durch Menschen mit COPD besetzt war, ließ sich eine hohe Adhärenz zu COPD-relevanten Medikamenten und eine geringe Adhärenz zu IHD-relevanten Medikamenten beobachten. Cluster 2 und Cluster 3 enthielten einen großen Anteil IHD-Patienten und hatten über alle die IHD-relevanten Medikamente hinweg vergleichsweise hohe Adhärenzen. Cluster 4 war durch niedrige Adhärenzen bei allen Medikationen außer ACE-Hemmern charakterisiert.



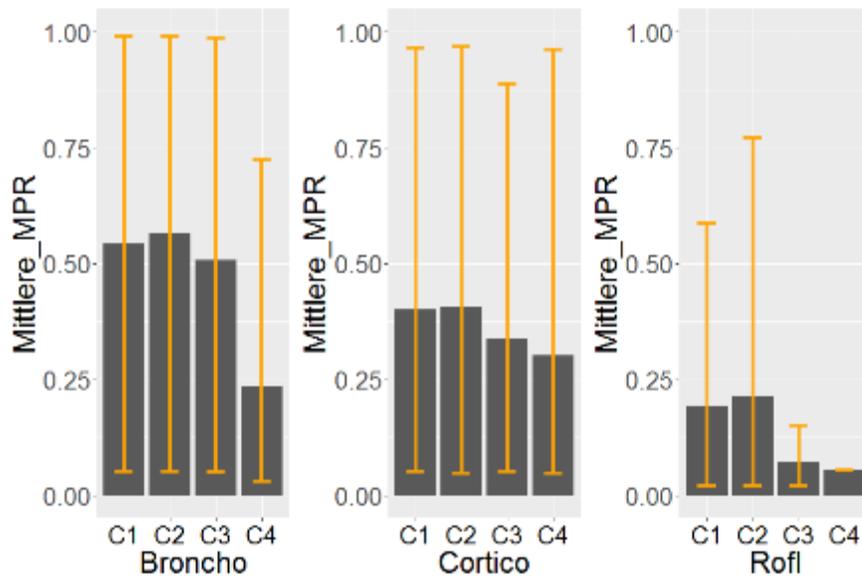
ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Beta = Beta-Blocker

Abbildung 8: Mittlere wirkstoffspezifische MPR innerhalb der Personen mit zugehöriger Grunderkrankung, IHD-assoziierte Medikamente Teil 1



Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer

Abbildung 9: Mittlere wirkstoffspezifische MPR innerhalb der Personen mit zugehöriger Grunderkrankung, IHD Teil 2



Broncho = Bronchodilatoren, Cortico = Corticosteroide, Rofl = Roflumilast

Abbildung 10: Mittlere wirkstoffspezifische MPR innerhalb der Personen mit zugehöriger Grunderkrankung, COPD

Abbildungen 11-13 beschreiben den Wertebereich der wirkstoffspezifischen MPRs für jeweils ein Fünftel der Patienten (MPR-Quintil) auf Clusterebene. Hierbei wurden jeweils nur Personen mit Wirkstoffverordnung berücksichtigt. Um den Effekt fehlender Verordnung (d.h. MPR = 0) auf die mittleren MPRs zu visualisieren wurde die Gruppe der Personen ohne Verordnung zusätzlich als „Quintil 0“ berücksichtigt. Innerhalb der Abbildungen korrespondieren höhere Quintile mit einer höheren MPR und somit besserer Adhärenz.

Diese disaggregierte Darstellung auf Wirkstoffebene bestätigte die höhere Adhärenz von Cluster 2 und Cluster 3 zu IHD-relevanten Medikamenten. Hierbei wurden vor allem der deutlich höhere Prozentsatz an Personen in Quintil 5 (höchste Adhärenz) innerhalb der beiden Cluster ersichtlich. Dieser Effekt spiegelte sich für Cluster 1 innerhalb der COPD-relevanten Medikamente wider. Weiterhin wurde offenkundig, dass die geringen MPR-Werte in Cluster 4 im Wesentlichen durch hohe Anteile an Personen ohne jedwede Verordnung sowie eine Dominanz von Personen mit geringer Adhärenz (Quintil 1) getrieben wurden.

Detailliertere Darstellungen der Verteilung der MPR-Quintile in den einzelnen Krankheitsstrata findet sich in Appendix A4.

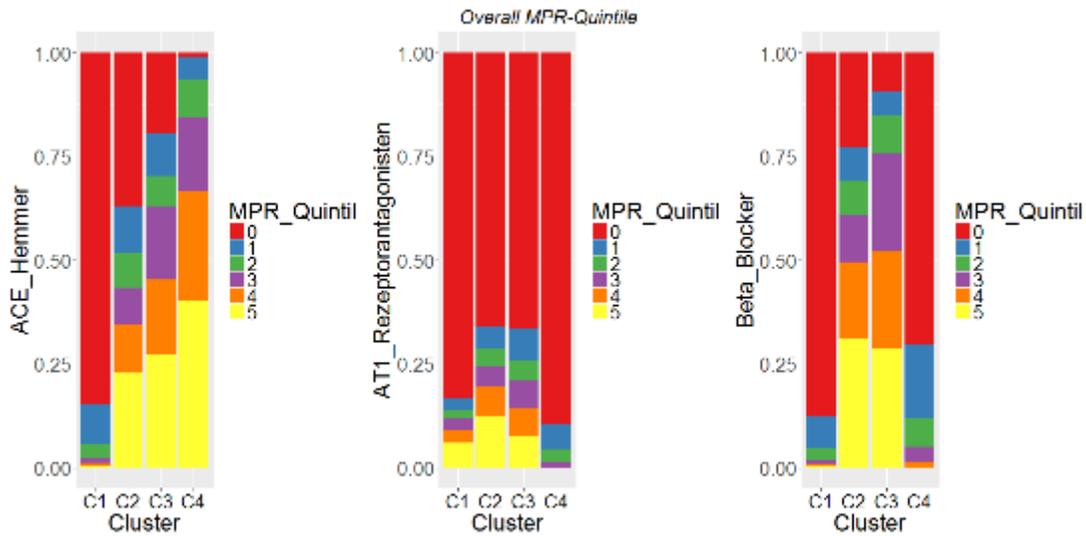


Abbildung 11: Gruppierung der wirkstoffspezifischen MPR in Quintile auf Clusterebene – IHD-relevante Medikamente Teil 1

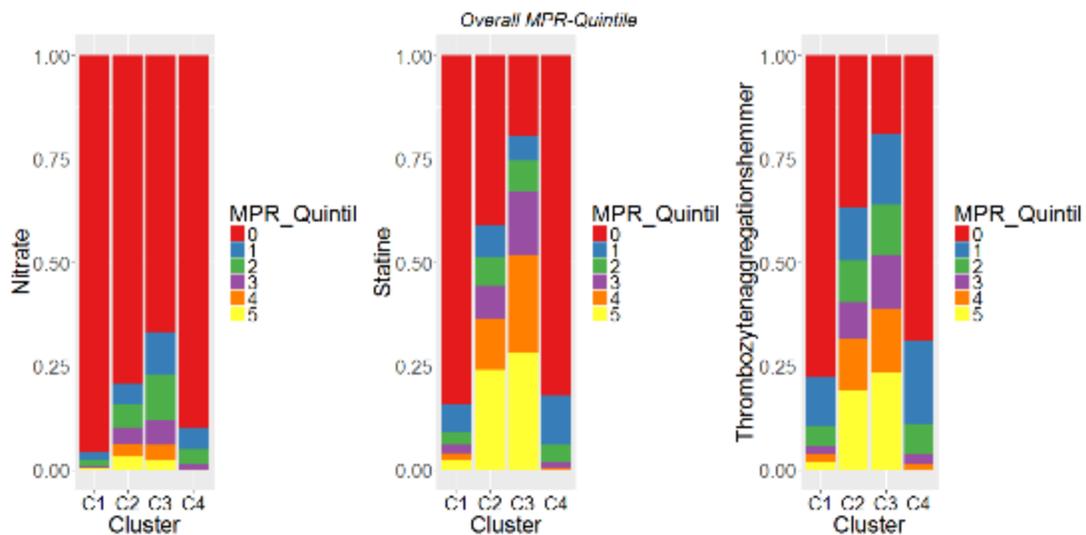


Abbildung 12: Gruppierung der wirkstoffspezifischen MPR in Quintile auf Clusterebene – IHD-relevante Medikamente Teil 2

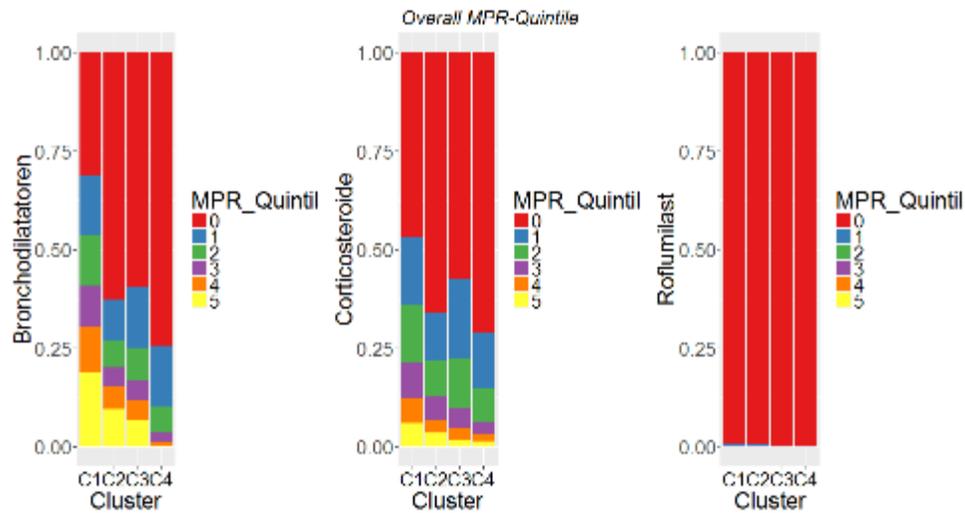


Abbildung 13: Gruppierung der wirkstoffspezifischen MPR in Quintile auf Clusterebene – COPD-relevante Medikamente

3.3.2 Einflussgrößen auf die Clusterzugehörigkeit

Tabelle 8 zeigt Einflussfaktoren auf „Clusterzugehörigkeit“. Hierbei zeigten die im multinomialen Modell getesteten Variablen durchwegs eine hohe Signifikanz, und im Rahmen einer Backward-Selektion war keine Reduktion des initialen Variablensatz möglich.

Hinsichtlich der Cluster-Zugehörigkeit beeinflussten COPD-relevante Medikamente die Zugehörigkeit zu Cluster 1 am stärksten, was im Einklang zu dem sehr hohen Anteil an COPD-Patienten in diesem Cluster steht. Weiterhin hatte Roflumilast den stärksten Einfluss auf Cluster 2 und Corticosteroide waren die entscheidende Kenngrößen für Cluster 3. Dies deutet eher schwere COPD-Fälle in Cluster 3 und stark exazerbierende Fälle (=Hohes Risiko für sich akut verschlechternde Fälle) in Cluster 2 an.

IHD-Medikamente beeinflussten die Zugehörigkeit zu Cluster 2 und Cluster 3 stärker als die Zugehörigkeit zu Cluster 1 bzw. Cluster 4. Dabei war auf Cluster 3 ein stärkerer Effekt von Statinen zu beobachten. Statine werden in der IHD-Therapie insbesondere zur Vorbeugung von Folgeschäden (Schlaganfall, Arteriosklerose etc.) empfohlen, so dass es sich in Cluster 3 vermutlich um eine Gruppe mit erhöhtem Herzinfarkttrisiko handelt. Diese Vermutung wird durch den starken

Einfluss blutverdünnender Mittel und von Nitraten (Schub-Therapie bei Angina-Pectoris) unterstützt.

Tabelle 8: Einflussgrößen auf die Clusterzugehörigkeit

	Cluster 2 vs. Cluster 1			Cluster 3 vs. Cluster 1			Cluster 4 vs. Cluster 1		
	OR	SE (β)		OR	SE (β)		OR	SE (β)	
Intercept	0,07	0,15	***	<0,01	0,20	***	0,03	0,32	***
Alter	1,01	<0,01	***	1,02	<0,01	***	1,02	<0,01	***
Geschlecht(♀)	0,97	0,05		1,01	0,06		1,03	0,10	
CCI	1,01	0,02		0,96	0,02	.	0,97	0,04	
COPD	0,88	0,10		0,74	0,11	**	0,62	0,20	*
IHD	1,05	0,10		1,11	0,11		0,67	0,20	*
Anzahl Medikamente	1,02	0,01	*	1,02	0,01	**	1,03	0,01	*
DMP-Dauer	0,96	0,06		1,47	0,07	***	1,14	0,12	
ACE	196,54	0,15	***	339,48	0,16	***	33.760,09	0,23	***
AT1	2,86	0,08	***	2,49	0,10	***	0,18	0,37	***
Beta	919,95	0,17	***	1100,67	0,18	***	0,50	0,30	*
Nit	7,18	0,21	***	7,85	0,22	***	0,09	0,46	***
Stat	7,64	0,10	***	14,09	0,11	***	0,01	0,33	***
Thr	4,10	0,11	***	5,22	0,12	***	0,02	0,28	***
Bro	0,55	0,09	***	0,51	0,12	***	<0,01	0,32	***
Cor	0,74	0,11	**	0,80	0,14		0,21	0,27	***
Rofl	0,37	0,95		<0,01	2,74	*	<0,01	16,94	

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ATC = Anzahl Med., ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Beta = Beta-Blocker, Bro = Bronchodilatatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cor = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Gen = Geschlecht, Int = Intercept, Nit = Nitrate, OR = Odds Ratio, Stat = Statine, Rofl = Roflumilast, SE = Standardfehler, Thr = Thrombozytenaggregationshemmer

Weder IHD- noch COPD-Medikamente hatten nennenswerten Einfluss auf die Zugehörigkeit zu Cluster 4, was einen hohen Personenanteil ohne jedwede Verordnung nahelegt.

3.4 Teilprojekt 2: Data-Mining basiertes Adhärenzquintil

3.4.1 Deskription der Quintile

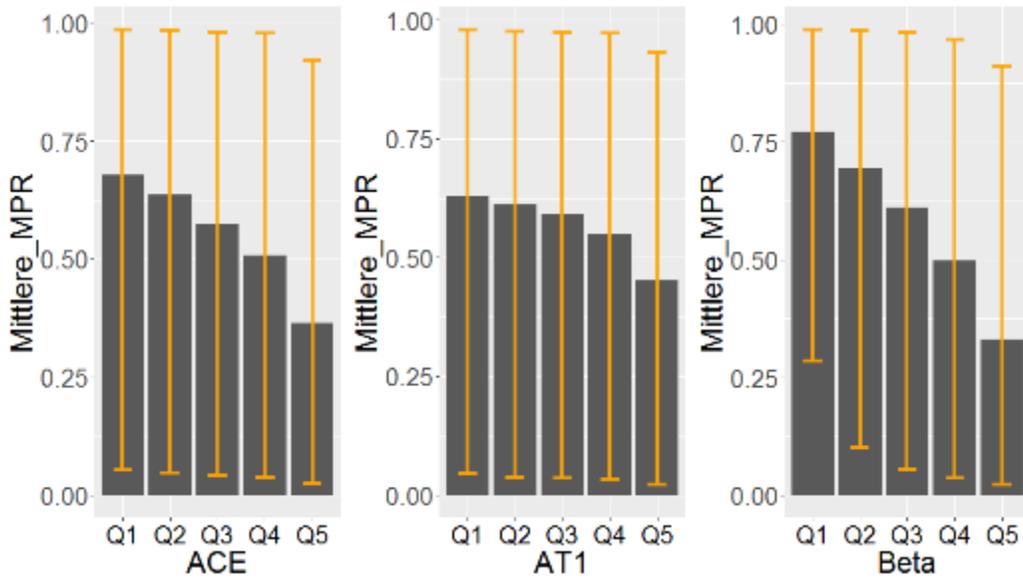
Die Komorbiditätslast war über die QI-Score-Quintile hinweg vergleichbar. Der Anteil an DMP-Teilnehmern sank von Adhärenzquintil zu Adhärenzquintil. Ein ähnlicher Gradient wurde in der Anzahl der abgeholten Medikamente ersichtlich. Personen im Adhärenzquintil 5 (schlechteste Adhärenz) waren geringfügig jünger als die Personen in den anderen Adhärenzquintilen.

Abbildungen 14-16 visualisieren die mittleren wirkstoffspezifischen MPRs innerhalb der QI-Quintile unter Ausschluss von Personen ohne Wirkstoffverordnung. Quer über alle IHD-relevanten Medikationsklassen ließ sich eine schrittweise Abnahme der Durchschnitts-MPR von Quintil 1 bis Quintil 5 beobachten, was gegen Substitutionseffekte auf Ebene der einzelnen Wirkstoffe spricht. Hierbei zeigte sich zudem eine vergleichsweise hohe Adhärenz für ACE-Hemmer und eine vergleichsweise geringe Adhärenz für Nitrate. Der Gradient zwischen den einzelnen Quintilen war dabei für Nitrate und AT1-Antagonisten am schwächsten und für Beta1-Rezeptorantagonisten und Statine am stärksten ausgeprägt.

Tabelle 9: Strukturelle Zusammensetzung der QI-Quintile

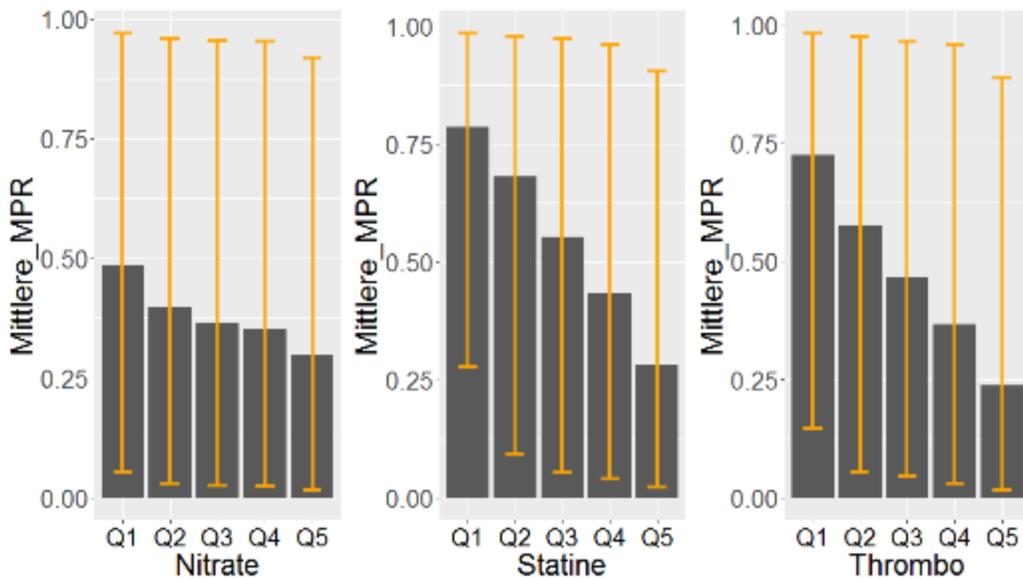
	Quintil 1 (hohe Adhärenz)	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5 (niedrige Adhärenz)
Gesamtanzahl	35.171	35.174	35.172	34.932	35.417
Anzahl COPD (%)	13.270 (37,7)	13.271 (37,7)	13.270 (37,7)	13.029 (37,3)	13.513 (38,2)
Anzahl IHD (%)	18.146 (51,6)	18.147 (51,6)	18.147 (51,6)	18.147 (51,9)	18.148 (51,2)
Anzahl COPD+IHD (%)	3.755 (10,7)	3.756 (10,7)	3.755 (10,7)	3.756 (10,8)	3.756 (10,6)
Anzahl Männer (%)	16.726 (47,6)	17.470 (49,7)	18.628 (53,0)	18.893 (54,1)	17.882 (50,5)
Ø Alter (SD)	61,6 (18,2)	63,3 (16,9)	62,6 (18,3)	61,6 (18,7)	58,2 (18,9)
Ø CCI (SD)	1,7 (1,3)	1,7 (1,4)	1,7 (1,4)	1,6 (1,5)	1,4 (1,4)
Anzahl DMP-Teilnehmer (%)	22.079 (62,8)	19.101 (54,3)	15.685 (44,6)	12.312 (35,2)	8.288 (23,4)
Ø DMP-Dauer/Jahr	0,5 (0,5)	0,4 (0,5)	0,4 (0,4)	0,3 (0,4)	0,2 (0,4)
Ø Medikamentenverordnung/Jahr (SD)	11,7 (5,0)	9,9 (4,6)	8,8 (4,5)	7,4 (4,3)	5,2 (3,9)
Ø Gesamtversorgungskosten/Jahr (SD)	8.488,5 (14.958,7)	7.512,8 (13.283,6)	7.161,4 (13.754,2)	6.400,4 (13.397,4)	5.265,4 (12.771,7)
Ø Krankenhausaufenthaltdauer/Jahr (SD)	6,6 (18,7)	6,1 (17,8)	6,0 (17,5)	5,3 (16,2)	4,7 (16,7)
Todesfälle (%)	528 (0,015)	563 (0,016)	879 (0,025)	1.469 (0,042)	1.063 (0,030)

CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, SD = Standardabweichung



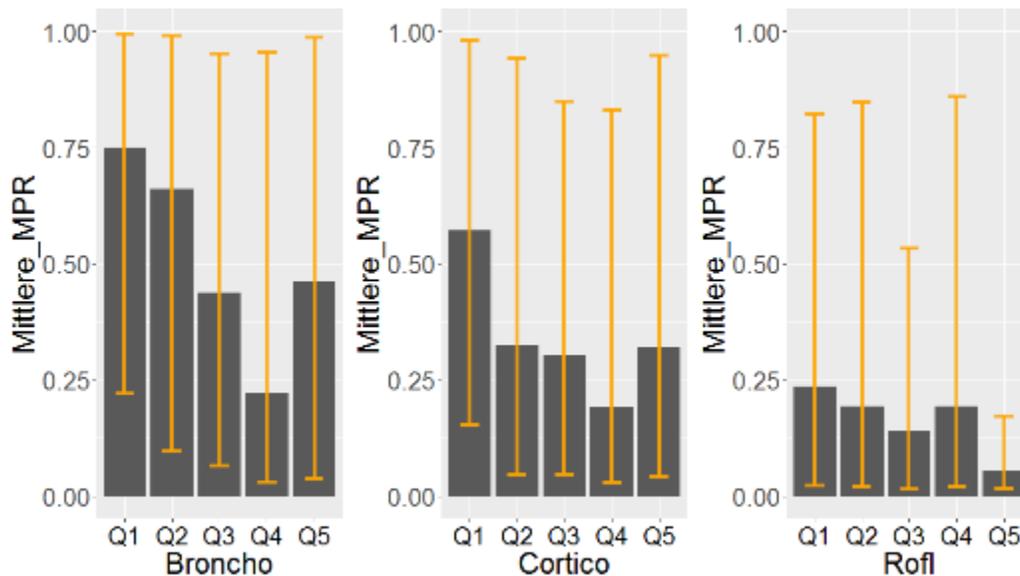
ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Beta = Beta-Blocker

Abbildung 14: Mittlere MPR für Personen mit Wirkstoffverordnung QI-Quintilen, IHD-relevante Medikamente Teil 1



Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer

Abbildung 15: Mittlere MPR für Personen mit Wirkstoffverordnung QI-Quintilen, IHD-relevante Medikamente Teil 2



Broncho = Bronchodilatoren, Cortico = Corticosteroide, Rofl = Roflumilast

Abbildung 16: Mittlere MPR für Personen mit Wirkstoffverordnung in QI-Quintilen, COPD-assoziierte Medikamente

Anders als bei den IHD-relevanten Medikamenten ließ sich bei den COPD-relevanten Medikamenten kein eindeutiger Gradient beobachten. Für Corticosteroide und Bronchodilatoren war die mittlere MPR im fünften QI-Quintil höher als in den beiden vorangehenden. Für Roflumilast wies QI-Quintil 4 die höchste MPR auf, wobei sich die Adhärenz zu diesem als Schubtherapie verordneten Wirkstoff auf niedrigem Niveau bewegte. Diese Muster suggerieren eine deutlich stärkere Substitution der Einzelwirkstoffe als dies bei den IHD-assoziierten Medikamenten der Fall war.

Der Anteil der wirkstoffspezifisch adhärennten (MPR >0,8) Personen in den einzelnen Quintilen, stratifiziert nach Medikation (siehe Appendix A5) zeigt, dass bei den IHD-assoziierten Medikamenten Beta-Blocker und Statine die höchste Adhärenzquote aufwiesen, bei den COPD-Medikamenten traf dies auf die Bronchodilatoren zu.

3.4.2 Einfluss des Adhärenzquintils auf die Versorgungsrelevanten Outcomes

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, war die Zugehörigkeit zu den einzelnen QI-Quintilen signifikant mit den Versorgungskosten assoziiert. Dabei stiegen die Ausgaben von Quintil zu Quintil (d.h. mit abnehmender Adhärenz) an. Ein ähnlicher Effekt ließ sich für die Krankenhausliegestage (Tabelle 11) und die Mortalität beobachten (Tabelle 12), wobei hier der Gradient erst ab dem dritten Quintil signifikant war.

Das Pseudo-R² veränderte sich in der Kostenregression durch die Aufnahme der Quintilsvariable von 0,183 auf 0,185, im Hospitalisierungsmodell von 0,073 auf 0,075 und bei Mortalität 0,040 auf 0,044. Die Erklärungskraft der QI-Quintile bewegte sich somit in einer ähnlichen Größenordnung wie die der Clustervariable (siehe 3.2.3.).

Tabelle 10: Einfluss des QI-Quintils auf die Versorgungskosten

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)		
(Intercept)	648,01	0,04	***	QI Quintil 2	1,05	0,02	**
Alter	1,01	<0,01	***	QI Quintil 3	1,11	0,02	***
Geschlecht (♀)	1,23	0,01	***	QI Quintil 4	1,16	0,02	***
CCI	1,08	<0,01	***	QI Quintil 5	1,24	0,02	***
COPD	1,11	0,02	***	Anzahl Medikamente	1,11	<0,01	***
IHD	1,00	0,02		DMP-Dauer	1,02	0,01	

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, SE = Standardfehler

Tabelle 11: Einfluss des QI-Quintils auf die Krankenhausliegedauer

	Exp(β) SE(β)				Exp(β) SE(β)		
(Intercept)	0,27	0,01	***	QI Quintil 2	1,06	<0,01	***
Alter	1,03	<0,01	***	QI Quintil 3	1,14	<0,01	***
Geschlecht (♀)	1,06	<0,01	***	QI Quintil 4	1,27	<0,01	***
CCI	1,11	<0,01	***	QI Quintil 5	1,43	<0,01	***
COPD	0,85	<0,01	***	Anzahl Medikamente	1,10	<0,01	***
IHD	0,79	<0,01	***	DMP-Dauer	0,96	<0,01	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, SE = Standardfehler

Tabelle 12: Einfluss des QI-Quintils auf die Mortalität

	HR	SE(β)		HR	SE(β)		
Alter	1,08	<0,01	***	QI Quintil 2	1,01	0,03	
Geschlecht (♀)	1,31	0,01	***	QI Quintil 3	1,69	0,02	***
CCI	1,36	<0,01	***	QI Quintil 4	2,48	0,02	***
COPD	0,75	0,02	***	QI Quintil 5	3,15	0,03	***
IHD	0,73	0,02	***	Anzahl Medikamente	1,01	<0,01	***
				DMP-Dauer	0,75	0,01	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05,

CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, HR = Hazard Ratio, SE = Standardfehler,

3.4.3 Einflussgrößen auf die Quintilszugehörigkeit

Sämtliche Variablen im multinomialen logistischen Regressionsmodell waren hochsignifikant. Der Einfluss weiblichen Geschlechts auf die Quintilszugehörigkeit war für QI-Quintil 1 am größ-

ten gefolgt von QI-Quintil 2 und QI-Quintil 3. Weiterhin ließ sich ein Gradient für die Komorbiditätslast belegen, dem zu Folge ein höhere Komorbiditätslast mit schlechterer Adhärenz einhergeht. Für die Anzahl der verordneten Medikamente ließ sich ein gleich gerichteter Gradient beobachten, wohingegen längere DMP-Zugehörigkeit sich auf die Adhärenz (d.h. die Zugehörigkeit zu niedrigeren Quintilen) positiv auswirkte.

Tabelle 13: Einflussgrößen auf die Quintilszugehörigkeit (Multinomialmodell)

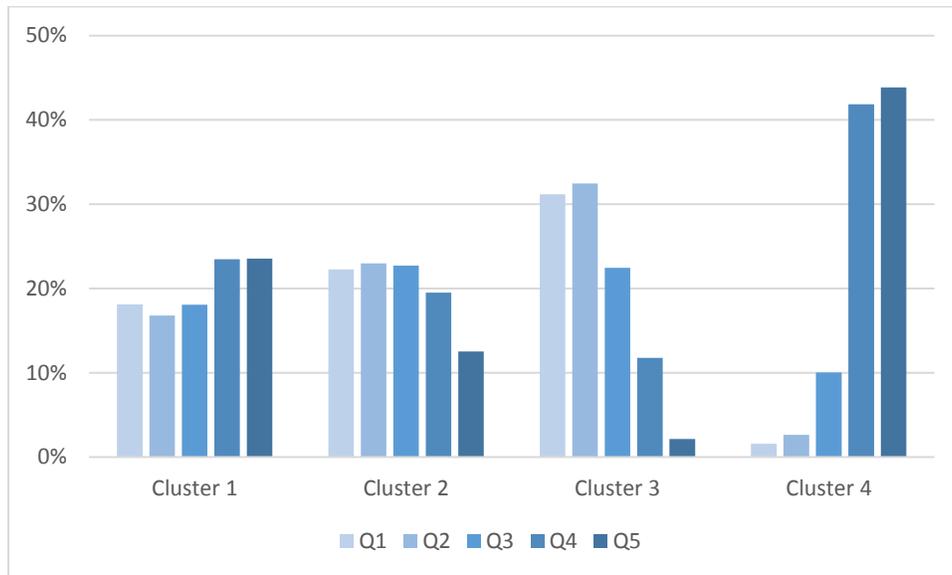
	Quintil 2 vs 1			Quintil 3 vs 1			Quintil 4 vs 1			Quintil 5 vs 1		
	OR			OR			OR			OR		
Intercept	2,27	***		Intercept	6,22	***	Intercept	26,82	***	Intercept	70,19	***
Alter	1,01	***		Alter	1,01	***	Alter	1,01	***	Alter	1,02	***
Ges (♀)	0,79	***		Ges (♀)	0,61	***	Ges (♀)	0,53	***	Ges (♀)	0,57	***
CCI	1,09	***		CCI	1,13	***	CCI	1,19	***	CCI	1,21	***
COPD	0,73	***		COPD	0,45	***	COPD	0,24	***	COPD	0,07	***
IHD	0,72	***		IHD	0,58	***	IHD	0,37	***	IHD	0,21	***
Cl. 2	1,23	***		Cl. 2	1,28	***	Cl. 2	0,77	***	Cl. 2	0,40	***
Cl. 3	1,27	**		Cl. 3	0,95		Cl. 3	0,38	***	Cl. 3	0,06	***
Cl. 4	2,50	**		Cl. 4	9,69	***	Cl. 4	27,38	***	Cl. 4	21,65	***
ATC	0,91	***		ATC	0,85	***	ATC	0,77	***	ATC	0,68	***
DMP	0,69	***		DMP	0,45	***	DMP	0,35	***	DMP	0,25	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ATC = Anzahl Medikamentenverordnungen., CCI = Charlson Komorbiditätsindex, DMP = Dauer im Disease Management Programm, Cl = Cluster Exp = Exponentialfunktion, Ges = Geschlecht, OR = Odds Ratio, SE = Standardfehler

Interessanterweise erwies sich die Clusterzugehörigkeit als unabhängiger zusätzlicher Einflussfaktor neben der Stratumzugehörigkeit. Dies war ein Hinweis darauf, dass Cluster und Quintile nur begrenzt kollinear waren und die Quintilsstruktur sich zwischen den Clustern unterschied.

3.4.4 Zusammenspiel von Clustering und QI-Score



Q = QI-Quintil

Abbildung 17: Verteilung der QI-Quintile über die identifizierten Medikationscluster

Abbildung 17 verdeutlicht einen erwartungsgemäßen Zusammenhang zwischen dem Adhärenzgrad und der Clusterzugehörigkeit. Cluster 4 setzte sich nahezu vollständig (85.6%) aus Personen mit niedrigem oder sehr niedrigem Adhärenzgrad zusammen. Demgegenüber wiesen knapp zwei Drittel der Personen in Cluster 3 eine hohe bis sehr hohe Adhärenz auf. In Cluster 2 waren Personen mit sehr guter bis durchschnittlicher Adhärenz nahezu gleich verteilt, wobei sich der Anteil der Personen mit niedriger bis sehr niedriger Adhärenz auf einem etwas niedrigeren Niveau bewegte. Cluster 1 teilte sich ungefähr hälftig auf Personen mit niedriger bis sehr niedriger Adhärenz und Personen mit durchschnittlicher bis sehr hoher Adhärenz auf. Dabei waren die beitragenden QI-Quintile in beiden Hälften jeweils sehr gleichmäßig verteilt.

Der relativ hohe Anteil an Personen in QI-Quintil 1 und QI-Quintil 2 für Cluster 3 wurde interessanterweise eher durch einen vergleichsweise geringen Anteil an Personen ohne jedwede Verordnung als durch eine indikationsspezifisch überdurchschnittlich hohe Adhärenz beeinflusst.

Eine feiner granuliertete Aufstellung, die die wirkstoffspezifischen Quintile für die drei Krankheitsstrata innerhalb der einzelnen Clustern beschreibt findet sich im Appendix A6 in Bild- und Tabellenform.

3.5 Teilprojekt 4: Zusammenhänge zwischen Leitlinienadhärenz und Versorgungsrelevanten Outcomes

3.5.1 Wirkstoffadhärenz und Versorgungskosten

Abbildung 18 stellt Höhe und Zusammensetzung der unadjustierten jährlichen Versorgungskosten innerhalb der Krankheitsstrata dar. Hierbei waren die Gesamtversorgungskosten im Falle kombinierter COPD und IHD deutlich höher als im Falle der jeweiligen Einzelerkrankung. Weiterhin fielen auch in den einzelnen Leistungsbereichen mit Ausnahme des Krankengelds höhere durchschnittliche Leistungsausgaben an. Patienten mit COPD und Patienten mit IHD wiesen ähnliche Arzneimittel-, Arzt- und Krankengeldausgaben auf, so dass der Kostenvorteil bei COPD-Patienten nahezu ausschließlich auf die geringeren Krankenhauskosten zurückgeführt werden konnte.

Aufgrund der mangelnden Konvergenz der meisten Teilkostenmodelle (Krankenhaus, Arzt, Arzneimittel, Krankengel und Sonderleistungen - letztere beinhalten Rehabilitation, Fahrtkosten, Haushaltshilfe, Häusliche Krankenpflege, Ergänzende Rehabilitations-Leistungen, Verbandsmittel, Zahnärztliche Behandlung, Psychotherapie, Präventionsmaßnahmen, Hebammen, Heil und Hilfsmittel), werden adjustierte Kostenschätzer hier nur für die Gesamtversorgungskosten angegeben. Einen Überblick über die konvergierten Teilkostenmodelle Appendix A7.

Die Schätzung der Kosteneinflussgrößen (Tabelle 14) zeigt, dass höhere Adhärenz zu IHD-relevanten Medikamenten außer bei Thrombozytenaggregationshemmern mit signifikanten Kostensenkungen verbunden war. Demgegenüber wirkte sich hohe Adhärenz zu COPD-relevanten Medikamenten im Signifikanzfall kostensteigernd aus. Zudem erwies sich die Zugehörigkeit in den einzelnen Krankheitsstrata nicht mehr als eigenständige Einflussgröße. Dies spiegelte sich in vergleichbaren Schätzern für die Gesamtversorgungskosten von Menschen mit COPD (5.618 €), Menschen mit IHD (5.852 €) und Menschen mit COPD und IHD (5.731 €) wider.

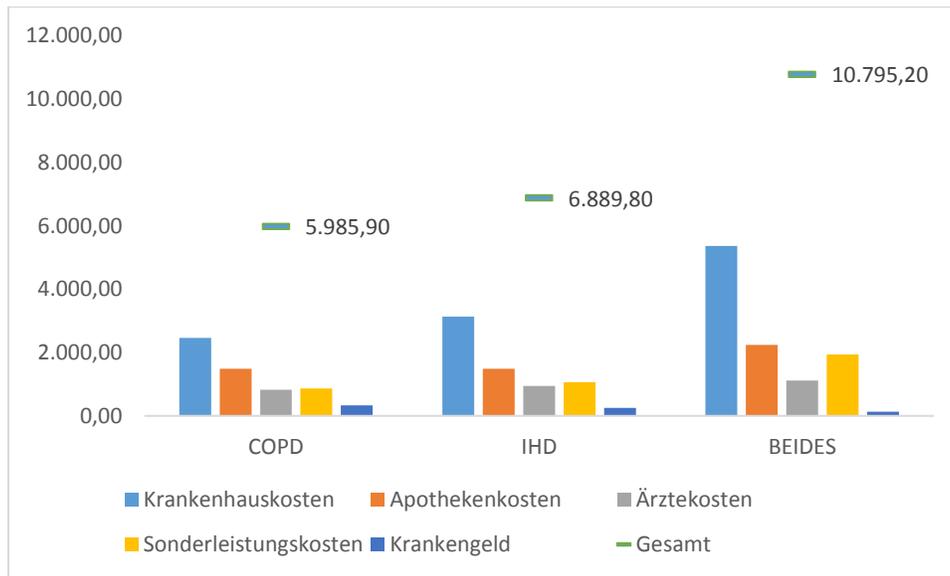


Abbildung 18: Versorgungskosten und deren Zusammensetzung innerhalb der Krankheitsstrata

Tabelle 14: Einfluss der wirkstoffspezifischen MPR auf die Versorgungskosten im letzten Beobachtungsjahr

	Exp(β)	SE(β)		Exp(Beta)	SE(β)		
(Intercept)	782,34	0,04	***	AT1	0,80	0,02	***
Alter	1,02	<0,01	***	Beta	0,90	0,02	***
Geschlecht (♀)	1,24	0,01	***	Nitrate	0,80	0,03	***
CCI	1,09	<0,01	***	Statine	0,83	0,02	***
COPD	0,99	0,02		Thrombo	1,05	0,02	*
IHD	1,02	0,02		Broncho	1,06	0,02	*
Anzahl Medikamente	1,12	<0,01	***	Cortico	0,97	0,03	
DMP	0,99	0,01		Rofl	3,52	0,24	***
ACE	0,88	0,02	***				

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, f = weiblich, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler,

3.5.2 Wirkstoffadhärenz und Krankenhausliegedauer

Wie aus Tabelle 15 ersichtlich, war eine höhere Adhärenz zu IHD-relativen Medikamenten mit Ausnahme der Thrombozytenaggregationshemmer mit geringeren Krankenhausliegedauern verbunden, wohingegen höhere Adhärenz zu Bronchodilatoren und Roflumilast mit einer gestiegenen Zahl an Krankenhaustagen einherging.

Tabelle 15: Einfluss der Wirkstoffspezifischen MPR auf die Krankenhausliegedauer

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	
(Intercept)	0,37	0,01	***	AT1	0,73	<0,01 ***
Alter	1,03	<0,01	***	Beta	0,89	<0,01 ***
Geschlecht (♀)	1,07	<0,01	***	Nitrate	0,77	0,01 ***
CCI	1,11	<0,01	***	Statine	0,65	<0,01 ***
COPD	0,71	<0,01	***	Thrombo	1,11	<0,01 ***
IHD	0,78	<0,01	***	Broncho	1,02	<0,01 ***
Anzahl Medikamente.	1,11	<0,01	***	Cortico	0,82	0,01 ***
DMP-Dauer	0,97	<0,01	***	Rofl	1,93	0,05 ***
ACE	0,86	<0,01	***			

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Beta = Regressions-Koeffizient, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Die adjustierten Mittelwertschätzer (Abbildung 19) zeigten, dass COPD-Patienten mit IHD signifikant mehr Krankenhaustage im letzten Beobachtungsjahr aufwiesen als Patienten mit Einzelerkrankung. Bei diesen waren Patienten mit IHD im Durchschnitt signifikant länger im Krankenhaus als Patienten mit COPD. Allerdings bewegten sich die Krankenhaustage durchschnittlich auf einem eher niedrigen Niveau.

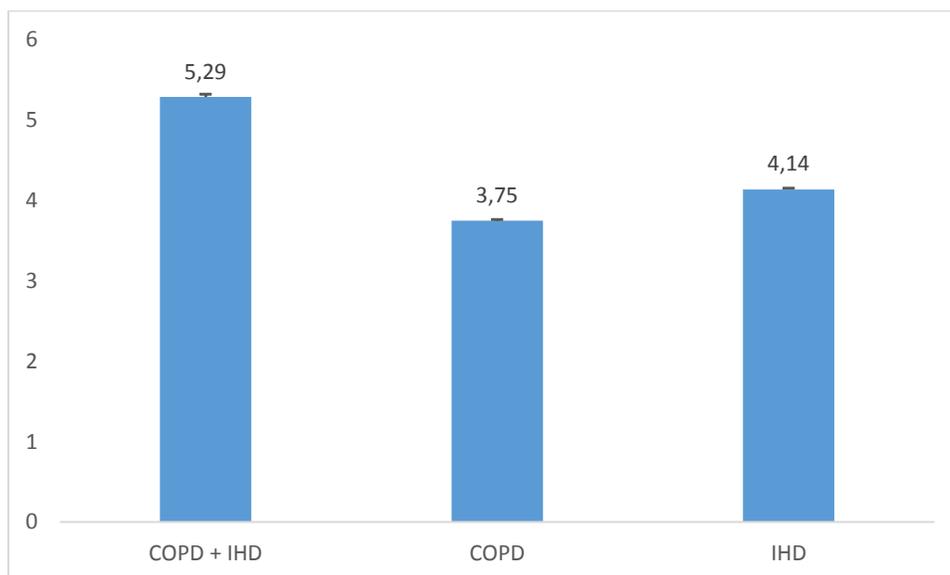


Abbildung 19: Kovariablenadjustierte Mittlere Anzahl an Hospitalisierungstagen in den einzelnen Strata

Ergänzende Analysen der COPD- bzw. IHD bedingten Hospitalisierungstage (Regressionstabellen im Appendix A8) zeigten, dass die Populationsvariable keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße hatte, so dass die Unterschiede in den Hospitalisierungstagen von Personen mit kombinierter COPD und IHD und Personen mit Einzelerkrankung nicht auf indikationsspezifische Krankenhausaufenthalte zurückzuführen sind.

3.5.3 Wirkstoffadhärenz und Mortalität

Wie aus Tabelle 16 ersichtlich war höhere Wirkstoffadhärenz im Signifikanzfall mit einer geringeren Mortalität assoziiert, wobei Roflumilast erneut eine Ausnahme in die Gegenrichtung bildete. Darüber hinaus wurde deutlich, dass der positive Effekt bei den IHD-relevanten Medikamenten stärker ausgeprägt war als bei den COPD-relevanten Medikamenten.

Tabelle 16: Einfluss der Wirkstoffspezifischen MPR auf die Mortalität

	HR	SE(β)		HR	SE(β)		
Alter	1,08	<0,01	***	AT1	0,19	0,03	***
Geschlecht (♀)	1,29	0,01	***	Beta	0,46	0,02	***
CCI	1,34	<0,01	***	Nitrate	0,83	0,03	***
COPD	0,52	0,02	***	Statine	0,47	0,02	***
IHD	0,61	0,02	***	Thrombo	0,90	0,02	***
Anzahl Medikamente	1,03	<0,01	***	Broncho	0,53	0,02	***
DMP-Dauer	0,87	0,01	***	Cortico	1,04	0,02	.
ACE	0,30	0,02	***	Rofl	1,66	0,14	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, f = weiblich, HR = Hazard Ratio, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

3.6 Ergänzende Analysen

3.6.1 Geschlechtsspezifische Analysen

Um zu untersuchen, ob die wirkstoffspezifischen MPRs Männer und Frauen in unterschiedlicher Weise beeinflussen, wurden die Regressionsanalysen stratifiziert nach Geschlecht durchgeführt. Die detaillierten tabellarischen Ergebnisse finden sich in den Appendix-Tabellen A9.1 und A9.2. Die Kosten Analysen ergaben Effektschätzer in ähnlicher Größenordnung für die wirkstoffspezifischen MPRs bei Männern und Frauen. Allerdings zeigte sich eine interessante Ausnahme: Der signifikant kostentreibende Effekt von Thrombozytenaggregationshemmern ließ sich nur bei Männern beobachten ($\exp(\beta) = 1.12$), während sich bei Frauen kein signifikanter Effekt ($\exp(\beta) = 0.99$) ergab.

Bezüglich der Hospitalisierungstage liefen die geschlechtsspezifischen Effekte alle in die gleiche Richtung wie in der geschlechterübergreifenden Analyse (3.5.2), wobei der negative Einfluss von Bronchodilatoren nur bei Frauen signifikant war (Siehe Appendix Tabellen A9.3 und A9.4). Darüber hinaus waren die Effektschätzer bei Frauen tendenziell kleiner, was einen stärker positiven bzw. weniger negativen Einfluss erhöhter Wirkstoffadhärenz suggeriert.

Der Mortalitätseffekt der einzelnen Wirkstoffe war bei Männern und Frauen in Bezug auf die jeweilige Richtung konsistent. Hierbei war der durchwegs positive Aspekt einer höheren Adhärenz zu IHD-relevanten Wirkstoffen bei Frauen tendenziell etwas schwächer ausgeprägt (Ausnahme Thrombozytenaggregationshemmer und Statine), während sich bei den COPD-relevanten Wirkstoffen ein deutlich heterogeneres Bild ergab (Siehe Appendix-Tabellen A9.5 und A9.6).

3.6.2 Sensitivitätsanalyse mit Entropy Balancing

Appendix-Tabellen A9.7 (Gesamtversorgungskosten) und A9.8 (Krankenhausliegedauer) zeigen die Ergebnisse des Entropy Balancing. Hierbei wurden die Ergebnisse der kovariablenadjustierten Hauptanalysen im Wesentlichen bestätigt. Abgesehen vom Krankheitsstratum und der MPR für Corticosteroide waren alle Koeffizienten im Kostenmodell hochsignifikant. In der Analyse der Krankenhausliegedauer waren die DMP-Variable, sowie die COPD-MPRs nicht signifikant.

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Wesentliche Erkenntnisse aus dem Projekt

Untersuchungshypothese 1: Für Menschen, die gleichzeitig an COPD und IHD erkrankt sind, ist in der Behandlung ein geringerer Grad an Adhärenz zu den COPD- bzw. IHD-spezifischen Leitlinien zu beobachten als bei Menschen, die entweder nur an COPD oder nur an IHD erkrankt sind.

-
- Deskriptive Analysen (siehe Zwischenbericht) zeigen, dass der Grad an **Leitlinienadhärenz im Falle von kombinierter COPD und IHD nicht per se geringer** ist als der Grad der Leitlinienadhärenz im Falle der Einzelerkrankung.
 - Für IHD-relevante Medikamente ist die Leitlinienadhärenz von Personen mit und ohne COPD grundsätzlich vergleichbar, wohingegen bei COPD-relevanten Medikamenten ein geringfügig schlechterer Adhärenzgrad von Personen mit IHD im Vergleich zu Personen ohne IHD beobachtbar ist.
 - Anhand der Medikationshistorien allein, lässt sich keine trennscharfe Unterscheidung der Krankheitsstrata realisieren. Somit ist die Zugehörigkeit zu den einzelnen Gruppen nicht die wesentliche Determinante der Leitlinienadhärenz

Untersuchungshypothese 2: Ein geringerer Grad an Leitlinienadhärenz in der Therapie von COPD bzw. IHD beeinflusst den Gesundheitszustand der Patienten negativ, was sich in einer erhöhten medizinischen Leistungsanspruchnahme und letztlich höheren Versorgungskosten niederschlägt. Dieser Effekt trifft die Untergruppe mit IHD und COPD in verstärktem Maße.

- **Höhere Adhärenz** zu IHD-relevanten Medikamenten ist mit **verbesselter Mortalität, geringeren Krankenhausliegedauern sowie reduzierten Gesamtversorgungskosten** verbunden. Bei den COPD-relevanten Medikamenten zeigt sich tendenziell ein gegenläufiger Effekt.
- Ein **verstärkt negativer Effekt von geringerer Leitlinienadhärenz** lässt sich **bei kombinierter COPD und IHD** nur für **Mortalität und Krankenhausliegedauer** beobachten, nicht aber für die Gesamtversorgungskosten.
- Diese Ergebnisse sind weitestgehend robust für unterschiedliche Operationalisierungen der Leitlinienadhärenz (QI-Score vs. Wirkstoffspezifische MPR)

Weitere Erkenntnisse aus dem Projekt

- Der Adhärenzgrad bewegt sich insbesondere bei COPD auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau.

-
- Innerhalb der IHD-relevanten Medikamente gibt es nur einen vergleichsweise geringen Substitutionseffekt wohin gegen der Substitutionseffekt bei COPD-relevanten Medikamenten stärker ausgeprägt ist
 - Weibliches Geschlecht und längere DMP-Historie begünstigen eine höhere Adhärenz, wohingegen sich höhere Komorbiditätslast und ein höheres Maß an Polypharmazie ungünstig auf die Adhärenz auswirken.

4.2 Möglichkeiten und Grenzen des gewählten Forschungsdesigns

Die innovative Komponente des Projekts besteht in der Anwendung eines neuartigen Clusteringverfahrens, das es ermöglichte Patienten mit unterschiedlichem Versorgungsbedarf anhand der individuellen Versorgungshistorie zu identifizieren. Unsere Analysen profitierten dabei maßgeblich von den zu Grunde liegenden patientenindividuellen Abrechnungsdaten der GKV, die längsschnittliche Analysen über mehrere Versorgungssektoren hinweg ermöglichen.

Somit konnte die gesamte (jeweils unterschiedlich lange) Medikationshistorie des Patienten genutzt werden, um zukünftig zu erwartende versorgungsrelevante Outcomes abzuschätzen. Hierbei besteht das Potential, die Medikationshistorien um weitere Faktoren aus dem non-medikamentösen Bereich (z.B. Impfungen) zu erweitern. Somit ist die Grundlage für ein umfassendes Prädiktionsmodell gelegt, anhand dessen Subgruppen mit besonderem Risiko identifiziert werden können. Um dieses Chancen voll auszuschöpfen, erscheint es angebracht die bestehende Clustermethodik mit Varianten des Subgroupmining zu kombinieren, um auch ex ante definierte Subgruppen umfassend analysieren zu können^(14, 15).

Für diese Zwecke besteht indes noch ein grundsätzlicher Weiterentwicklungsbedarf des Konzepts. Die komplexe Struktur des Clustering-Algorithmus bedingte hohe Laufzeiten des Programms, so dass für diesen Bericht nur 25.000 Personen geclustert werden konnten. Somit ist nicht auszuschließen, dass das Clustern der Gesamtpopulation zu einer abweichenden und die Subgruppen ggf. besser trennenden Anzahl an Clustern geführt hätte. Eine Weiterentwicklung des Clustering-

verfahrens zum effizienten Umgang mit großen Fallzahlen scheint daher für künftige Studien unabdingbar. Zusätzlich gab es 4 verschiedene Parameter, die zu unterschiedlichen Lösungen des Clusteringproblems führten. Eine einzige global optimale Lösung zu finden ist nur in polynomialer Laufzeit möglich, weswegen wir uns auf eine Teilmenge aller Möglichkeiten beschränkt haben. Auch dies möchten wir in weiteren Studien ausbauen.

Obwohl der Needleman-Wunsch Algorithmus ein Standardverfahren für das Sequenzclustering ist, könnten andere Verfahren ebenfalls gute Clusterings erzeugen⁽¹⁶⁾. Wir möchten deshalb zukünftig zumindest noch den k-medoids Algorithmus und dessen Ergebnisse testen⁽¹⁷⁾. Dieser lässt sich durch Parallelisierung für deutlich mehr Sequenzen anwenden, was auch ein besseres Bild der Versorgungssituation bringen kann. Sollten vergleichbare Ergebnisse zu Stande kommen aber viel mehr Sequenzen eingeschlossen werden, wäre der letztgenannte Ansatz grundsätzlich vorzuziehen.

Einschränkend ist für die Nutzung von Abrechnungsdaten der GKV zudem darauf hinzuweisen, dass nur die Versorgung im GKV-Kontext abgebildet wird. So war z.B. eine Einbeziehung rezeptfreier Selbstmedikation in die Algorithmen nicht möglich. Wir gehen davon aus, dass gerade die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer massiv unterschätzt wurde, da diese Präparate aufgrund des geringen Preises (niedriger als gesetzliche Zuzahlung) nur in Härtefällen verschrieben wurden. Weiterhin ist zu bedenken, dass die dem Projekt zu Grunde gelegte MPR-Kalkulation auf Durchschnittlichen Tagesdosen beruht. Hierbei ist es durchaus möglich, dass in Einzelfällen eine abweichende Dosis verordnet wurde. Diese Dosisabweichungen werden somit irrtümlich als „non-adhärente“ Medikamenteneinnahme kodiert. Weiterhin, können wir nicht abschätzen, inwieweit die Adhärenz durch arztseitiges Verhalten, also die Verordnung der relevanten Wirkstoffe, oder patientenseitiges Verhalten, also das Einlösen der erhaltenen Rezepte getrieben wird. Die Daten dokumentieren nur die tatsächlich eingelösten Rezepte, erlauben aber keinen Rückschluss, ob Rezepte ausgestellt, aber nicht eingelöst wurden.

Zudem konnte der Einfluss des Schweregrades von IHD bzw. COPD auf Adhärenzgrad und Medikationsprofil nicht explizit berücksichtigt werden. Insbesondere der negative Effekt von Roflumilast und Thrombozytenaggregationshemmern auf die Versorgungsrelevanten Outcomes scheint ein auf reverse causation basierendes Artefakt zu sein. Wir gehen davon aus, dass diese Wirkstoffe

nur Patienten in weiter fortgeschrittenem Stadium verschrieben werden, die ein ohnehin erhöhtes Risiko für negative Outcomes haben.

4.3 Implikationen für die Versorgungspraxis

Alles in allem sprechen unsere Analysen dafür, dass Patienten mit COPD und IHD vergleichbar gut mit indikationsspezifisch relevanten Medikamenten versorgt sind, wie Menschen mit Einzelerkrankung. Allerdings zeigt sich auch, dass sich die Medikamentenadhärenz gerade in der COPD-Therapie auf einem vergleichsweise geringen Niveau bewegt. In diesem Zusammenhang scheint ein stärkerer Fokus der behandelnden Ärzte auf eine systematischere COPD-Therapie wünschenswert – unabhängig davon, ob es sich um Patienten mit oder ohne kardiale Komorbidität handelt.

Weiterhin wurde deutlich, dass neben den (unbeeinflussbaren) Faktoren „weibliches Geschlecht“ und „geringere Komorbiditätslast“ eine längere DMP-Historie die Zugehörigkeit zu besseren Adhärenzgruppen begünstigt. Vor diesem Hintergrund sollte die Einschreibung in derartige Patientenmanagement Programme stringenter verfolgt werden.

5 Kongressbeiträge und geplante Publikationen

Maximilian Präger, Smith Agarwal, Andreas Simon, Jana Hapfelmeier, Larissa Schwarzkopf. Einfluss der Medikamentenadhärenz auf versorgungsrelevante Outcomes bei Patienten mit IHD und COPD. 13. Jahrestagung der DGepi, 26.-28. September 2018, Bremen, Deutschland

Maximilian Präger, Smith Agarwal, Andreas Simon, Jana Hapfelmeier, Larissa Schwarzkopf. Auswirkungen des Clusterings nach Medikationshistorie auf die Versorgungskosten bei Menschen mit COPD und IHD. 11. DGGÖ Jahrestagung, 18.-19. März 2019, Augsburg, Deutschland, Beitrag angenommen

Maximilian Präger, Smith Agarwal, Andreas Simon, Jana Hapfelmeier, Larissa Schwarzkopf. Der Einfluss von Medikamentenadhärenz auf versorgungsrelevante Outcomes bei Patienten mit IHD

und COPD. 60.Kongress der DGP, 13.-16. März 2019, München, Deutschland, Beitrag angenommen

Maximilian Präger, Smith Agarwal, Andreas Simon, Jana Hapfelmeier, Larissa Schwarzkopf „Are multi-morbid patients disadvantaged? Associations between hospitalizations and mortality with medication adherence in individuals with combines COPD and IHD” (Working title)

Maximilian Präger, Smith Agarwal, Andreas Simon, Jana Hapfelmeier, Larissa Schwarzkopf “Different approaches towards an operationalization of medication adherence – does choice of methods matter? (Working title)

Smith Agrawal, Muriel Keribin, Stefan Günemann, Larissa Schwarzkopf, Jana Hapfelmeier “Finding clusters of medication patterns: a new application for sequence mining (Working title);

6 Referenzen

1. Campo G, Pavasini R, Malagu M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015;29(2):147-57.
2. Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) COPD, Version 1.9., [Internet]. 2012. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdbdownloads/nvl/copd/archiv/ciod-vers1.9-lang.pdf>.
3. Nationale Versorgungs-Leitlinie (NVL) Chronische KHK, 4. Auflage [Internet]. 2016. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aulf-vers1-lang.pdf>.
4. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. beta-Adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *Drugs*. 2013;73(15):1653-63.
5. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Current drug targets*. 2013;14(2):158-76.
6. German Federal Insurance Office. The new risk structure equalisation. 2008. Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich.html>.

-
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien [22.01.2019]. Available from: <https://www.leitlinien.de/nvl/>.
 8. Rousseeuw PJ. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of computational and applied mathematics*. 1987;20:53-65.
 9. Nelder JA, Wedderburn RW. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)*. 1972;135(3):370-84.
 10. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S*. New York, NY: Springer New York; 2002.
 11. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-202.
 12. Hainmueller J. Entropy Balancing for Causal Effects: A Multivariate Reweighting Method to Produce Balanced Samples in Observational Studies. *Political Analysis*. 2017;20(1):25-46.
 13. Studer M. WeightedCluster Library Manual [23.01.2019]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/WeightedCluster/vignettes/WeightedCluster.pdf>.
 14. Lijffijt J, Kang B, Duivesteijn W, Puolamaki K, Oikarinen E, De Bie T, editors. Subjectively interesting subgroup discovery on real-valued targets. 2018 IEEE 34th International Conference on Data Engineering (ICDE); 2018: IEEE.
 15. Novak PK, Lavrač N, Webb GI. Supervised descriptive rule discovery: A unifying survey of contrast set, emerging pattern and subgroup mining. *Journal of Machine Learning Research*. 2009;10(Feb):377-403.
 16. Needleman SB, Wunsch CD. A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. *Journal of molecular biology*. 1970;48(3):443-53.
 17. Han J, Pei J, Kamber M. *Data mining: concepts and techniques*: Elsevier; 2011.

Appendix

A1. ATC-Codes der COPD- und IHD-relevanten Medikationen

Tabelle A1: Medikationen für IHD und COPD

Name der Medikation	ATC-Code
Ace-Hemmer	C09A*, C09B*
AT1-Rezeptorantagonisten	C09CA*, C09D*
Beta-Blocker	C07*
Nitrate	C019A*, C01DA*
Statine	C10*
Thrombocytenaggregationshemmer	B01A*
Bronchodilatoren	R03BB*, R03A*, R03DA04,R03DB04
Corticosteroide	R03BA*, H02*
Roflumilast	R03DX07

A2: Kaplan-Meier-Plots für Cluster und Krankheitsstrata

Cluster 2 hatte die schlechteste Überlebensprognose, gefolgt von Cluster 4, Cluster 3 und Cluster 1. Hierbei fiel besonders die zeitlich verschobene Überlebenskurve für Cluster 3 auf. Hinsichtlich des Steigungsgrades ähnelte sie stark der Überlebenskurve von Cluster 4, allerdings begann der Abfall der Kurve knapp 30 Monate später.

In Bezug auf die Krankheitsgruppen hatten Patienten mit COPD und IHD eine deutlich schlechteren Überlebensprognose als Patienten, die ausschließlich an COPD oder ausschließlich an IHD erkrankt waren.

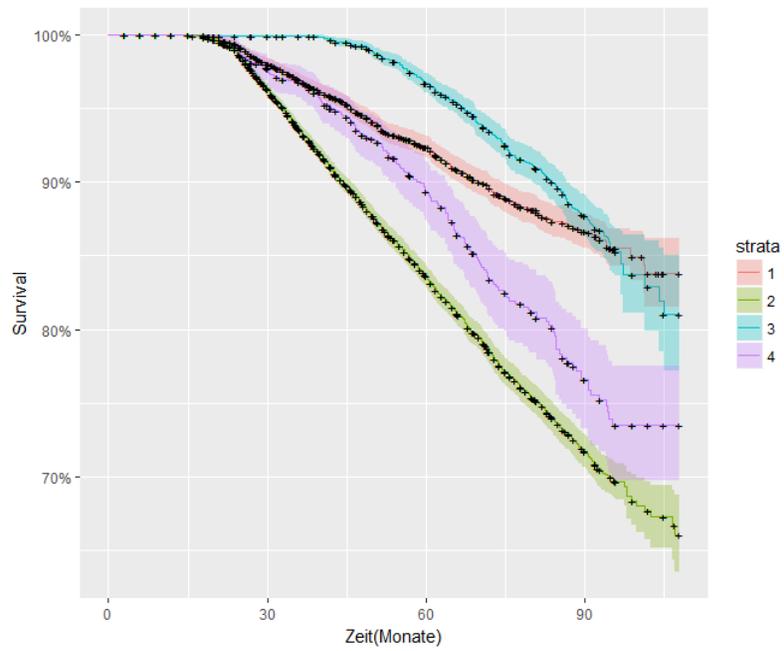


Abbildung A2.1: Kaplan-Meier-Plot der 4 Cluster

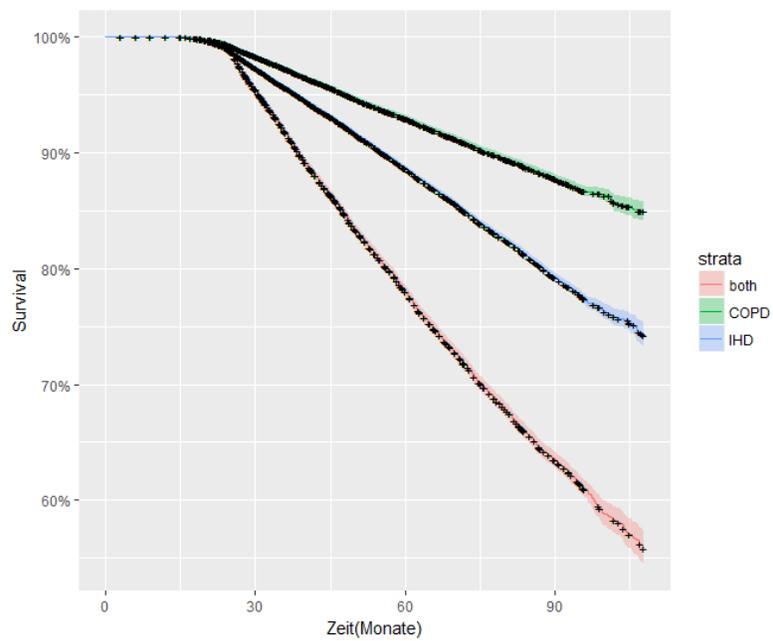


Abbildung A2.3: Kaplan-Meier der 3 Krankheitsstrata

A3. Adhärenz in den Clustern

Tabelle A3: Wirkstoffspezifische Adhärenz (MPR \geq 0,8) innerhalb der Cluster

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
ACE-Hemmer	20 (1,0)	2.582 (24,1)	697 (28,2)	320 (42,9)
AT1-Rezeptorantagonisten	245 (12,7)	1.384 (12,9)	182 (7,4)	0 (0)
Beta-Blocker	10 (0,5)	3.680 (34,4)	746 (30,2)	1 (0,1)
Nitrate	18 (0,9)	407 (3,8)	66 (2,7)	0 (0)
Statine	113 (5,9)	2.980 (27,8)	765 (31,0)	0 (0)
Thrombozytenaggregationsh.	101 (5,2)	2.440 (22,8)	628 (25,4)	1 (0,1)
Bronchodilatoren	1.263 (23,8)	1.235 (23,3)	176 (20,0)	3 (0,6)
Corticosteroide	373 (7,0)	353 (6,7)	33 (3,8)	11 (2,3)
Roflumilast	1 (<0,1)	2 (<0,1)	0 (0)	0 (0)

Aus Tabelle A3 wird ersichtlich, dass Cluster 2 und Cluster 3 die höchsten Adhärenzen aufwiesen. Cluster 1 hingegen zeigte lediglich für COPD-Medikationen hohe Adhärenzwerte, da auch der Anteil der COPD-Patienten in diesem Cluster höher ausfiel als in den anderen Clustern. Die niedrigsten Adhärenzen fanden sich mit Ausnahme der Adhärenzen für ACE-Hemmer in Cluster 4.

A4. Stratifizierte Analyse der MPR-Quintile in den Clustern auf Wirkstoffebene

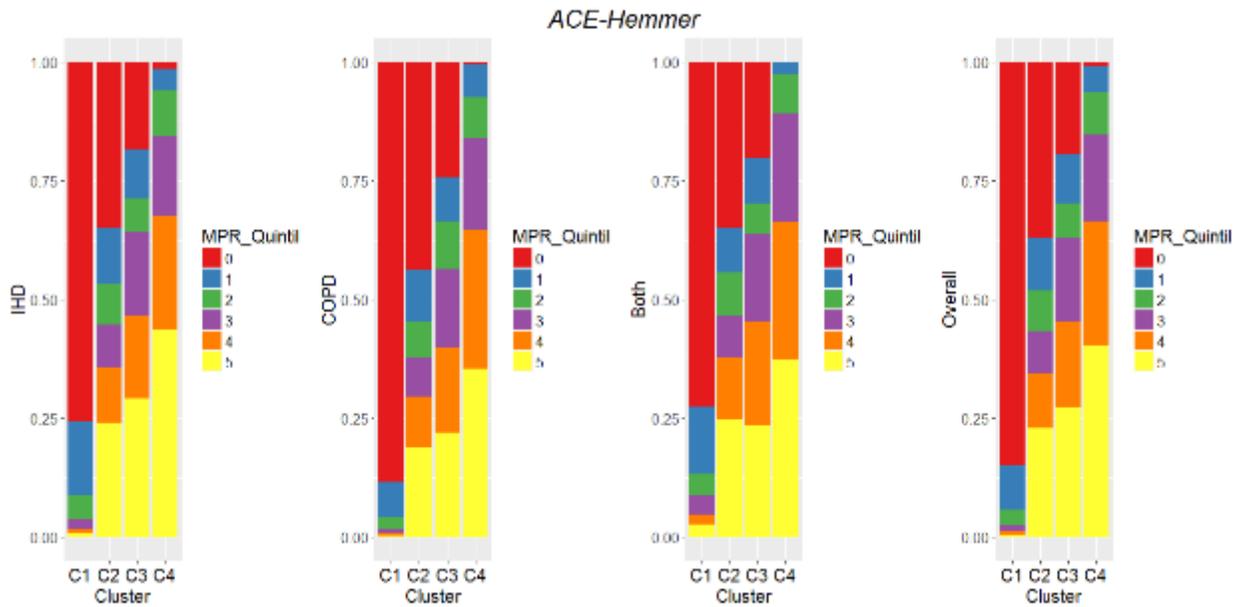


Abbildung A4.1: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, ACE-Hemmer

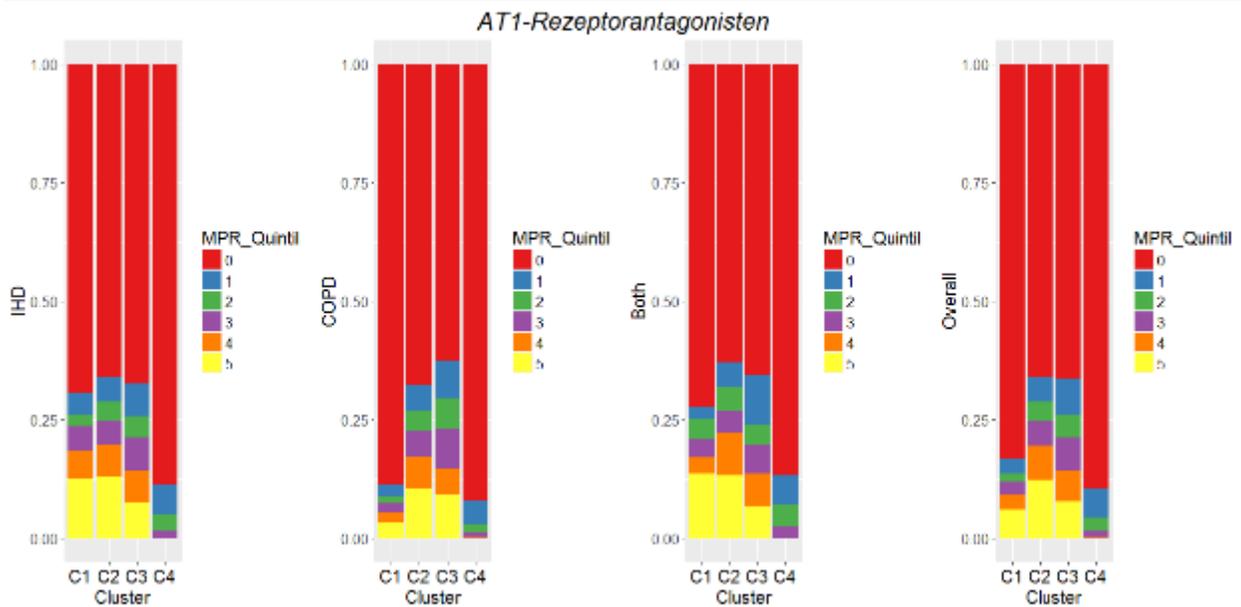


Abbildung A4.2: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, AT1-Rezeptorantagonisten

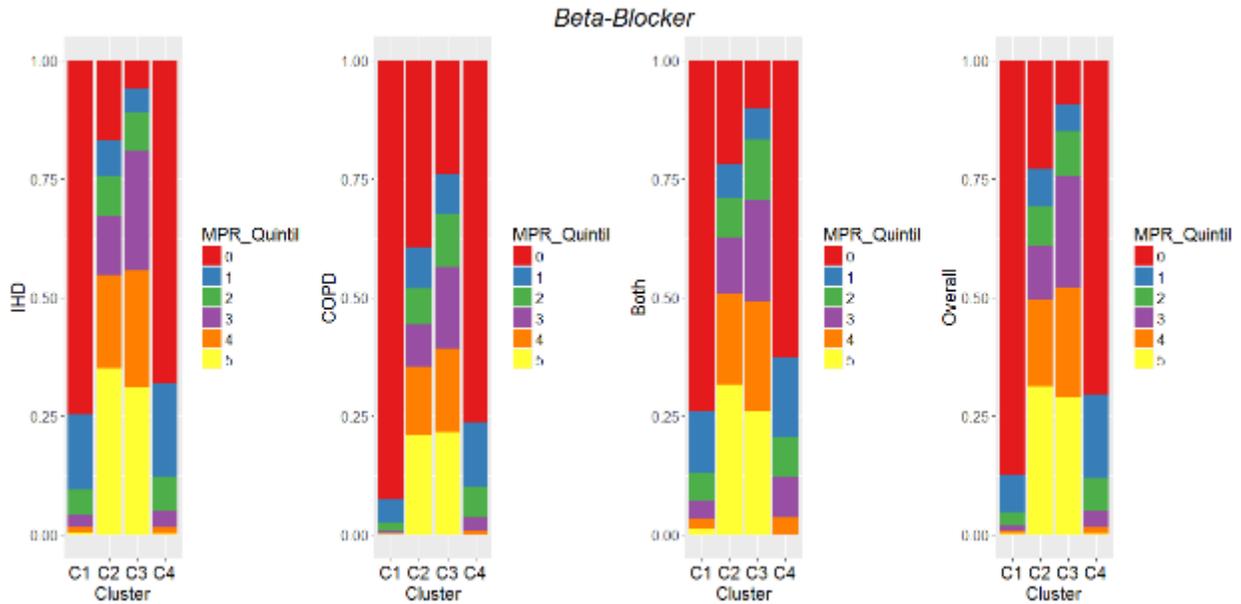


Abbildung A4.3: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Beta-Blocker

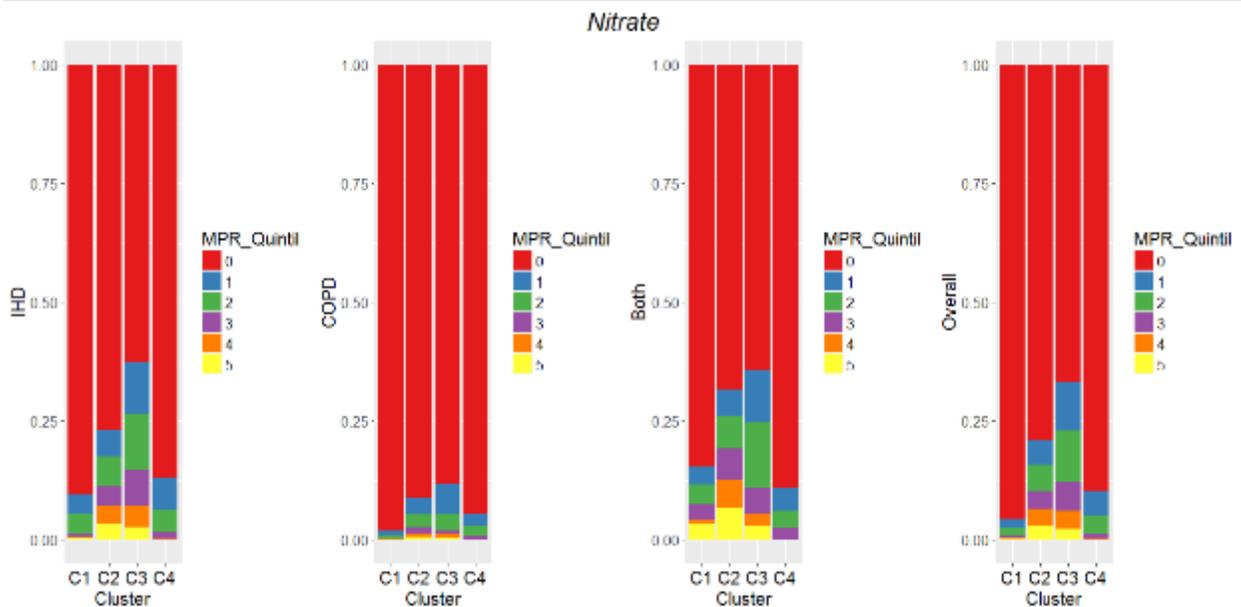


Abbildung A4.4: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Nitrate

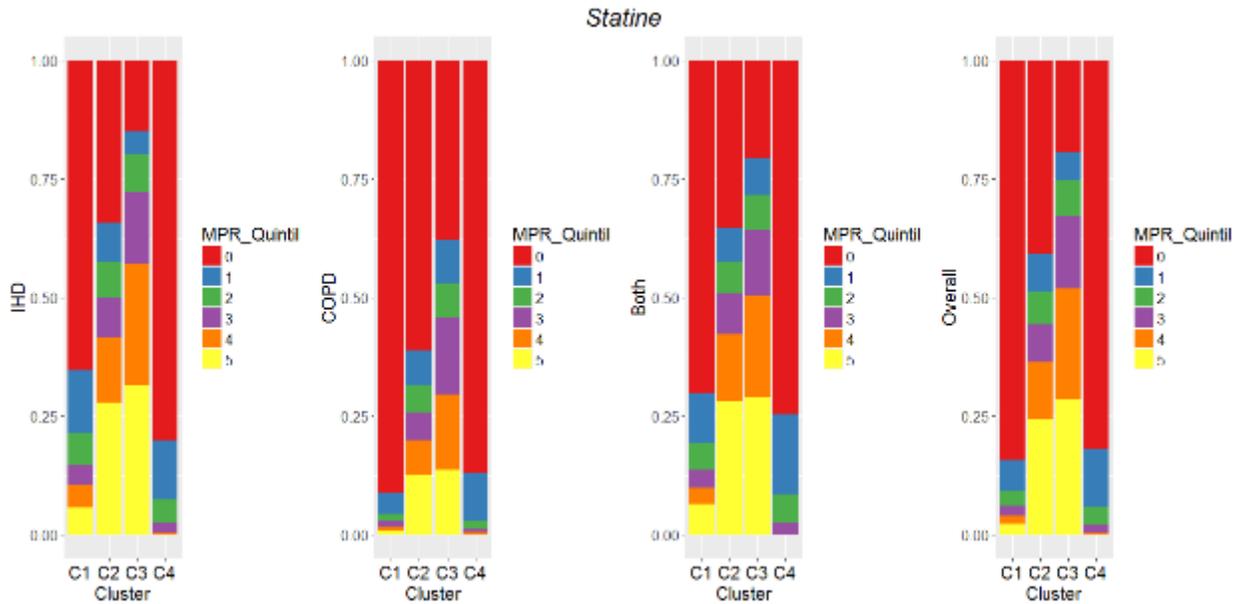


Abbildung A4.5: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Statine

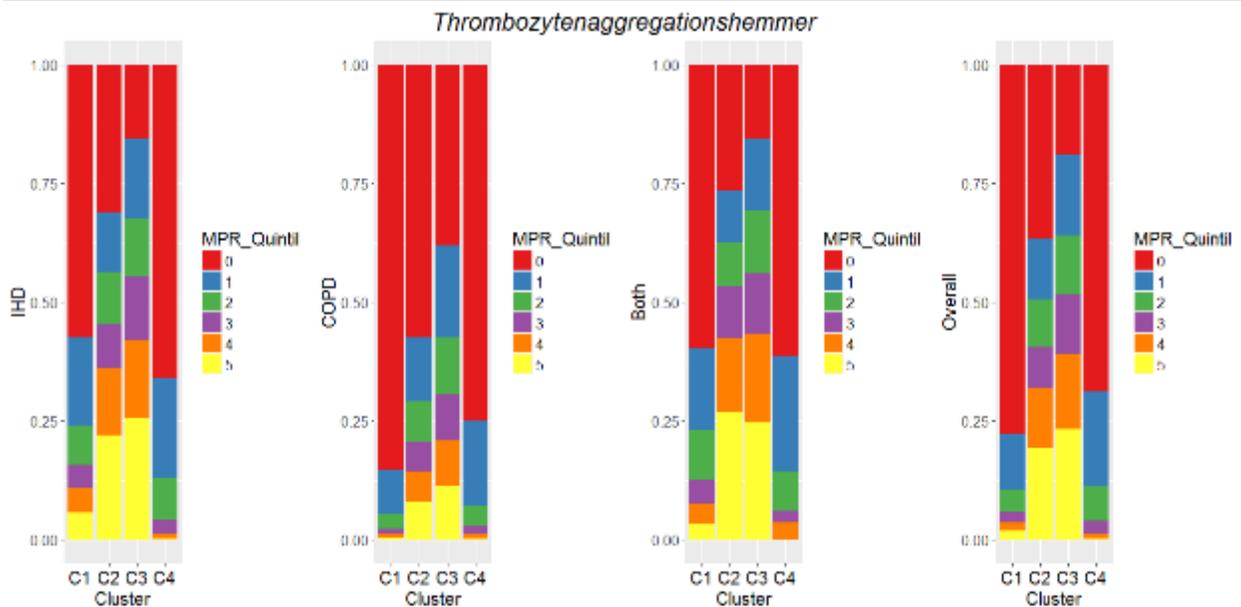


Abbildung A4.6: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Thrombozytenaggregationshemmer

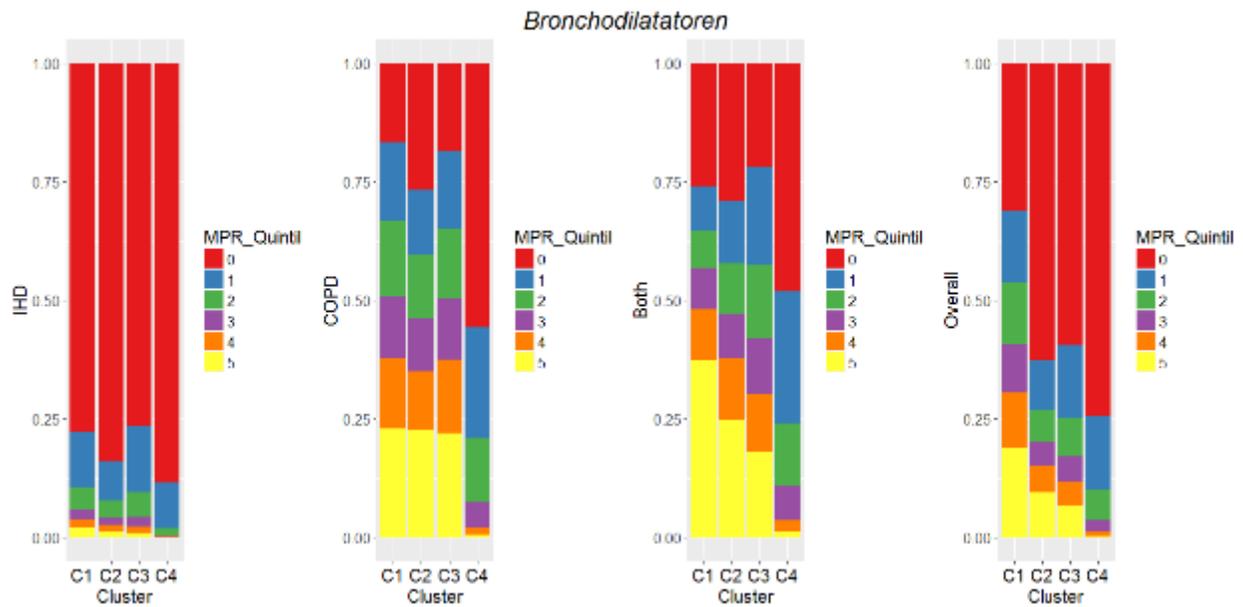


Abbildung A4.7: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Bronchodilatoren

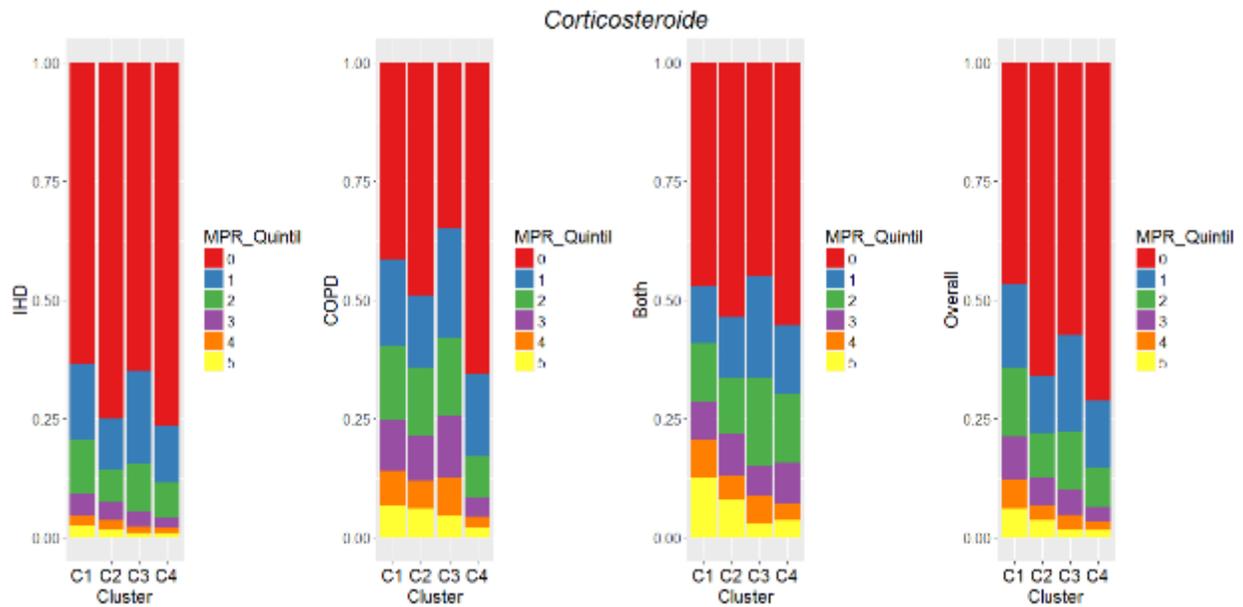


Abbildung A4.8: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Corticosteroide

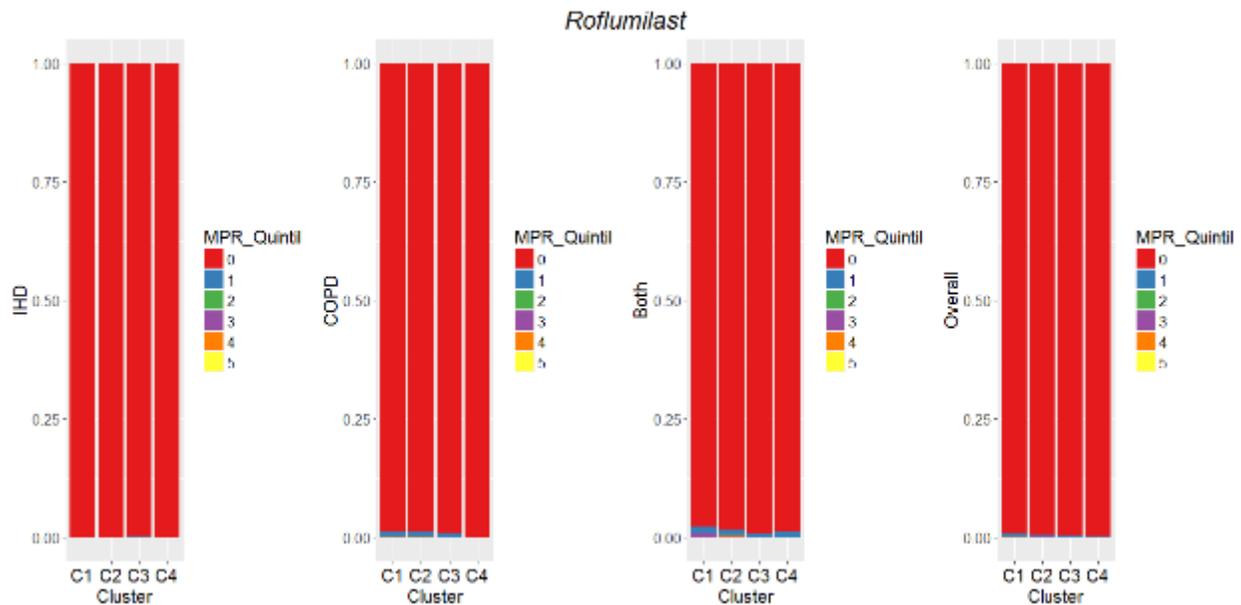


Abbildung A4.9: Verteilung der MPR-Quintile in den Clustern, Roflumilast

Abbildungen A4.1-A4.9 zeigen für jeden Wirkstoff die Anteile der Personen in einem Cluster, die einem bestimmten MPR-Quintil zuzuordnen waren. Es ist darauf zu achten, dass ein zusätzliches „nulltes Quintil“ erstellt wurde, welches den Anteil der Personen ohne entsprechende Verordnung. Die eigentlichen Quintile wurden unter Ausschluss der Nullwerte gebildet.

Aus den Abbildungen A4.1-A4.9 wird ersichtlich, dass Cluster 4 mit Ausnahme von ACE-Hemmern einen hohen Anteil von Nullwerten aufwies, was mit der niedrigen durchschnittlichen Adhärenz korrespondiert (siehe Tabelle A3). Es fällt außerdem auf, dass Personen mit IHD in Cluster 1, welches vorwiegend aus COPD-Patienten bestand, einen höheren Anteil von Nullwerten bei IHD-relevanten Medikamenten aufwiesen als IHD-Patienten in Cluster 2 und Cluster 3.

Außerdem wurde ein erheblicher Unterschied bezüglich Personen mit der höchsten Adhärenz deutlich, sofern Cluster 2 und Cluster 3 hinsichtlich Beta-Blockern, Statinen und Thrombozytenaggregationshemmern mit den übrigen Clustern verglichen wurden.

A5. Adhärenze in den Quintilen des QI-Scores, stratifiziert nach Medikation

Tabelle A5: Adhärenz in den Quintilen des QI-Scores, absolute Anzahl (%)

	Quintil1 (hohe Adhärenz)	Quintil2	Quintil3	Quintil4	Quintil5 (Niedrige Adhärenz)
ACE-Hemmer	8.451 (38,6)	6.686 (30,5)	4.906 (22,4)	3.197 (14,6)	863 (3,9)
AT1-Rezeptorantagonisten	3.722 (17,0)	3.177 (14,5)	2.727 (12,5)	1.886 (8,6)	561 (2,6)
Beta-Blocker	11.717 (53,5)	8.628 (39,4)	5.944 (27,1)	2.774 (12,7)	609 (2,8)
Nitrate	1.817 (8,3)	735 (3,4)	477 (2,2)	268 (1,2)	76 (0,3)
Statine	12.532 (57,2)	7.686 (35,1)	3.789 (17,3)	1.456 (6,6)	298 (1,4)
Thrombozytenaggregationsh.	10.532 (48,1)	5798 (26,5)	3.037 (13,9)	1.374 (6,3)	287 (1,3)
Bronchodilatoren	8.764 (51,5)	7.073 (41,5)	883 (5,2)	746 (4,4)	433 (2,5)
Corticosteroide	3.661 (21,5)	924 (5,4)	247 (1,5)	194 (1,2)	90 (0,5)
Roflumilast	21 (0,1)	7 (<0,1)	0 (0)	4 (<0,1)	0 (0)

In der Tabelle A5 wurden IHD-Patienten und Patienten mit IHD und COPD für die IHD-relevanten Medikamente zugrunde gelegt, COPD-Patienten und Personen mit COPD und IHD für COPD-relevanten Medikamente. Der Anteil wirksstoffspezifisch adhärenter Personen nahm mit sinkendem QI-Quintil ab. Da der QI-Score auf eine Gesamtadhärenz auf Ebene der Krankheitsstrata abbildet, impliziert dies, dass zwischen den krankheitsspezifischen Medikationen keine Substitutionseffekte auftraten.

Darüber hinaus wiesen bei IHD-relevanten Medikamenten Beta-Blocker und Statine den höchsten Adhärenzgrad auf, bei den COPD-relevanten Medikamenten traf dies auf Bronchodilatoren zu.

A6. Ergänzende Analysen zu den QI-Quintilen und Clustern

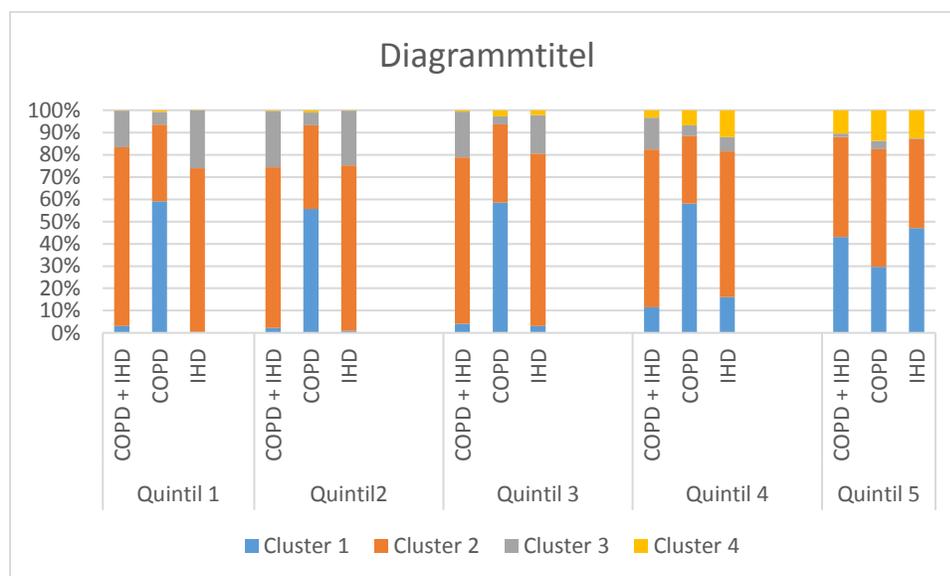


Abbildung A6: Verteilung der QI-Score-Quintile in den Clustern stratifiziert nach Erkrankung

Tabelle A6: Verteilung der QI-Score-Quintile in den Clustern, stratifiziert nach Erkrankung

Quintil	Cluster 1			Cluster 2			Cluster 3			Cluster 4		
	Both	COPD	IHD	both	COPD	IHD	both	COPD	IHD	both	COPD	IHD
Q1	17	1.216	11	454	710	1.972	93	116	699	1	16	1
Q2	13	1.116	26	418	753	2.066	146	115	684	2	22	6
Q3	22	1.136	84	406	681	2.112	112	70	472	3	53	58
Q4	65	1.114	433	398	581	1.769	80	93	170	19	129	327
Q5	237	365	1.017	247	651	863	8	47	7	58	169	271

Abbildung A6 veranschaulicht wie sich die QI-Quintil auf die einzelnen Cluster verteilen, wobei jeweiligen Krankheitsstrata mitberücksichtigt wurden. Es wurde deutlich, dass sich die meisten Personen der Gruppe mit COPD und IHD sowie mit IHD in Cluster 2 befanden, für COPD-Patienten war Cluster 1 von Bedeutung. Das niedrige Adhärenzniveau von Cluster 4 ist ebenfalls zu erkennen, da vermehrt Personen im vierten und fünften (niedrigste Adhärenz) zu finden sind

A7. Analyse der in die Leistungsbereiche stratifizierten Kosten, Ergebnisse mit Konvergenz der zugrundeliegenden Modelle

Tabelle A7.1: Kovariablenadjustierte mittlere Arzneimittelkosten

	Mittelwert	SE	Untere CI-Grenze	Obere CI-Grenze
Mann	1.056,88	0,03	1.003,79	1.112,78
Frau	1.361,00	0,03	1.290,35	1.435,52
COPD und IHD	1.023,52	0,06	910,74	1.150,27
COPD	1.209,84	0,04	1.126,74	1.299,08
IHD	1.226,38	0,03	1.156,46	1.300,54

SE = Standardfehler, CI = 95% Konfidenzintervall

Tabelle A7.2: Kovariablenadjustierte mittlere Kosten für ambulant ärztliche Behandlung

	Mittelwert	SE	Untere CI-Grenze	Obere CI-Grenze
Mann	888,49	<0,01	882,27	894,75
Frau	868,99	<0,01	862,70	875,32
COPD und IHD	832,72	0,01	819,59	846,07
COPD	858,21	<0,01	849,94	866,57
IHD	904,53	<0,01	897,33	911,79

SE = Standardfehler, CI = 95% Konfidenzintervall

Die Tabellen A7.1 und A7.2 zeigen die Ergebnisse der konvergierten Teilkosten-Modelle. Bei den Arzneimittelkosten ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Krankheitsstrata, wohl aber verursachten Frauen höhere Ausgaben als Männer. Bei den Kosten für die ambulant ärztliche Versorgung verursachten demgegenüber Männer höhere Ausgaben. Zudem waren Patienten mit COPD und IHD weniger kostenintensiv als Patienten mit COPD und diese wiederum weniger kostenintensiv als Personen mit IHD.

A8. Untersuchung der indikationsspezifischen Krankenhausliegedauer

Tabelle A8.1: IHD-bedingte Krankenhausliegedauer adjustiert auf sämtliche Medikationen

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)		
(Intercept)	3,09	0,06	***	AT1	0,68	0,03	***
Alter	1,01	<0,01	***	Beta	1,11	0,02	***
Geschlecht (♀)	1,08	0,01	***	Nitrate	1,35	0,03	***
CCI	1,03	<0,01	***	Statine	0,60	0,02	***
IHD	0,97	0,02		Thrombo	1,11	0,02	***
Anzahl Medikamente	1,03	<0,01	***	Broncho	0,65	0,03	***
DMP-Dauer	0,99	0,02		Cortico	1,80	0,04	***
ACE	0,83	0,02	***	Rofl	0,01	0,36	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, f = weiblich, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A8.2: COPD-bedingte Krankenhausliegedauer adjustiert auf sämtliche Medikationen

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)		
(Intercept)	7,62	0,06	***	AT1	0,66	0,03	***
Alter	1,00	<0,01	***	Beta	1,75	0,02	***
Geschlecht (♀)	1,10	0,01	***	Nitrate	1,24	0,04	***
CCI	0,99	<0,01		Statine	0,73	0,02	***
COPD	1,07	0,02	***	Thrombo	1,19	0,02	***
Anzahl Medikamente	1,02	<0,01	***	Broncho	1,81	0,03	***
DMP-Dauer	0,86	0,02	***	Cortico	1,22	0,02	***
ACE	0,97	0,02		Rofl	1,48	0,05	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A8.3: IHD-bedingte Krankenhausliegedauer adjustiert auf die IHD-relevanten Medikationen

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	
(Intercept)	2,82	0,06	***	ACE	0,81	0,02 ***
Alter	1,01	<0,01	***	AT1	0,73	0,03 ***
Geschlecht (♀)	1,07	0,02	***	Beta	1,10	0,02 ***
CCI	1,03	<0,01	***	Nitrate	1,41	0,03 ***
IHD	1,06	0,02	***	Statine	0,64	0,02 ***
Anzahl Medikamente	1,03	<0,01	***	Thrombo	1,06	0,02 **
DMP-Dauer	1,02	0,02				

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A8.4: COPD-bedingte Krankenhausliegedauer adjustiert auf die COPD-relevanten Medikationen

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	
(Intercept)	7,85	0,06	***	Anzahl Medikament.	1,02	<0,01 ***
Alter	1,00	<0,01	***	DMP-Dauer	0,86	0,02 ***
Geschlecht (♀)	1,16	0,01	***	Broncho	1,75	0,03 ***
CCI	1,02	<0,01	***	Cortico	1,11	0,02 ***
COPD	1,00	0,02		Rofl	1,44	0,05 ***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Im Falle der IHD-bedingten Krankenhausliegedauern hatte die Populationsvariable keinen signifikanten Einfluss, sofern auf sämtliche Medikationen adjustiert wurde. Bei den COPD-bedingten Hospitalisierungstagen galt dies für den Fall der Adjustierung auf COPD-relevante Medikationen.

A9. Tabellarisches Material zu den ergänzenden Analysen

Tabelle A9.1: Gesamtversorgungskosten Männer

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	Exp(β)	
(Intercept)	854,97	0,04	***	AT1	0,80	0,02	***
Alter	1,01	<0,01	***	Beta	0,90	0,02	***
CCI	1,08	0,01	***	Nitrates	0,79	0,04	***
COPD	1,02	0,03		Statins	0,82	0,02	***
IHD	1,02	0,02		Thrombo	1,12	0,03	***
Anzahl Medikamente	1,11	<0,01	***	Broncho	1,06	0,03	*
DMP-Dauer	1,00	0,02		Cortico	0,98	0,03	
ACE	0,90	0,02	***	Rofl	3,89	0,28	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A9.2: Gesamtversorgungskosten Frauen

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	Exp(β)	
(Intercept)	879,97	0,06	***	AT1	0,82	0,04	***
Alter	1,02	<0,01	***	Beta	0,91	0,04	*
CCI	1,09	0,01	***	Nitrates	0,81	0,06	***
COPD	0,95	0,04		Statins	0,83	0,04	***
IHD	1,03	0,04		Thrombo	0,99	0,04	
Anzahl Medikamentent	1,12	<0,01	***	Broncho	1,05	0,04	
DMP-Dauer	0,99	0,03		Cortico	0,96	0,05	
ACE	0,86	0,04	***	Rofl	3,30	0,40	**

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A9.3: Krakenhausliegedauer Männer

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	Exp(β)	
(Intercept)	0,40	0,01	***	AT1	0,77	0,01	***
Alter	1,03	<0,01	***	Beta	0,83	<0,01	***
CCI	1,08	<0,01	***	Nitrates	0,82	0,01	***
COPD	0,76	0,01	***	Statins	0,69	0,01	***
IHD	0,86	0,01	***	Thrombo	1,14	0,01	***
Anzahl Medikamente	1,11	<0,01	***	Broncho	1,01	0,01	
DMP-Dauer	0,99	<0,01	*	Cortico	0,87	0,01	***
ACE	0,96	0,01	***	Rofl	2,94	0,07	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A9.4: Krankenhausliegedauer Frauen

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	Exp(β)	
(Intercept)	0,38	0,01	***	AT1	0,70	0,01	***
Alter	1,03	<0,01	***	Beta	0,97	0,01	***
CCI	1,13	<0,01	***	Nitrates	0,73	0,01	***
COPD	0,67	0,01	***	Statins	0,60	0,01	***
IHD	0,72	0,01	***	Thrombo	1,09	0,01	***
Anzahl Medikamente	1,11	<0,01	***	Broncho	1,04	0,01	***
DMP-Dauer	0,96	<0,01	***	Cortico	0,79	0,01	***
ACE	0,78	0,01	***	Rofl	1,38	0,07	***

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A9.5: Mortalität Männer

	HR	SE(β)		HR	SE(β)		
Alter	1,09	<0,01	***	AT1	0,18	0,04	***
CCI	1,36	<0,01	***	Beta	0,44	0,03	***
COPD	0,57	0,03	***	Nitrate	0,77	0,04	***
IHD	0,67	0,02	***	Statine	0,51	0,03	***
Anzahl Medikamente.	1,02	<0,01	***	Thrombo	0,95	0,03	.
DMP-Dauer	0,84	0,02	***	Broncho	0,55	0,03	***
ACE	0,30	0,03	***	Cortico	1,06	0,03	.
				Rofl	1,55	0,25	.

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler, HR = Hazard Ratio

Tabelle A9.6: Geschlechteranalyse der Mortalität, Frauen

	HR	SE(β)		HR	SE(β)		
Alter	1,07	<0,01	***	AT1	0,20	0,05	***
CCI	1,31	<0,01	***	Beta	0,48	0,03	***
COPD	0,48	0,03	***	Nitrate	0,88	0,04	**
IHD	0,54	0,02	***	Statine	0,43	0,03	***
Anzahl Medikamente.	1,04	<0,01	***	Thrombo	0,84	0,03	***
DMP-Dauer	0,91	0,02	***	Broncho	0,50	0,03	***
ACE	0,30	0,03	***	Cortico	1,03	0,04	
				Rofl	1,64	0,18	**

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler, HR = Hazard Ratio

Bei den nach Geschlecht stratifizierten Kostenanalysen traten ähnliche Schätzer bei Männern und Frauen auf. Allerdings gab es einen starken Signifikanzunterschied bei der MPR der Thrombozytenaggregationshemmer. Dieser Effekt war bei Männern signifikant positiv, bei Frauen insignifikant.

Bei den Krankenhausliegedauern waren geschlechtsspezifische Effekte den geschlechterübergreifenden Effekten ähnlich (3.5.2), Bronchodilatoren jedoch nur bei Frauen negativ und signifikant. Effektschätzer waren zudem bei Frauen tendenziell kleiner, was einen stärker protektiven Effekt durch Adhärenz vor einer hohen Zahl an Hospitalisierungstagen bedeutete.

Der Mortalitätseffekt der einzelnen Wirkstoffe war bei Männern und Frauen in Bezug auf die jeweilige Richtung konsistent.

Tabelle A9.7: Entropy Balancing für die Gesamtversorgungskosten

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	Exp(β)	
(Intercept)	2.058,74	0,03	***	AT1	0,83	0,01	***
Alter	1,00	<0,01	***	Beta	0,90	0,01	***
Geschlecht (♀)	1,21	0,01	***	Nitrate	0,88	0,02	***
CCI	1,08	<0,01	***	Statine	0,84	0,01	***
COPD	1,02	0,01		Thrombo	1,09	0,01	***
IHD	1,00	0,01		Broncho	1,05	0,01	**
Anzahl Medikamente.	1,09	<0,01	***	Cortico	0,98	0,02	
DMP-Dauer	0,99	0,01		Rofl	2,53	0,13	***
ACE	0,91	0,01	***				

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * <0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Tabelle A9.8: Entropy Balancing für die Krankenhausliegedauer

	Exp(β)	SE(β)		Exp(β)	SE(β)	Exp(β)	
(Intercept)	0,83	0,08	*	AT1	0,73	0,04	***
Alter	1,02	<0,01	***	Beta	0,93	0,04	*
Geschlecht (♀)	1,12	0,02	***	Nitrate	0,88	0,05	*
CCI	1,09	0,01	***	Statine	0,71	0,04	***
COPD	0,86	0,03	***	Thrombo	1,09	0,04	*
IHD	0,84	0,03	***	Broncho	1,02	0,04	
Anzahl Medikamente	1,09	<0,01	***	Cortico	0,96	0,05	
DMP-Dauer	0,99	0,03		Rofl	1,62	0,40	
ACE	0,91	0,04	*				

Signifikanzgrenzen: *** < 0.001; ** < 0.01; * < 0.05

ACE = ACE-Hemmer, AT1 = AT1-Rezeptorantagonisten, Broncho = Bronchodilatoren, CCI = Charlson Komorbiditätsindex, Cortico = Corticosteroide, DMP = Disease Management Programm, Exp = Exponentialfunktion, Rofl = Roflumilast, Thrombo = Thrombozytenaggregationshemmer, SE = Standardfehler

Im Rahmen des Entropy Balancings wurden die Effekte der Hauptanalyse überwiegend bestätigt. Bei der Kostenanalyse waren alle Variablen außer der Population, der Teilnahme am DMP-Programm, sowie der Corticosteroide hochsignifikant. In der Analyse der Krankenhausliegedauer waren die DMP-Variable, sowie die COPD-MPRs nicht signifikant.