



Versorgungsepidemiologische Analysen kardiovaskulärer Erkrankungen auf

Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen

Dissertation

Zur Erlangung des akademisches Grades

Doktor Public Health (Dr. PH)

an der Universität Bremen

vorgelegt von

Christoph Ohlmeier, M.A. Public Health

Bremen, Mai 2015

Erstgutachter: Prof. Dr. PH Falk Hoffmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Hajo Zeeb

Datum des Kolloquiums: 11. September 2015

Danksagung

In den letzten drei Jahren habe ich während der Erstellung meiner Dissertation von vielen Seiten in diversen Bereichen Unterstützung erfahren, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Zu besonderem Dank bin ich Frau Prof. Dr. Edeltraut Garbe verpflichtet. Als Betreuerin bestärkte und unterstützte Sie mich in meiner Arbeit und trug auf vielfältige Art und Weise ganz entscheidend zu meiner wissenschaftlichen Entwicklung bei.

Ebenso geht mein Dank an Herrn Prof. Dr. Falk Hoffmann sowie an Herrn Prof. Dr. Hajo Zeeb, die die Begutachtung meiner Arbeit übernahmen. Darüber hinaus möchte ich mich bei beiden für den äußerst angenehmen und unkomplizierten wissenschaftlichen Austausch in den letzten Jahren bedanken.

Danken möchte ich ebenfalls dem Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS. In wunderbaren Räumlichkeiten durfte ich meine Arbeiten auf Basis einer sehr spannenden Datenquelle durchführen.

Bei meinen Kolleginnen und Kollegen am BIPS bedanke ich mich für eine tolle gemeinsame Projektarbeit, fruchtbare Kaffeepausen und inspirierende Spaziergänge zur Mensa.

Meine wunderbare Familie, meine WG sowie viele weitere Freundinnen und Freunde haben stets ein soziales Umfeld kreiert, in dem ich mich unheimlich wohlfühlen konnte. Hierbei möchte ich dich, liebe Stefanie Helmer, ganz besonders hervorheben. Ich danke Euch allen.

Bremen, 28. Mai 2015

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	i
Inhaltsverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Zusammenfassung	ix
Abstract	x
Vorbemerkung	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Versorgungsforschung.....	1
1.1.1 Definition, Ziele und Aufgaben der Versorgungsforschung	1
1.1.2 Methoden der Versorgungsforschung	3
1.1.3 Versorgungsforschung in Deutschland.....	4
1.2 Public Health-Last kardiovaskulärer Erkrankungen.....	4
1.2.1 Koronare Herzkrankheit / Akuter Myokardinfarkt	5
1.2.2 Herzinsuffizienz	6
1.2.3 Vorhofflimmern	7
1.2.4 Zukünftige Entwicklungen von Morbiditätslast und Versorgungsbedarf.....	8
1.3 Datenquellen für die Versorgungsforschung zu kardiovaskulären Erkrankungen.....	11
1.3.1 Primärdatenerhebungen und Registerdaten	11
1.3.2 GKV-Routinedaten.....	11
1.4 Ziele der Arbeit.....	17
2 Kurzdarstellung der Ergebnisse der Einzelarbeiten	18
2.1 German Pharmacoepidemiological Research Database	18
2.2 Validierung mortalitätsassoziierter Informationen in GKV-Routinedaten.....	18
2.2.1 Vergleich von Mortalitätsindikatoren mit einer externen Datenquelle.....	18
2.2.2 Personenindividuelles Record Linkage mit dem Goldstandard.....	19
2.3 Evaluation von Methoden zur Verknüpfung von GKV-Routinedaten mit Daten eines Krankenhausinformationssystems	19

2.4	Inzidenz, Prävalenz und antithrombotische Versorgung von VHF in Deutschland	20
2.5	Inzidenz, Prävalenz und Mortalität von Herzinsuffizienz in Deutschland	20
2.6	Häufigkeit von Herzkatheteruntersuchungen im ambulanten und stationären Bereich in Deutschland	20
2.7	Häufigkeit und Persistenz der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach stationärer Herzkatheteruntersuchung	20
2.8	Evaluation der intersektoralen Versorgungsqualität bei elektiven Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland	21
3	Methodologische Herausforderungen in versorgungsepidemiologischen Analysen zu kardiovaskulären Erkrankungen auf Basis von GKV-Routinedaten	22
3.1	Deskriptive Versorgungsforschung	22
3.1.1	Ermittlung der Krankheitslast	22
3.1.1.1	Identifikation des Zählers	22
3.1.1.2	Identifikation des Nenners	25
3.1.2	Deskription der Versorgung	27
3.1.2.1	Operationalisierung von Versorgungsleistungen	28
3.1.2.2	Analyse der Arzneimittelversorgung	29
3.1.3	Berücksichtigung sozialstatusspezifischer Merkmale in der deskriptiven Versorgungsforschung	31
3.2	Analytische Versorgungsforschung	34
3.2.1	Propensity Score Methoden	35
3.3	Validierung von GKV-Routinedaten	39
3.3.1	Plausibilisierung	40
3.3.2	Interne Validierung	40
3.3.3	Externe Validierung	42
3.4	Linkage von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen	44
3.4.1	Deterministisches Record Linkage	44
3.4.2	Probabilistisches Record Linkage	46
4	Ausblick	48
4.1	Informationssystem Versorgungsdaten des DIMDI	48

4.2	Nationale Kohorte	49
4.3	GKV-Routinedaten in der gesetzlichen Qualitätssicherung	49
4.4	EU-Datenschutzverordnung	50
5	Schlussfolgerung	52
	Literatur	54
A.	Erklärung	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Throughput-Modell modifiziert nach Pfaff (1).....	2
Abbildung 2: Interne Konsistenzprüfung anhand des zeitlichen Trends von Hospitalisierungsraten.	
Abbildung entnommen aus Hoffmann et al. (97)	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Exemplarische Gewichtung der Studienpopulation anhand des Marktanteils der AOK in der Gesamtbevölkerung	33
--	----

Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BIPS	Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BreMI	Bremer Mortalitätsindex
DAK	DAK-Gesundheit
DALYs	Disability-adjusted life years / Behinderungsbereinigtes Lebensjahr
DaTraV	Datentransparenzverordnung
DDD	Defined Daily Dose / Definierte Tagesdosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups / Diagnosebezogene Fallgruppen
DTAH	Duale Thrombozytenaggregationstherapie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV-Routinedaten	Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen
GMG	Gesundheitsmodernisierungsgesetz
hd-PS	High dimensional Propensity Score
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIS	Krankenhausinformationssystem
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MPR	Medication Possession Ratio
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OTC	Over-the-counter
PCI	Perkutanen transluminale Koronarangiographie
PDC	Proportion of Days Covered
PKV	Private Krankenversicherung
PS	Propensity Score
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial

SES	Sozioökonomischer Status / Socioeconomic status
SGB	Sozialgesetzbuch
SHIP	Study of Health in Pomerania
TK	Techniker Krankenkasse
VHF	Vorhofflimmern

Zusammenfassung

Routinedaten der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Routinedaten) werden im Rahmen der Versorgungsforschung zunehmend als Datenquelle genutzt. Ihre Größe, der longitudinale Charakter der Daten, die größtenteils unselektierten Populationen sowie die Möglichkeit die Routineversorgung abzubilden, lassen die Daten zu einer attraktiven Datengrundlage für die Versorgungsforschung werden. Da die Daten im Abrechnungsprozess entstehen, sind sie hinsichtlich des Detailgrads der Informationen sowie der Informationsbreite jedoch begrenzt. Zudem ist die Validität der enthaltenen Informationen für Forschungszwecke größtenteils unklar. Es war das Ziel dieser Arbeit, die hieraus entstehenden Herausforderungen für die Versorgungsforschung zu diskutieren und darüber hinaus Ansätze zu skizzieren, die zur Begegnung der einzelnen Limitationen genutzt werden können.

Eine der größten Herausforderungen hinsichtlich der Nutzung von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung stellt die Tatsache dar, dass sie größtenteils keine Informationen zum Schweregrad der Erkrankung enthalten, der in Fragestellungen der analytischen Versorgungsforschung einen Confounder darstellen kann. Vor diesem Hintergrund werden in der Arbeit verschiedene Propensity Score Methoden hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile in der Confounderkontrolle diskutiert.

Eine weitere Herausforderung ergibt sich daraus, dass Studien häufig nur auf Daten einer einzelnen Krankenkasse bzw. wenigen Krankenkassen beruhen. Da sich Versicherte der einzelnen Krankenkassen hinsichtlich ihrer soziodemographischen Charakteristika unterscheiden und diese wiederum das Erkrankungsrisiko oder die Wahrscheinlichkeit für den Erhalt einer Versorgungsleistung beeinflussen können, kann die externe Validität von Ergebnissen entsprechender Studien eingeschränkt sein. In dieser Arbeit werden diesbezüglich Ansätze aus dem Bereich der Gewichtung erläutert, die kassen-spezifische Unterschiede stärker berücksichtigen.

Um GKV-Routinedaten anhand eines externen Goldstandards zu validieren oder GKV-Routinedaten aufgrund des begrenzten Datenumfangs mit externen Daten anzureichern, ist die personenbezogene Verknüpfung mit einer anderen Datenquelle notwendig. Diese kann jedoch häufig nicht realisiert werden, da aufgrund der Verarbeitung personenbezogener Informationen äußerst hohen datenschutzrechtlichen Anforderungen genügt werden muss. In dieser Arbeit werden Methoden diskutiert, die eine Verknüpfung einzelner Datenquellen erlaubt ohne dabei auf personenidentifizierende zurückgreifen zu müssen.

Abschließend wird in der Arbeit auf zukünftige Entwicklungen hinsichtlich der Verfügbarkeit von GKV-Routinedaten für Forschungszwecke eingegangen.

Abstract

Routine data of statutory health insurance providers (SHI) are increasingly used in health services research. The size, the longitudinal character of the data, the largely unselected populations as well as the possibility to evaluate routine care render SHI routine data an attractive data source for health services research. Since the data is generated for reimbursement processes, SHI routine data is limited with regard to the range and depth of information. Furthermore, the validity of the data for research purposes often is unclear. The aim of this thesis is to discuss the methodological challenges regarding the use of SHI routine data in health services research arising from the limitations inherent in the data and to further outline approaches to overcome these limitations.

One of the biggest challenges regarding the use of SHI routine data in health services research is the fact that information on disease severity which may represent a confounder in analytical health services research is largely lacking. In this context, advantages and disadvantages of different propensity score methods regarding their potential for confounder control are discussed in the thesis.

A further challenge is related to the fact that studies are often based on data from a single or few SHIs. Since insurants covered by the various SHIs differ with regard to sociodemographic characteristics which, in turn, can be related to the morbidity risk or the probability of receiving certain health services, the external validity of study results might be limited. Concerning this matter, weighting approaches to account for these differences are discussed.

To evaluate the validity of SHI routine data with an external gold standard or to enrich SHI routine data with external data due to the limited range of information, a patient-individual record linkage with another data source is required. However, such a record linkage often cannot be realized, since processing person-identifying information requires meeting very high standards of data protection. In this thesis, methods allowing a record linkage of SHI routine data with another data source based on person-identifying information are discussed.

Finally, there is an outlook regarding the availability of SHI routine data for research purposes.

Vorbemerkung

Die vorliegende Dissertation ist als kumulative Dissertation angefertigt worden und enthält demnach verschiedene Einzelarbeiten, die unter den eingefügten DOI eingesehen werden können. In den folgenden Textabschnitten, welche fortan als „Rahmenpapier“ bezeichnet werden, soll der übergeordnete Forschungszusammenhang der Einzelarbeiten dargestellt werden. Hierbei erfolgt zunächst die Beschreibung essentieller Hintergrundinformationen für das bearbeitete Forschungsfeld. Nach der Kurzdarstellung der Ergebnisse der Einzelarbeiten erfolgt eine Diskussion methodologischer Herausforderungen in dem behandelten Forschungsfeld. Zudem werden Limitationen der Einzelarbeiten aufgegriffen und Möglichkeiten zur Begegnung ebendieser skizziert.

Die Arbeit enthält an verschiedenen Stellen Verweise auf die Einzelarbeiten, welche dort mit einem fetten Literaturhinweis kenntlich gemacht werden (z.B. **(102)**). Folgende Einzelarbeiten sind Bestandteil dieser kumulativen Dissertation:

1. **Ohlmeier C**, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and antithrombotic treatment of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 2013; 15(10):1436-1444. [<http://dx.doi.org/10.1093/europace/eut048>].
2. **Ohlmeier C**, Linder R, Enders D, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Horenkamp-Sonntag D, Garbe E. Evaluating methods for intersectoral comparison of quality of care. A routine data analysis of elective percutaneous coronary interventions. *Methods of Information in Medicine* 2014; 53(4):269-277. [<http://dx.doi.org/10.3414/ME13-01-0132>].
3. **Ohlmeier C**, Hoffmann F, Giersiepen K, Rothgang H, Mikolajczyk R, Appelrath HJ, Elsässer A, Garbe E. Verknüpfung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung mit Daten eines Krankenhausinformationssystems: Machbar, aber auch "nützlich"? *Gesundheitswesen* 2015; 77(2):e8-e14. [<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395644>].
4. **Ohlmeier C**, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical Research in Cardiology* 2015; 104(8): 688-696. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-015-0841-4>].
5. **Ohlmeier C**, Langner I, Hillebrand K, Schmedt N, Mikolajczyk R, Riedel O, Garbe E. Mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) compared to national data in Germany: results from a validation study. *BMC Public Health* 2015; 15:570. [<http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1943-7>].
6. **Ohlmeier C**, Czwikla J, Enders D, Mikolajczyk R, Blindt R, Horenkamp-Sonntag D, Linder R, Garbe E: Einsatz perkutaner koronarer Interventionen zwischen 2004 und 2009 in Deutschland. *Gesundheitswesen*; [Manuskript in Begutachtung].

Zudem sind weitere Arbeiten in Zusammenhang mit dieser Arbeit entstanden, die bereits erschienen sind oder sich derzeit in der Bearbeitung befinden:

1. **Ohlmeier C**, Frick J, Prütz F, Lampert T, Ziese T, Mikolajczyk R, Garbe E. Nutzungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2014; 57(4):464-472. [<http://dx.doi.org/10.1007/s00103-013-1912-1>].
2. **Ohlmeier C**, Luque Ramos A, Enders D, Linder R, Horenkamp-Sonntag D, Prochaska J, Mikolajczyk R, Garbe E: Initiation and duration of dual antiplatelet therapy after inpatient percutaneous coronary intervention with stent implantation in Germany: an electronic healthcare database cohort study. [Manuskript in Bearbeitung].
3. **Ohlmeier C**, Langner I, Riedel O, Garbe E. Mortality information in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD): A validation study using data of a regional mortality registry as the gold standard; [Manuskript in Bearbeitung].

1 Hintergrund

Der Hintergrund der vorliegenden Arbeit umfasst Informationen zu thematischen Gebieten, die als zentraler Bestandteil der Arbeit anzusehen sind. Hierzu gehören Aspekte der Versorgungsforschung, die Public Health-Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen sowie insbesondere Routinedaten der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Routinedaten) als Forschungsgrundlage. Zudem wird auf etwaige Forschungslücken sowie methodologische Herausforderungen hingewiesen, die die Ausgangspunkte für die Einzelarbeiten dieser kumulativen Dissertation darstellen.

1.1 Versorgungsforschung

1.1.1 Definition, Ziele und Aufgaben der Versorgungsforschung

Die Versorgungsforschung beschäftigt sich mit der Analyse der Kranken- und Gesundheitsversorgung und wird daher oftmals auch als die Disziplin beschrieben, die die sogenannte „letzte Meile“ des Gesundheitswesens fokussiert. Das generierte Wissen trägt dabei im Idealfall zur Evidenzgrundlage für Entscheidungen in der Gesundheitssystemgestaltung bei. Die Versorgungsforschung wird daher oftmals als Teilgebiet der Gesundheitssystemforschung beschrieben (1).

Es existieren verschiedene Definitionen, die eine Begriffsbestimmung der Versorgungsforschung vornehmen. Mittlerweile hat sich in Deutschland jedoch eine Definition von Pfaff (1) durchgesetzt:

Diese definiert Versorgungsforschung als „ein fachübergreifendes Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Wirksamkeit von Versorgungsstrukturen und -prozessen unter Alltagsbedingungen evaluiert“.

Als zentrale Ziele der Versorgungsforschung werden die Verbesserung der Versorgungsqualität, eine Erhöhung der Patient(inn)enorientierung sowie die Steigerung der Wirtschaftlichkeit genannt (2,3).

Der Gegenstand der Versorgungsforschung wird häufig anhand des systemtheoretischen „Throughput-Modells“ erläutert (Abbildung 1).

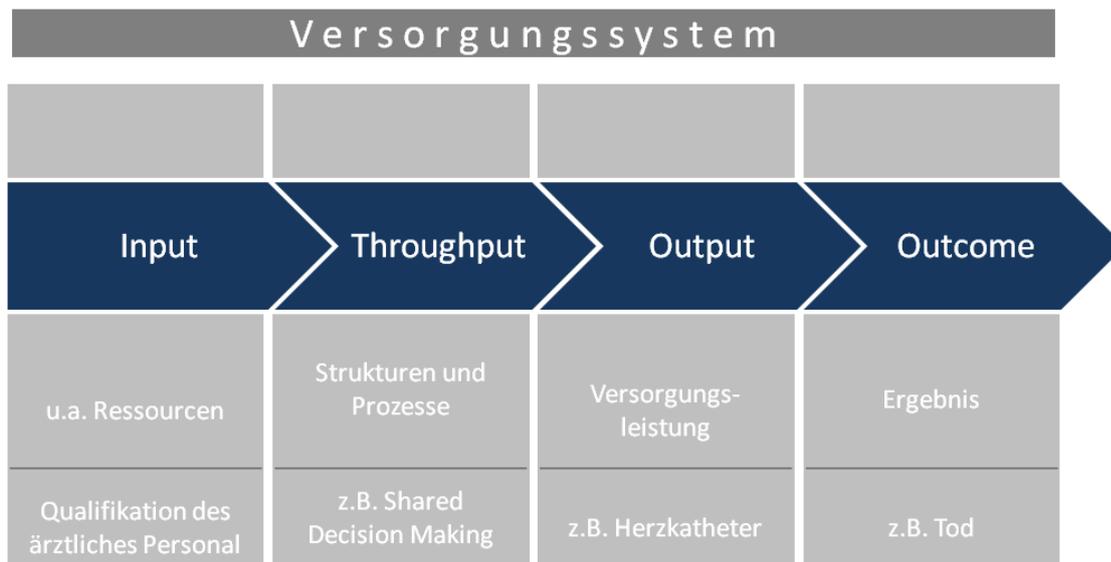


Abbildung 1: Throughput-Modell modifiziert nach Pfaff (1)

Danach beschäftigt sich die Versorgungsforschung mit Aspekten des Versorgungsbedarfs, dem Inanspruchnahmeverhalten sowie Faktoren, die den Zugang zum Gesundheitssystem begünstigen oder verhindern (Input). Entsprechende Faktoren können von Patient(inn)en, dem ärztlichen Personal, aber auch vom System ausgehen. Darüber hinaus widmet sich die Versorgungsforschung der Analyse von Versorgungsprozessen oder Gesundheitsleistungen im Kontext von Versorgungsstrukturen, wie u.a. der Anwendung von Leitlinien oder einer partizipativen Entscheidungsfindung sowie der Analyse von Wartezeiten oder dem Schnittstellenmanagement (Throughput). Weiter beschreibt die Versorgungsforschung die erbrachten diagnostischen, therapeutischen oder präventiven Gesundheitsleistungen (Output) und untersucht deren Einfluss auf sowohl patient(inn)enrelevante Endpunkte wie Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität als auch gesundheitsökonomische Parameter (Outcome) (2).

Versorgungsforschung kann dabei auf mehreren Ebenen erfolgen. Zum einen werden einzelne Personen, Patient(inn)en oder andere im Gesundheitswesen Tätige betrachtet. Zum Anderen befasst sich die Versorgungsforschung mit den Institutionen des Gesundheitswesens bzw. dem Gesundheitssystem selbst, sofern diese die Versorgung beeinflussen (2).

In Bezug auf die Abgrenzung der Versorgungsforschung zu anderen wissenschaftlichen Disziplinen ist der Alltagsaspekt der Versorgungsforschung hervorzuheben, da Versorgungsforschung, wie in der Definition von Pfaff (1) beschrieben, die Versorgung unter Alltagsbedingungen evaluiert (2,3). Klinische Studien hingegen, die die Wirksamkeit von Gesundheitsleistungen unter kontrollierten Idealbedingungen evaluieren (Efficacy), weisen in der Regel eine starke Restriktion der Studienpopulation auf, um so die interne Validität der Ergebnisse zu erhöhen. Personen im höheren Lebensalter, Kinder, Schwangere, Multimorbide und andere vulnerable Gruppen werden in klinischen Studien häufig ausgeschlossen, sodass das Patient(inn)enkollektiv nicht die Personen repräsentiert, bei denen entspre-

chende Leistungen in der Regelversorgung angewendet werden. Durch Faktoren, wie Alter, Komorbidität oder Compliance der Erkrankten, durch eine andere Versorgung durch die Health Care Professionals, aber auch durch systembedingte Faktoren, wie die Sektoralisierung des Gesundheitswesens, kann die Wirksamkeit einer Versorgungsleistung in der Regelversorgung von der Wirksamkeit im kontrollierten Setting abweichen. In der Regelversorgung, die Gegenstand der Versorgungsforschung ist, wird zur Abgrenzung deshalb von der „Effectiveness“ von Gesundheitsleistungen gesprochen (4). Zwar werden zunehmend auch randomisierte Studien durchgeführt, die weniger restriktive Ein- und Ausschlusskriterien definieren und zudem patient(inn)enrelevantere Outcomes fokussieren (sog. „Pragmatic Trials“). Nichtsdestotrotz kann auch in Pragmatic Trials nicht die wirkliche Effectiveness einer Versorgungsleistung untersucht werden, da selbst das Wissen um die Teilnahme an einer Studie einen Einfluss auf z.B. die Adhärenz einer Arzneimitteltherapie haben kann (5).

Da die Versorgungsforschung ein multidisziplinäres Forschungsfeld darstellt, ist eine Abgrenzung zu anderen Disziplinen oftmals schwierig. In Lehrbüchern oder Artikeln, die eine Abgrenzung der Versorgungsforschung zu anderen wissenschaftlichen Disziplinen vornehmen, werden bevölkerungsepidemiologische Studien wie Prävalenz- oder Inzidenzstudien häufig weder explizit zur Versorgungsforschung gezählt, noch von ihr abgegrenzt (2,3). Die Beschreibung des Versorgungsbedarfs oder von Versorgungsdefiziten kann jedoch nur adäquat erfolgen bzw. bewertet werden, wenn die Krankheitslast bekannt ist. Donner-Banzhoff et al. (6) stellen hierzu fest, dass es in diesem Bereich starke Überlappungen zwischen der Versorgungsforschung und der Epidemiologie gibt. In ihrem Artikel warnen sie zudem vor einer zu starken Abgrenzung der einzelnen Disziplinen. Vielmehr stehe die adäquate methodische Durchführung der Studien im Vordergrund, unabhängig davon welche wissenschaftlichen Disziplinen die Methoden und Inhalte dabei für sich beanspruchen (6).

1.1.2 Methoden der Versorgungsforschung

In der Versorgungsforschung wird auf kein eigenes Methodeninstrumentarium zurückgegriffen (7). Vielmehr wird sich deskriptiver und analytischer quantitativer Methoden als auch qualitativer Methoden aus u.a. der Biometrie, Epidemiologie, Sozialforschung und Ökonomie bedient. Nichtsdestotrotz stellen bestimmte Fragestellungen oder die Nutzung bestimmter Datenquellen spezifische methodische Herausforderungen dar, die eine Weiterentwicklung des bestehenden Methodeninstrumentariums nötig machen kann. Im Rahmen der Nutzung von GKV-Routinedaten ergeben sich u.a. Herausforderungen in der Operationalisierung der Fragestellung, der Validierung der Daten, der Fallidentifikation, der Kontrollgruppenbildung oder bezüglich der Verknüpfung mit anderen Datenquellen (7). Die einzelnen Herausforderungen in der Nutzung von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung werden in Kapitel 3 ausführlich beschrieben.

1.1.3 Versorgungsforschung in Deutschland

Die Versorgungsforschung ist in den USA seit mehr als 50 Jahren eine eigenständige und etablierte wissenschaftliche Disziplin (2). In Deutschland war die Versorgungsforschung lange Zeit ein rückständiges Forschungsgebiet. Zwar stieß das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) durch die Einrichtung der Förderschwerpunkte „Public Health“ und „Epidemiologie“ bereits seit 1992 versorgungsnahe Forschung an, eine explizite Förderung der Versorgungsforschung wurde jedoch erst im Jahr 2001 durch den Förderschwerpunkt „Versorgungsforschung“ realisiert, welcher gemeinsam mit den Spitzenverbänden der gesetzlichen Krankenkassen eingerichtet wurde (8). Dem gingen seit Mitte der 90er Jahre mehrere Gutachten des Sachverständigenrats für die Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (damals Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen) voraus, in denen auf die Relevanz der Versorgungsforschung hingewiesen und gleichzeitig dessen defizitäre Verankerung in der deutschen Gesundheitsforschung beklagt wurde (9-11). In 2002 fand, ausgerichtet von verschiedenen Fachgesellschaften, der erste Kongress für Versorgungsforschung statt. Hieran anschließend ergab sich die Gründung einer ständigen Kongresskommission, die fortan neben der Organisation jährlich stattfindender Kongresse u.a. Memoranden zur derzeitigen Situation sowie zu Handlungsbedarfen in der Versorgungsforschung in Deutschland veröffentlichte (12,13). Im Jahr 2006 mündete die ständige Kongresskommission in die Gründung des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung e.V.. Das BMBF richtete zudem weitere Förderschwerpunkte im Bereich der versorgungsnahen Forschung ein (14). Darüber hinaus ist die Versorgungsforschung mittlerweile in Form von Instituten bzw. Departments, Abteilungen oder kleineren Forschungsgruppen in der universitären Landschaft fest verankert.

Oftmals werden im Rahmen der Versorgungsforschung krankheitsbezogene Fragestellungen bearbeitet (Im Gegensatz zur Versorgung von Nicht-Erkrankten mit z.B. präventiven Versorgungsmaßnahmen). Hierbei liegt der Fokus häufig auf chronischen Erkrankungen. Kardiovaskuläre Erkrankungen, die bis auf wenige Ausnahmen einem chronischen Verlauf unterliegen, zählen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen (15,16). Ihre Relevanz für die Versorgungsforschung sowie für den Public Health-Sektor insgesamt soll in den folgenden Abschnitten erläutert werden.

1.2 Public Health-Last kardiovaskulärer Erkrankungen

Die epidemiologische Transition ist geprägt durch einen Übergang von Seuchen und Hungersnöten, über Infektionserkrankungen zu gesellschaftlich verursachten nicht-infektiösen Krankheiten wie kardiovaskulären Erkrankungen sowie degenerativen und altersbedingten Erkrankungen (17). Die epidemiologische Transition spiegelt dabei ökonomische Veränderungen, Industrialisierung, Globalisierung, Urbanisierung und eine damit einhergehende zunehmende Exposition gegenüber ungesundem Ernährungs- und Bewegungsverhalten sowie schädlichen Umwelteinflüssen wider (18).

Die Chronifizierung der globalen Krankheitslast führte dazu, dass kardiovaskuläre Erkrankungen mittlerweile den häufigsten Grund für unter Beeinträchtigung verbrachte Lebenszeit, gemessen in sogenannten Disability-Adjusted Life Years (DALYs), sowie vorzeitigen Tod darstellen (16). Die Global Burden of Disease Study 2010 ermittelte, dass etwa 12% aller DALYs auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen sind (16). Ferner konnte diese Studie zeigen, dass kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache darstellen. So versterben derzeit 234,8 pro 100.000 Personen an einer kardiovaskulären Erkrankung, was einem Anteil von 29% an allen Verstorbenen entspricht (15). In Europa gehen 42% aller Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurück (19). Seit den 1970er Jahren ist jedoch ein stetiger Rückgang der kardiovaskulären Mortalität in westlichen Industrienationen zu beobachten (20), der v.a. dem Rückgang der Prävalenz zentraler Risikofaktoren sowie verbesserten therapeutischen Möglichkeiten zugeschrieben wird (21). Mittlerweile berichten einige Studien von einem Abflachen bzw. einem Ende des Rückgangs der kardiovaskulären Mortalität (22,23). Der Trend der rückläufigen kardiovaskulären Mortalität führte trotz sinkender Inzidenz in vielen Ländern zu einer steigenden bzw. gleichbleibenden Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen, wie der koronaren Herzkrankheit (KHK), der Herzinsuffizienz oder des Vorhofflimmerns (VHF) (24)¹. Im Folgenden werden die Erkrankungen, die im Fokus der durchgeführten Studien dieser Arbeit standen, hinsichtlich ihrer Epidemiologie näher beschrieben.

1.2.1 Koronare Herzkrankheit / Akuter Myokardinfarkt

Die KHK bzw. der akute Myokardinfarkt stellen in Deutschland noch immer die häufigste bzw. zweithäufigste Todesursache dar (25). In Deutschland wurde anhand von Daten des MONICA/KORA-Herzinfarktregisters eine altersstandardisierte Herzinfarktrate von 356 pro 100.000 Einwohner bei Männern und 109 pro 100.000 Einwohner bei Frauen ermittelt (26). Das Auftreten von Herzinfarkten stieg mit zunehmendem Alter deutlich an (26). Im Vergleich der Jahre 1985-1987 und 2001-2003 waren im MONICA/KORA-Herzinfarktregister rückläufige Herzinfarktraten zu beobachten, was v.a. auf einen deutlichen Rückgang der Re-Infarktrate der Männer zurückzuführen war. Bei den Frauen war in der Altersklasse der 25-64-Jährigen hingegen ein leichter Anstieg der Infarktrate zu erkennen, was zum einen Veränderungen im Risikoprofil der Frauen und zum anderen einer stärkeren Sensibilisierung für das Herzinfarktgeschehen bei Frauen zugeschrieben wurde (26).

Hinsichtlich der Prognose von Patient(inn)en mit einem akuten Myokardinfarkt konnte in dem MONICA/KORA-Herzinfarktregister für den Zeitraum 2001-2003 eine prähospitalen Letalität von 24% ermittelt werden (26). Die Letalität innerhalb der ersten 28 Tage lag bei Männern und Frauen bei 18%

¹ Der Anstieg der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte sich trotz sinkender Inzidenz, da der Rückgang der kardiovaskulären Mortalität und ein damit verbundenes verbessertes Überleben von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen den Rückgang der Inzidenz überwog. Selbst bei einem weiteren Rückgang der Inzidenz wird von einer steigenden Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen ausgegangen (24).

bzw. 17% (26). Bei Patient(inn)en, die die ersten 28 Tage nach dem Herzinfarkt überlebten, wurde in dem MONICA/KORA-Herzinfarktregister eine Ein-Jahresmortalität von 3%, eine Fünf-Jahresmortalität von 9%, sowie eine Zwölf-Jahresmortalität von 14% beobachtet (27).

Die KHK bzw. der akute Myokardinfarkt geht in der Regel mit einem starken Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen einher. Laut Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes verursacht die KHK direkte Kosten, welche als medizinische Therapien, sowie Rehabilitations-, Präventions-, oder Pflegemaßnahmen definiert sind, von etwa 6,5 Milliarden Euro. Dies entspricht einem Anteil an den Gesamtkrankheitskosten von 3% (26,28). Hiervon entfallen 1,2 Milliarden Euro der direkten Kosten auf den akuten Myokardinfarkt. Der Großteil der direkten Kosten (54%) fällt hierbei im stationären bzw. teilstationären Bereich an (26). Weitere Studien deuten darauf hin, dass insbesondere der Einsatz von perkutanen transluminalen Koronarangioplastien (PCI), die zunehmend in der Therapie des akuten Myokardinfarkts eingesetzt werden, einen starken Prädiktor für hohe Kosten im stationären und teilstationären Bereich darstellt (29,30).

1.2.2 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz gehört zu den häufigsten, schwerwiegendsten und kostenintensivsten Krankheiten in den Industrienationen (31). Die Inzidenz der Herzinsuffizienz liegt bei etwa 2-5 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre und unterliegt einer starken Altersassoziation (32,33). In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine gleichbleibende Inzidenz der Herzinsuffizienz beobachtet, wobei die Studienlage hierzu nicht konsistent ist (32,33).

Die Prognose von Patient(inn)en mit Herzinsuffizienz ist vergleichsweise schlecht. Die 30-Tages Mortalität liegt laut Framingham Heart Study bei etwa 10%, die Ein-Jahresmortalität wird mit 20-30% beziffert (34). Patient(inn)en, die initial im Krankenhaus behandelt werden müssen, haben aufgrund des vermutlich fortgeschritteneren Krankheitsstadiums eine schlechtere Prognose. In dieser Gruppe versterben bis zu 44% der Erkrankten innerhalb eines Jahres (35-38). In den letzten Dekaden konnte eine deutliche Verbesserung des Überlebens bei Herzinsuffizienzerkrankten festgestellt werden. Basierend auf Daten des amerikanischen Krankenversicherers Kaiser Permanente zeigte sich zwischen den 70er und 90er Jahren eine Verbesserung der Überlebenschancen um 33% bei Männern und um 24% bei Frauen (39). Die Verbesserung in dem entsprechenden Zeitraum wurde dabei v.a. Innovationen im Bereich der Arzneimitteltherapie zugeschrieben (39).

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei etwa 2-3% und zeigt ebenfalls eine starke Altersassoziation (32). In der Altersgruppe der über 80-Jährigen leiden mehr als 20% an einer Herzinsuffizienz (40). In den zurückliegenden Dekaden unterlag die Prävalenz der Herzinsuffizienz in industrialisierten Ländern einem positiven säkularem Trend (32), von dem auch zukünftig

ausgegangen wird u.a. aufgrund von verbessertem Überleben und dem Anstieg der Prävalenz von Risikofaktoren wie Adipositas, KHK oder der arteriellen Hypertonie (32).

Die Herzinsuffizienz ist v.a. aufgrund der häufigen Hospitalisierungen als ein ressourcenintensives Krankheitsbild einzustufen. In Deutschland stellt diese Erkrankung den häufigsten Grund für Krankenhauseinweisungen dar (387.000 Personen in 2012) (41). Amerikanischen Daten zu Folge kommt es zudem bei 18-27% der Patient(inn)en zu einer Herzinsuffizienz-bedingten Rehospitalisierung innerhalb von sechs Monaten (42-44). In Deutschland verursacht die Herzinsuffizienz direkte Krankheitskosten von etwa 2,9 Milliarden Euro, was etwa 1% der Gesamtkrankheitskosten entspricht. Hiervon entfallen 45% auf stationäre Behandlungen (45).

Die Epidemiologie der Herzinsuffizienz in Deutschland war bisher unzureichend untersucht. Es lagen lediglich Informationen zur Prävalenz der Herzinsuffizienz vor, die basierend auf Daten nur einer Krankenkasse (Allgemeine Ortskrankenkasse; AOK) generiert wurden (46). Da sich die Versicherten der AOK hinsichtlich ihrer soziodemographischen Merkmale von der Gesamtbevölkerung deutlich unterscheiden (47), ist die externe Validität der Ergebnisse unklar. Informationen zur Inzidenz und Mortalität der Herzinsuffizienz in Deutschland fehlten bisher gänzlich.

1.2.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter. Die Inzidenz von VHF liegt in der allgemeinen Bevölkerung bei etwa 3 Fällen pro 1.000 Personenjahre (48). Die Inzidenz unterliegt einer starken Altersassoziation und verdoppelt sich pro Altersdekade (48,49). In der Gruppe der über 80-Jährigen wird von einer Inzidenz von über 16 pro 1.000 Personenjahre bei Frauen und über 25 pro 1.000 Personenjahre bei Männern ausgegangen (48,49). Studien zeigen einen positiven säkularen Trend der Inzidenz des VHF. In einer amerikanischen Studie wird von einem 13%-igen Anstieg der Inzidenz zwischen 1980 und 2000 ausgegangen (48).

Die Prävalenz des VHF liegt in der erwachsenen Bevölkerung bei etwa 1% und steigt mit zunehmendem Alter ebenfalls an (50,51). Bei über 80-jährigen Personen zeigte sich eine Krankheitslast von über 10% (50,51). Auch bei der Prävalenz des VHF wurde ein positiver säkularer Trend innerhalb der letzten Dekaden beobachtet (52,53).

VHF ist aus Public Health-Perspektive als relevantes Krankheitsbild einzustufen, da VHF einen unabhängigen Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall darstellt und das Schlaganfallrisiko um den Faktor fünf erhöht (54). Patient(inn)en mit VHF erleiden schwerere Schlaganfälle, sie erleiden häufiger einen erneuten Schlaganfall und sie weisen ein höheres initiales Mortalitätsrisiko nach einem Schlaganfall auf (55,56). Daher stellt VHF eine Indikation für eine antithrombotische Therapie zur Vorbeugung thromboembolischer Schlaganfälle dar (57).

VHF verursacht in Deutschland direkte Krankheitskosten von etwa 660 Millionen Euro pro Jahr, was etwa 0,3% der Gesamtkrankheitskosten entspricht. Der Großteil der Kosten geht hierbei auf Hospitalisierungen (44%) und die antiarrhythmische Medikation (21%) zurück (58).

Auch hinsichtlich der Epidemiologie des VHF lagen nur wenige Daten für Deutschland vor (59,60). Bezüglich der antithrombotischen Therapie des VHF fokussierten bisherige Studien zudem auf die fachärztliche Versorgung bzw. die Versorgung in Universitätskliniken (61,62). Untersuchungen über die Routineversorgung von Patienten mit VHF in Deutschland fehlten bisher.

1.2.4 Zukünftige Entwicklungen von Morbiditätslast und Versorgungsbedarf

Demographische Entwicklung in Deutschland

Seit Anfang der 70er Jahre liegt die Fertilitätsrate in Deutschland unter dem Bestandserhaltungsniveau. Bei gleichzeitig steigender Lebenserwartung und schwankenden Migrationsalden² ist die demographische Entwicklung Deutschlands in den letzten Dekaden durch einen Bevölkerungsrückgang sowie einen Anstieg der Anzahl älterer Personen in der Gesamtbevölkerung gekennzeichnet (63,64). Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamts zu Folge wird die Bevölkerung der über 64-Jährigen zwischen 2008 und 2060 von 17 auf 23 Millionen Menschen anwachsen, was einem Anstieg um 35% entspricht. Die Anzahl von Personen im Alter von über 80 Jahren wird im selben Zeitraum von vier auf neun Millionen Personen ansteigen. Der Altersquotient, der die Anzahl von älteren Personen zur Anzahl erwerbsfähiger Personen ins Verhältnis setzt, wird sich im gleichen Zeitraum verdoppeln. Im Jahr 2060 wird demnach von etwa 63-67 älteren Menschen auf 100 erwerbsfähige Personen ausgegangen (64).

Zukünftige kardiovaskuläre Morbiditätslast

Die erwarteten Entwicklungen der Altersstruktur Deutschlands werden gleichzeitig Veränderungen im Morbiditätsgeschehen, dem Inanspruchnahmeverhalten von Gesundheitsleistungen sowie der Gesundheitskosten bedingen. Entsprechende Veränderungen werden insbesondere bei altersbedingten und altersassoziierten Erkrankungen erwartet (64).

Für Deutschland liegen keine Prognosen bzw. Projektionen zur zukünftigen Gesamtkrankheitslast kardiovaskulärer Erkrankungen vor. Dennoch wurden Studien durchgeführt, die diesbezüglich einzelne kardiovaskuläre Krankheitsbilder analysierten (64,65). Peters et al. (64) projizierten aktuelle Informationen zur Inzidenz und Prävalenz unterschiedlicher Erkrankungen auf die zukünftige demographische Entwicklung Deutschlands (bis 2050). Die Studie umfasste u.a. die Inzidenz des akuten Myokardinfarkts sowie die Prävalenz der arteriellen Hypertonie. Die Autor(inn)en vermuteten dabei einen Anstieg der Hypertonie-Prävalenz um 22%, was im Jahr 2050 einer Prävalenz von etwa 52% entspräche.

² Der Migrationssaldo ist definiert als die Differenz zwischen Zu- und Abwanderung.

che. Dieser Anstieg fiel im Vergleich zu den weiteren analysierten Krankheitsbildern gering aus, was die Autor(inn)en der bereits sehr hohen Prävalenz der Hypertonie zuschrieben (64). Hinsichtlich der Inzidenz des akuten Myokardinfarkts erwarteten Peters et al. bis 2050 einen Anstieg um 109%, was einer Inzidenz von etwa 800 Myokardinfarkten pro 100.000 Personen in 2050 entsprechen würde. Projektionen von Schmidt et al. (65), die die Anzahl von stationären Fällen mit Herzinsuffizienz zwischen 2009 und 2025 modellierten, gingen von einem demographiebedingten Anstieg der stationären Fälle um 27% aus, was ca. 45.000 Erkrankten in 2025 entspräche (65).

Die Entwicklung der Gesamtlast kardiovaskulärer Erkrankungen wurde u.a. für die USA berechnet. In den USA, in denen abgesehen von der schrumpfenden Bevölkerung ein ähnlicher demographischer Wandel erwartet wird, wurden Projektionen berechnet, dass in 2030 etwa 41% der erwachsenen Bevölkerung an kardiovaskulären Erkrankungen leiden wird, was einem 10%-igen Anstieg seit 2010 entsprechen würde (66).

Derartige Prognosen sind äußerst kritisch zu hinterfragen. Sie können keinesfalls eine exakte Aussage über die zukünftige Krankheitslast machen, da entsprechenden Modellen eine Vielzahl von Annahmen zugrunde liegen. Der Großteil der Prognosen extrapoliert lediglich Inzidenz- oder Prävalenzschätzungen auf die zukünftige demographische Entwicklung (Status-quo-Prognosen), die u.a. vom Statistischen Bundesamt in Form der Bevölkerungsvorausberechnung veröffentlicht wird (67). In Status-quo-Prognosen wird die Konstanz des Morbiditätsschätzers über mehrere Dekaden angenommen. Etwaige Verbesserungen in Medizintechnik, Arzneimittelversorgung, Prävention bzw. Veränderungen im Gesundheitsverhalten der Bevölkerungen werden hierbei nicht berücksichtigt. Für Erkrankungen, bei denen zukünftig eine Veränderung des Morbiditätsschätzers erwartet wird, sind dynamisierte Prognosemodelle eine geeignete Alternative. In diesen wird ein in der Vergangenheit ermittelter Morbiditätstrend unter Berücksichtigung möglicher Veränderungen auf die zukünftige demographische Entwicklung projiziert. Dynamisierte Prognosemodelle stellen jedoch höhere Anforderungen an die zugrundeliegende Datenquelle, da hierfür idealerweise Längsschnittinformationen benötigt werden (67).

Insgesamt können Prognosen der zukünftigen Krankheitslast nur so gut sein, wie die Ausgangsinformationen zur Morbidität, auf denen das Prognosemodell basiert. Dies unterstreicht die Relevanz der Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen Studien zur Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen.

Trotz der Vielzahl an Limitationen derartiger Morbiditätsprognosen, können sie Hinweise auf relevante Verschiebungen der Krankheitslast geben und somit eine empirische Basis für die Gesundheitspolitik und andere an der Gesundheits- und Versorgungsplanung beteiligte Akteur(inn)en liefern.

Für einige kardiovaskuläre Erkrankungen (u.a. VHF und Herzinsuffizienz) standen bisher keine oder nur eingeschränkt Morbiditätsschätzungen für Deutschland zur Verfügung, sodass bis jetzt nur auf Basis der bekannten starken Altersassoziation dieser Erkrankungen und dem zukünftigen Anstieg der Anzahl älterer Personen in Deutschland von einem Anstieg entsprechender Erkrankungsfälle ausgegangen werden konnte.

Auswirkungen auf Systemebene

Der demographische Wandel kann sich sowohl auf die Einnahmeseite als auch auf die Ausgabeseite der GKV auswirken. Auf der einen Seite kann der Rückgang sozialversicherungspflichtiger Personen zu einer Minderung der Einnahmen der GKV führen, sollte dieser Rückgang nicht durch Produktivitätssteigerungen, eine sinkende Arbeitslosigkeit oder regulatorische Eingriffe wie die Verlängerung der Lebensarbeitszeit kompensiert werden (68).

Auf der anderen Seite steigt die Anzahl älterer Personen, die in der Regel häufiger Leistungen des Gesundheitssystems in Anspruch nehmen als Personen im jüngeren Lebensalter, was mit einem Kostenanstieg einhergehen kann. Einschränkend sind hierbei jedoch mehrere Faktoren zu berücksichtigen. Einerseits besteht zunehmende Evidenz dafür, dass die steigende Lebenserwartung eher einen Zugewinn an gesunden als an kranken Lebensjahren bedeutet (69). So besagt die Kompressionstheorie von Fries (70), dass in Krankheit verbrachte Lebensjahre womöglich an das Lebensende verschoben werden. Weiterhin gilt als gesichert, dass weniger das höhere Alter, sondern vielmehr die zeitliche Nähe zum Tod die Höhe der Gesundheitsausgaben maßgeblich bestimmt, da unabhängig vom Sterbealter ein großer Anstieg der Ausgaben im letzten Jahr vor dem Tod beobachtet wird (Sterbekosten) (68,71,72). Demnach verbleiben die Sterbekosten auch bei steigender Lebenserwartung am Lebensende, was in Projektionen der Ausgaben oftmals keine Berücksichtigung findet und so zu einer Überschätzung führt (73). Außerdem scheinen die Sterbekosten mit zunehmendem Alter abzunehmen, da im höheren Alter womöglich stärker rationiert wird oder einzelne Therapieformen kontraindiziert sind (71). Unklar bleibt, inwiefern sich aktuelle Veränderungen im Morbiditätsgeschehen, wie der Anstieg der Adipositas-Prävalenz, auf die Mortalität und damit assoziierte Gesundheitsausgaben auswirken. Dementsprechend kann nur schwer abgeschätzt werden, ob bzw. in welchem Ausmaß es zu demographiebedingten Kostensteigerungen im deutschen Gesundheitswesen kommen wird.

Unbestritten ist jedoch, dass die absolute Anzahl von Personen, die Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen werden, aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland ansteigen wird. Zunehmend wird daher darüber diskutiert, inwiefern sich der ambulante Sektor an der Sicherstellung der Versorgung von Krankheiten beteiligen kann, die üblicherweise stationär behandelt werden (74). Der medizinisch-technische Fortschritt ermöglicht zunehmend die Verlagerung von Leistungen vom stationären in den ambulanten Sektor, die aufgrund der notfallchirurgischen Anbindung in der Regel

stationär erbracht wurden (74). Für den Bereich der kardiologischen Erkrankungen trifft dies u.a. auf diagnostische und therapeutische Herzkatheteruntersuchungen zu. Die Häufigkeit der Durchführung ambulanter Herzkatheteruntersuchungen wurde in Deutschland bis jetzt jedoch unzureichend quantifiziert. Zudem war bisher nicht untersucht, ob ambulante diagnostische oder therapeutische Herzkatheteruntersuchungen zu höheren Komplikationsraten führen.

1.3 Datenquellen für die Versorgungsforschung zu kardiovaskulären Erkrankungen

1.3.1 Primärdatenerhebungen und Registerdaten

In Deutschland wird eine Vielzahl von Datenquellen zur Erforschung der Häufigkeit, Risikofaktoren, sowie der Versorgung von kardiovaskulären Erkrankungen herangezogen.

Unter anderem wurden und werden groß angelegte Kohortenstudien mit einem Fokus auf kardiovaskuläre Erkrankungen durchgeführt, wie z.B. die Gutenberg-Gesundheitsstudie (75) oder die Heinz Nixdorf Recall Studie (76). Des Weiteren werden Erkenntnisse aus thematisch breiter angelegten Quer- und Längsschnittstudien gewonnen, wie u.a. der Study of Health in Pomerania (SHIP) (77) oder den Surveys des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (78). Häufig basieren versorgungsepidemiologische Analysen zu kardiovaskulären Erkrankungen zudem auf Registerdaten. Hier sei das KORA-Herzinfarktregister als prominentestes Beispiel genannt (79).

1.3.2 GKV-Routinedaten

Eine vergleichsweise selten genutzte Datenquelle in der versorgungsepidemiologischen Forschung zu kardiovaskulären Erkrankungen stellen GKV-Routinedaten dar. Bisher wurden abseits der Einzelarbeiten dieser Dissertation u.a. Analysen zur Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund eines akuten Myokardinfarktes (80), der Komplikationshäufigkeit nach Herzkatheteruntersuchungen (81), der geschlechtsspezifischen Mortalität nach akutem Myokardinfarkt (82), der Häufigkeit und Versorgung von VHF (60,83), sowie gesundheitsökonomische Analysen durchgeführt (84,85).

Informationsumfang von GKV-Routinedaten

GKV-Routinedaten sind prozessbasierte Daten, die im Rahmen der Abrechnung von Gesundheitsleistung entstehen. Sie umfassen in der Regel soziodemographische Angaben, Informationen zum ambulanten und stationären Diagnose- und Leistungsgeschehen, zu ambulanten Arzneimittelverordnungen sowie zu den Kosten medizinischer Leistungen. Weiter sind Daten zur Inanspruchnahme von Heil- und Hilfsmitteln und Pflegeleistungen sowie Informationen zur Arbeitsunfähigkeit enthalten. Alle Informationen liegen dabei personenbezogen vor und lassen sich über ein versichertenbezogenes Pseudonym miteinander verknüpfen (86,87). Je nach Spezifizierung in den Datenschutzkonzepten

ten der forschenden Institutionen liegen die Informationen in unterschiedlichem Detailgrad und Umfang vor. Die für diese Arbeit zentralen Informationen sollen im Folgenden näher vorgestellt werden. Die Stammdaten der Versicherten umfassen Angaben zu Geschlecht, Geburtsjahr, Wohnort (in der Regel auf Kreisebene), Nationalität (in der Regel vergrößert), Versichertenstatus (z.B. Mitglied oder familienversichert) und einem Tätigkeitsschlüssel, der Informationen zur ausgeübten Tätigkeit, der Stellung im Beruf sowie der schulischen und beruflichen Ausbildung enthält (88).

Die stationären Diagnose- und Leistungsdaten beinhalten u.a. Datumsangaben zur Aufnahme und Entlassung und ein vergrößertes Institutionskennzeichen. Weiter umfassen die stationären Daten jeweils eine Aufnahme- und Hauptentlassungsdiagnose und bis zu 40 Nebendiagnosen. Im Krankenhaus erbrachte diagnostische und therapeutische Leistungen, die über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) kodiert werden können, sind taggenau dokumentiert. Des Weiteren beinhalten die stationären Daten pro Krankenhausaufenthalt einen Entlassungsgrund, der u.a. mit „Behandlung regulär beendet“, „Entlassung in eine Pflegeeinrichtung“, „Verlegung in ein anderes Krankenhaus“ oder „Tod“ dokumentiert sein kann (89).

Informationen zur ambulanten ärztlichen Versorgung umfassen Datumsangaben zu Beginn und Ende eines Behandlungsfalls sowie vergrößerte Informationen zum behandelnden und ggf. dem überweisenden ärztlichen Personal, denen die Fachrichtung entnommen werden kann. Pro Behandlungsfall sind außerdem ambulant gestellte Diagnosen sowie Angaben zur Diagnosesicherheit (Gesichert, Ausschluss, Zustand nach, Verdacht) enthalten. Ambulante Diagnosen können nur einem Quartal zugeordnet werden. Ambulant erbrachte diagnostische und therapeutische Prozeduren, die mit einem exakten Datum kodiert werden, sind über den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in den GKV-Routinedaten enthalten. Teilweise liegen zu einem Eingriff zusätzlich Informationen über dokumentierte OPS-Schlüssel vor, die eine deutlich spezifischere Leistungsdokumentation ermöglichen. Diese zusätzliche Leistungsdokumentation ist jedoch bei nur etwa jedem 60. Behandlungsfall vorhanden. Leistungen, die im Rahmen von Selektivverträgen zwischen Krankenkassen und Leistungserbringern dokumentiert werden, sind hingegen nicht bzw. nur unvollständig in den GKV-Routinedaten enthalten (90).

GKV-Routinedaten umfassen alle ambulanten Arzneimittelverschreibungen, für die eine Erstattungsfähigkeit vorliegt und die in der Apotheke abgegeben wurden. Zu diesen Verschreibungen liegen Datumsangaben zur Verschreibung und Abholung sowie zur Pharmazentralnummer (PZN) vor. Über die PZN können Informationen zum verschriebenen Wirkstoff, der definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose; DDD), der Packungsgröße, der Wirkstärke oder der Applikationsform generiert werden. Außerdem umfassen die GKV-Routinedaten Informationen zum verschreibenden ärztlichen Personal

sowie ein Institutionskennzeichen der Apotheke, welche forschenden Einrichtungen in der Regel vergrößert vorliegen (91).

Vorteile von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung

Ein zentraler Vorteil der Nutzung von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung ist die hohe Anzahl an Personen, zu denen Informationen in den Datensätzen enthalten sind. Daten von Krankenkassen, die häufig in der Versorgungsforschung genutzt werden, wie die der Techniker Krankenkasse (TK), der DAK-Gesundheit (DAK) oder der Barmer GEK, umfassen jeweils ca. sechs Millionen oder mehr Versicherte. Dies führt dazu, dass trotz mehrfacher Stratifizierung äußerst robuste Schätzungen der Krankheitslast oder der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen vorgenommen werden können. Dies ermöglicht u.a. kleinräumige Analysen, die eine essentielle Grundlage für die lokale und regionale Versorgungsplanung darstellen (92).

Einen weiteren Vorteil stellt die Überregionalität der Daten dar, was insbesondere auf die großen Ersatzkassen zutrifft. Da beim Morbiditäts- und Versorgungsgeschehen von regionalen Unterschieden auszugehen ist (93,94), weisen entsprechende Analysen eine höhere externe Validität auf als Analysen, die anhand von Daten einer regional agierenden Krankenkasse durchgeführt wurden. Andere Datenquellen, wie z.B. Register oder Primärdatenerhebungen weisen häufig nur ein regional begrenztes Rekrutierungsgebiet auf. Zwar ist im Falle von Registern teilweise von einer Vollerhebung auszugehen, dennoch schränken regionale Spezifika die Übertragbarkeit auf das gesamte Bundesgebiet ein (80).

Als bedeutender Vorteil der GKV-Routinedaten wird sich v.a. in Zukunft die große Anzahl an zur Verfügung stehenden Datenjahren erweisen. Seit Inkrafttreten des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) zum Jahr 2004 sind die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) nach § 295 Sozialgesetzbuch (SGB) V verpflichtet, die Abrechnungsdaten aus der ambulanten ärztlichen Versorgung an die Krankenkassen weiterzugeben. Zuvor lagen die Informationen zur ambulanten ärztlichen Versorgung lediglich den jeweiligen KVen vor, da diese direkt mit den niedergelassenen Kassenärzten abrechneten. Seit 2004 können die einzelnen Krankenkassen demnach versichertenbezogen die ambulanten Diagnose- und Leistungsdaten mit den Abrechnungsdaten der anderen Sektoren verknüpfen und zu wissenschaftlichen Zwecken an forschende Einrichtungen übermitteln³. Das Vorliegen von mittlerweile nahezu 10 Datenjahren ermöglicht zunehmend Analysen, in denen das Outcome erst lange nach der Exposition auftritt. Ein Beispiel hierfür ist die Evaluation der Brustkrebssterblichkeit nach Einführung des Mammographiescreeningprogramms in Deutschland (96).

³ Einzelnen forschenden Einrichtungen liegen auch Diagnose- und Leistungsdaten vor 2004 vor, da die Daten direkt von der KV bezogen werden. Hier ist v.a. die AOK-Krankenversichertenstichprobe der KV Hessen zu nennen (95).

Darüber hinaus weisen GKV-Routinedaten eine sektorübergreifende Perspektive auf, welche vor dem Hintergrund der zunehmenden Relevanz der sektorübergreifenden Versorgungsforschung an Bedeutung gewinnen wird. Die starke Sektoralisierung des deutschen Gesundheitssystems schlug sich lange Zeit in einer ebenfalls sektorbezogenen Datenerhebung nieder. Für die Zwecke der Qualitätssicherung evaluierte beispielsweise das BQS-Institut die Qualität der stationären Versorgung, die einzelnen KVen veröffentlichten Berichte zur ambulanten Versorgungsqualität. Die mittlerweile stärkere Vernetzung der Gesundheitsversorgung, welche u.a. durch integrierte Versorgungsmodelle nach § 140a-d SGB V angeschoben wurde, macht eine sektorübergreifende Perspektive in der Qualitätssicherung der Gesundheitsversorgung nötig. Diese wurde im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) durch das AQUA-Institut etabliert und wird nun durch das extra hierfür eingerichtete Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) fortgeführt. GKV-Routinedaten ermöglichen eine longitudinale Beobachtung von Patient(inn)en über die verschiedenen Sektoren hinweg und stellen daher u.a. für die sektorübergreifende Qualitätssicherung eine geeignete Datenbasis dar.

Als vorteilhaft für die Versorgungsforschung erweisen sich darüber hinaus die exakten und detaillierten Informationen zum Leistungsgeschehen in den GKV-Routinedaten, die Informationen aller erstattungsfähigen Gesundheitsleistungen umfassen. Dies ermöglicht u.a. die Identifikation von länger zurückliegenden Leistungen, die nicht oder nur wenig invasiv sind und daher in Primärdatenerhebungen nur schwer erinnert werden könnten, wie z.B. der Arzneimittelgebrauch. Ein Recall Bias kann in Studien, die auf GKV-Routinedaten basieren, demnach vermieden werden.

Die Nutzung von Daten der Sozialversicherungsträger für die wissenschaftliche Forschung setzt nach § 67 SGB X grundsätzlich eine informierte Einverständniserklärung der Betroffenen voraus. In § 75 SGB X formuliert der Gesetzgeber jedoch Ausnahmen, unter deren Voraussetzung einer Datenübermittlung ohne Einverständniserklärung stattfinden darf. Hierzu müssen die Daten für den Forschungszweck unverzichtbar sein. Außerdem muss das öffentliche Interesse an der Beantwortung der Fragestellung das individuelle Interesse an der Geheimhaltung überwiegen. In der Regel werden Studien, in denen GKV-Routinedaten als Datengrundlage dienen, ohne eine Einverständniserklärung der Betroffenen durchgeführt, da eine Einholung hierbei meist als unzumutbar eingestuft wird. Dies ermöglicht den Einschluss einer gesamten Population und verhindert ein selektives Teilnahmeverhalten (Selektions-Bias). In Primärdatenerhebungen kann die freiwillige Teilnahme auf Seiten des ärztlichen Personals sowie der Patient(inn)en insbesondere bei Fragen der Arzneimitteleinnahme zu einem Volunteer Bias führen, der die Häufigkeit einer leitlinienkonformen Arzneimitteltherapie überschätzt. Die Nutzung von GKV-Routinedaten gewährleistet diesbezüglich die Abbildung der Routineversorgung. Außerdem erlaubt die Nutzung von GKV-Routinedaten den Einschluss vulnerabler Patient(inn)engruppen, wie z.B. von Kindern, Hochaltrigen, Multimorbiden oder Personen mit Migrati-

onshintergrund, die in Primärdatenerhebungen oftmals gar nicht oder nur schwer berücksichtigt werden können.

Nachteile von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung

Die wesentlichen Nachteile von GKV-Routinedaten ergeben sich aus deren Abrechnungscharakter. Im Gegensatz zu Primärdaten können Qualität und Umfang der Daten nicht von forschender Seite definiert werden, sondern sind durch administrative Rahmenbedingungen bestimmt. Die Daten enthalten demnach nur erstattungsfähige Leistungen sowie Informationen zu Erkrankungen, die anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) kodiert werden können **(87)**.

Der Informationsumfang ist demnach eingeschränkt. Ergebnisse von diagnostischen Tests oder Informationen zu lebensstilbedingten Risikofaktoren, wie Rauchen, Alkoholkonsum oder körperlicher Aktivität, die insbesondere im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen relevant sind, fehlen in den Daten. Gegebenenfalls kann jedoch auf in den Daten enthaltene Surrogatinformationen zurückgegriffen werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen zu verknüpfen, die die interessierenden Merkmale enthalten. Die Verknüpfung von verschiedenen Datenquellen anhand von personenidentifizierenden Merkmalen ist jedoch mit hohen datenschutzrechtlichen Hürden verbunden und deshalb häufig nicht realisierbar **(87)**.

Des Weiteren liegen GKV-Routinedaten forschenden Einrichtungen erst ab dem Datenjahr 2004 vor (Linkstrunkierung). Dies kann zu einer Missklassifikation führen, wenn Patient(inn)en, die als inzident erkrankt klassifiziert wurden, vor 2004 bereits Diagnosen zu der betrachteten Erkrankung aufwiesen. Hinzukommend ist hierdurch die Ermittlung der medizinischen Anamnese der Patient(inn)en eingeschränkt **(87)**.

Hinsichtlich der Bestimmung der Krankheitslast kann es zu einer Unterschätzung von Prävalenz oder Inzidenz kommen, wenn Personen mit dem entsprechenden Erkrankungsbild im Beobachtungszeitraum keine Ärztin oder keinen Arzt aufgesucht haben und die Diagnose dementsprechend nicht in den Daten enthalten ist. Daher wird oftmals auch der Begriff „administrative Inzidenz / Prävalenz“ genutzt. GKV-Routinedaten stellen demnach eine inadäquate Datengrundlage für Studien zur Ermittlung der Häufigkeit von Krankheiten dar, die keine oder nur eine seltene Inanspruchnahme des Gesundheitssystems nötig machen **(86,87)**.

Zudem sind Versorgungsangebote, die privat gezahlt werden, wie z.B. over-the-counter (OTC)-Arzneimittel, Privatrezepte oder individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL), nicht in den Daten enthalten. Die Analyse entsprechender Leistungsbereiche auf Basis von GKV-Routinedaten ist demnach ebenfalls nicht möglich **(87)**.

Darüber hinaus können Veränderungen hinsichtlich der politischen Rahmenbedingungen und hierbei insbesondere Änderungen in der Leistungsvergütung, die mit veränderten Anreizwirkungen einhergehen, Trendanalysen beeinflussen und zu artifiziellen Veränderungen führen.

Insgesamt kann die Validität der in den Daten enthaltenen Informationen eingeschränkt sein, da diese eventuell aufgrund abrechnungsbedingter Mechanismen nicht das wahre Krankheitsgeschehen widerspiegeln. Dies macht die Prüfung der Validität von GKV-Routinedaten zu einer essentiellen Voraussetzung für die Nutzung der Daten für die wissenschaftliche Forschung (97).

Aus dem Vorteil, dass GKV-Routinedaten die Beschreibung der medizinischen Versorgung unter Routinebedingungen ermöglichen, ergeben sich jedoch gleichzeitig Nachteile bzw. Herausforderungen in der Nutzung von GKV-Routinedaten in versorgungsepidemiologischen Analysen. In der Routineversorgung kann das Vorliegen bestimmter Patient(inn)encharakteristika (z.B. Schwere der Erkrankung oder Vorhandensein einer Komorbidität) aufgrund von Entscheidungen des ärztlichen Personals zu einer selektiven Versorgung mit bestimmten therapeutischen Maßnahmen führen (98). Beim Vergleich entsprechender Maßnahmen hinsichtlich des Auftretens bestimmter Outcomes kann es daher zu systematischen Fehlern kommen, wenn die Patient(inn)encharakteristika ebenfalls zum Outcome korreliert sind (confounding by indication / confounding by disease severity) (99).

Gleichzeitig sind relevante Informationen, die im Rahmen der Homogenisierung der zu vergleichenden Behandlungskollektive benötigt werden, teilweise nicht in GKV-Routinedaten enthalten. So umfassen GKV-Routinedaten bis auf wenige Ausnahmen (u.a. Herzinsuffizienz) keine Informationen zum Schweregrad der Erkrankung (98). Auch bei Erkrankungen, die gemäß des ICD-Katalogs schweregradspezifisch kodiert werden können, sind entsprechende Informationen zur Homogenisierung der Behandlungskollektive nur stark eingeschränkt nutzbar, da häufig von der zusätzlichen Möglichkeit der unspezifischen Diagnosekodierung Gebrauch gemacht wird.

Die adäquate Berücksichtigung von confounding by indication und confounding by disease severity stellt demnach eine zentrale methodische Herausforderung in der analytischen Versorgungsforschung auf Basis von GKV-Routinedaten und anderen prozessbasierten Daten dar. Die hierfür zur Verfügung stehenden Methoden werden ausführlich in Kapitel 3.2 beschrieben.

Insgesamt stellen GKV-Routinedaten u.a. aufgrund des enormen Informationsumfangs, dem longitudinalen Vorliegen der Daten sowie den großen und unselektierten Populationen eine wertvolle Datenquelle für die Versorgungsforschung im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Die genannten Probleme bzw. Herausforderungen, die sich aus dem Abrechnungscharakter der Daten bzw. dem Setting der Routineversorgung ergeben, sollten zum einen identifiziert werden. Zum anderen sollten Anstrengungen unternommen werden, diese Limitationen bei der Durchführung der Studie weitestgehend zu kompensieren. Hierzu stehen spezifische Methoden im Bereich der Validierung, dem

Linkage mit anderen Datenquellen sowie im Bereich des Matchings bzw. der statistischen Modellierung zur Verfügung, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher erläutert werden.

1.4 Ziele der Arbeit

Ausgehend von den im Hintergrund dargestellten Wissenslücken hatte die vorliegende Dissertation das übergeordnete Ziel (i) die Eignung von GKV-Routinedaten für die Versorgungsforschung im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen zu prüfen, (ii) die Häufigkeit und Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland zu beschreiben sowie (iii) bestehende Versorgungsstrukturen zu evaluieren.

Im Detail wurden im Rahmen der Einzelarbeiten folgende Zielstellungen verfolgt:

- Die Validierung von Outcomeparametern in GKV-Routinedaten, die von zentraler Bedeutung für die Versorgungsforschung im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen sind.
- Die Implementation und Evaluation von Record Linkage-Methoden zur Verknüpfung von GKV-Routinedaten mit ergänzenden Datenquellen.
- Die Evaluation von statistischen Verfahren zur Confounderkontrolle in der analytischen Versorgungsforschung auf Basis von GKV-Routinedaten.
- Die Ermittlung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen in Deutschland.
- Die Beschreibung der Arzneimittelversorgung sowie der interventionellen Versorgung von Patient(inn)en mit kardiovaskulären Erkrankungen.
- Die Evaluation der intersektoralen Qualität der Versorgung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Das Rahmenpapier der Dissertation zielt darauf ab, methodologische Herausforderungen im Bereich der Versorgungsforschung auf Basis von GKV-Routinedaten zu diskutieren, sowie Ansätze zu skizzieren, die zur Begegnung der dateninherenten Limitationen genutzt werden können.

2 Kurzdarstellung der Ergebnisse der Einzelarbeiten

In den folgenden Unterkapiteln wird zum einen die Datengrundlage kurz vorgestellt, auf deren Basis die Einzelarbeiten entstanden sind. Zum anderen werden die wichtigsten Ergebnisse der Einzelarbeiten beschrieben sowie ggf. auf deren Einordnung eingegangen.

2.1 German Pharmacoepidemiological Research Database

Die durchgeführten Einzelstudien, basieren allesamt auf Daten der German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) (100,101). GePaRD beinhaltet Routinedaten von vier gesetzlichen Krankenkassen und umfasst derzeit etwa Daten von 17 Millionen Versicherten, was einem Anteil von 21% der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Zwei der enthaltenen Krankenkassen agieren bundesweit (TK, DAK), eine Krankenkasse überregional (hkk) und eine Krankenkasse schwerpunktmäßig in Bremen bzw. dem norddeutschen Raum (AOK Bremen/Bremerhaven). GePaRD umfasst neben den Stammdaten, ambulante und stationäre Diagnose- und Leistungsdaten sowie ambulante Arzneimittelverordnungen und wird am Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH (im Folgenden BIPS) aufgebaut. Die Daten liegen wie in Abschnitt 1.3.2 beschrieben am BIPS vor.

Daten aus GePaRD dürfen nur im Rahmen genehmigter Projekte genutzt werden. Die Nutzung der Daten muss sowohl durch den Dateneigner (Krankenkasse) als auch die zuständige Behörde genehmigt werden. Das eigens für GePaRD erstellte Datenschutzkonzept sieht im Rahmen der Datenübermittlung die Einbindung einer Vertrauensstelle vor, welche am Institut für Gesundheits- und Medizinrecht der Universität Bremen angesiedelt ist. Die beteiligten Krankenkassen liefern die pseudonymisierten Daten zunächst an die Vertrauensstelle. In dieser werden diverse Plausibilisierungsprüfungen durchgeführt sowie eine weitere Pseudonymisierung des Versichertenpseudonyms vorgenommen. Ferner werden enthaltene Institutskennzeichen und andere Angaben, wie Geburtsjahr oder Wohnort der Versicherten, pseudonymisiert bzw. vergrößert (100,101).

Die Einzelarbeiten basieren auf einer unterschiedlichen Anzahl von berücksichtigten Krankenkassen und unterscheiden sich zudem hinsichtlich der analysierten Datenjahre. In einer der Einzelarbeiten wurden darüber hinaus Daten der AOK Niedersachsen genutzt.

2.2 Validierung mortalitätsassoziierter Informationen in GKV-Routinedaten

2.2.1 Vergleich von Mortalitätsindikatoren mit einer externen Datenquelle

Die ermittelte altersstandardisierte Mortalitätsrate in den GKV-Routinedaten war um 21% (Frauen) bzw. 29% (Männer) niedriger als die Vergleichszahlen des Statistischen Bundesamts. In regionalen

Analysen ergaben sich mit der Ausnahme des Bundeslandes Bremen, hier waren die Mortalitätsraten beider Datenquellen vergleichbar, durchweg niedrigere Mortalitätsraten im Vergleich zu den Daten des Statistischen Bundesamts. Bei Krankenhaustodesfällen stimmte das Todesdatum, das aus den Krankenhausdaten generiert wurde, zu 94% mit dem Todesdatum überein, welches aus den Stammdaten entnommen wurde.

Die niedrigere Mortalitätsrate im Vergleich zu der des Statistischen Bundesamtes ergab sich vermutlich durch einen vergleichsweise hohen sozioökonomischen Status (socioeconomic status; SES) in der Studienpopulation. Es gilt als gesichert, dass ein höherer SES mit einer verminderten Mortalität einhergeht. Hierfür spricht ebenfalls, dass im Bundesland Bremen eine Mortalitätsrate ermittelt werden konnte, die mit externen Daten gut übereinstimmte. Im Bundesland Bremen konnte durch den Einschluss einer regional tätigen Krankenkasse, die im Vergleich zu anderen Krankenkassen eher Personen mit einem niedrigem SES versichert (47), diesbezüglich eine ausgeglichene Studienpopulation eingeschlossen werden.

2.2.2 Personenindividuelles Record Linkage mit dem Goldstandard

Das personenindividuelle Linkage mit einem regionalen Mortalitätsregister, welche alle auf dem Totenschein dokumentierten Informationen enthält, ergab, dass der Todesstatus von verstorbenen Personen in GePaRD zu 84% korrekt war. Hierbei ergaben sich keine alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede. Limitation des Goldstandards, auf die im weiteren Verlauf der Arbeit noch eingegangen wird, sowie Einschränkungen hinsichtlich der Performance des Record Linkage lassen jedoch eine höhere Akkuratheit des Todesstatus in GePaRD vermuten. Das Todesdatum war in GePaRD bei 98% aller Fälle korrekt.

2.3 Evaluation von Methoden zur Verknüpfung von GKV-Routinedaten mit Daten eines Krankenhausinformationssystems

Das fehlertolerante deterministische Linkage der GKV-Routinedaten mit den Daten des Krankenhausinformationssystems (KIS), welches auf Datumsangaben zur Krankenhausaufnahme und –entlassung sowie den gestellten Diagnosen als Linkage-Variablen basierte, erzielte im Vergleich zu dem Linkage anhand der pseudonymisierten Versichertennummer bei einer Übereinstimmung von mindestens 30% der Diagnosen eine Sensitivität von 87%. Die Sensitivität sank bei 100%-iger Übereinstimmung bis auf 42% ab. Die Spezifität lag bei allen untersuchten Grenzwerten nahe 100%. Ein fehlerhaftes Linkage war sowohl auf fehlerhafte Angaben zum Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie auf die teilweise unterschiedliche Anzahl an Diagnosen in den beiden Datenquellen zurückzuführen.

2.4 Inzidenz, Prävalenz und antithrombotische Versorgung von VHF in Deutschland

Die altersstandardisierte Inzidenz des VHF lag in 2007 in der Altersgruppe der über 64-Jährigen bei 27 Fällen pro 1.000 Personenjahre und war bei Männern im Vergleich zu Frauen leicht erhöht. Die altersstandardisierte Prävalenz des VHF lag in derselben Altersgruppe in 2007 bei 10% und war bei Männern ebenfalls höher als bei Frauen. Beide Schätzer unterlagen einer deutlichen Altersabhängigkeit. Patient(inn)en mit einem inzidenten VHF erhielten zu 58% antithrombotische Arzneimittel zur Prävention eines thromboembolischen Schlaganfalls.

2.5 Inzidenz, Prävalenz und Mortalität von Herzinsuffizienz in Deutschland

Die altersstandardisierte Inzidenz der Herzinsuffizienz betrug in 2006 3 pro 1.000 Personenjahre. Die altersstandardisierte Prävalenz lag in 2006 bei 2%. Beide Schätzer stiegen mit zunehmendem Alter an und waren bei Männern etwas höher als bei Frauen. Es wurde eine Ein-Jahresmortalität bei Patient(inn)en, die ihre erste Diagnose zur Herzinsuffizienz im Krankenhaus erhielten, von 23% beobachtet. Diese war bei Frauen etwas höher als bei Männern und stieg mit zunehmendem Alter an.

2.6 Häufigkeit von Herzkatheteruntersuchungen im ambulanten und stationären Bereich in Deutschland

Der Einsatz von PCIs stieg zwischen 2004 und 2009 um 21% bis auf 334 Interventionen pro 100.000 Personenjahre an und war bei Männern etwa drei Mal höher als bei Frauen. Ein Anstieg war insbesondere bei PCIs mit Implantation eines Medikamente freisetzenden Stents zu beobachten (245% zwischen 2004 und 2009). Der Anteil ambulant durchgeführter PCIs lag im Untersuchungszeitraum konstant bei 8-11%.

2.7 Häufigkeit und Persistenz der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach stationärer Herzkatheteruntersuchung

Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) nach stationärer PCI mit Stentimplantation wurde in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung sowie der Art des implantierten Stents bei 58-72% aller Patient(inn)en initiiert. Zudem variierte der Anteil der Patient(inn)en, die die DTAH über den empfohlenen Zeitraum erhielten, ebenfalls stark in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung sowie der Art des implantierten Stents. Patient(inn)en mit einem akuten Koronarsyndrom, die eine PCI mit Implantation eines Medikamente freisetzenden Stents erhielten, wurden beispielsweise zu 70% über den empfohlenen Zeitraum mit einer DTAH behandelt. Ein höheres

Alter und der Erhalt von Vitamin-K-Antagonisten stellten Prädiktoren für den vorzeitigen Abbruch der Therapie dar.

2.8 Evaluation der intersektoralen Versorgungsqualität bei elektiven Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland

Die multivariablen Analysen zum Vergleich der Komplikationshäufigkeit bei elektiven PCIs zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor zeigten hinsichtlich der Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall und erneute PCI keinen statistisch signifikanten Effekt des Sektors der PCI. Hingegen konnte ein statistisch signifikant vermindertes Mortalitätsrisiko bei ambulant durchgeführten PCIs ermittelt werden. Die Ergebnisse wurden in weiteren Analysen, die auf verschiedenen PS Methoden basierten, größtenteils bestätigt. Das verringerte Mortalitätsrisiko wurde auf ein residuelles bzw. ungemessenes Confounding aufgrund von fehlenden Informationen zur Krankheitsschwere zurückgeführt.

3 Methodologische Herausforderungen in versorgungsepidemiologischen Analysen zu kardiovaskulären Erkrankungen auf Basis von GKV-Routinedaten

Wie im Hintergrund dieser Arbeit bereits erläutert werden konnte, greift die Versorgungsforschung auf kein eigenes Methodeninstrumentarium zurück, sondern bedient sich hierzu bei artverwandten Forschungsdisziplinen. Nichtsdestotrotz ergeben sich durch die Nutzung von GKV-Routinedaten als Datenquelle in der Versorgungsforschung spezifische Herausforderungen. Diese Herausforderungen sollen in dem folgenden Kapitel übergeordnet für solche Methoden diskutiert werden, die im Rahmen der Einzelarbeiten zur Anwendung kamen. Zudem werden in den folgenden Abschnitten Limitationen der Einzelarbeiten aufgegriffen und Möglichkeiten zu deren Begegnung skizziert. Die Textpassagen werden hierzu mit Beispielen aus den Einzelarbeiten angereichert.

3.1 Deskriptive Versorgungsforschung

3.1.1 Ermittlung der Krankheitslast

Zwei Einzelarbeiten dieser Dissertation befassen sich mit der Beschreibung der Krankheitslast kardiovaskulärer Erkrankungen (102,103). Durch den Abrechnungscharakter der Daten sowie die Dynamik des enthaltenen Versichertenkollektivs ergeben sich sowohl bei der Bestimmung der Krankheitslast, jedoch ebenso bei anderen Fragestellungen der Versorgungsforschung zu berücksichtigende Herausforderungen bei der Identifizierung von Erkrankten. Diese werden im Folgenden diskutiert.

3.1.1.1 Identifikation des Zählers

Die Fallidentifikation ist in versorgungsepidemiologischen Analysen, die auf GKV-Routinedaten basieren, von zentraler Bedeutung. Die Ermittlung der Krankheitslast, die Identifizierung von Erkrankten zur Beschreibung ihrer Versorgung, die Identifizierung einer Erkrankung als Outcome oder die Unterscheidung zwischen Erkrankten und Gesunden im Rahmen der Identifizierung von Confoundern setzen allesamt eine valide Identifikation von Fällen voraus (104).

Ziel der Fallidentifikation ist dabei die Vermeidung einer Missklassifikation, z.B. die Klassifizierung einer gesunden Person als „erkrankt“ und vice versa. Eine entsprechende Missklassifikation hat in den verschiedenen Bereichen der Versorgungsforschung unterschiedliche Auswirkungen. Eine Missklassifikation des Fallstatus kann in der Ermittlung der Krankheitslast zu einer Über- oder Unterschätzung der Inzidenz oder Prävalenz führen. In der analytischen Versorgungsforschung kann eine Missklassifikation des Outcomes zu einer Verzerrung der Studienergebnisse (differentiell) bzw. zu einer Abschwächung des tatsächlich vorhandenen Effekts (nicht differentiell) führen (105).

Grundlage der Fallidentifikation in GKV-Routinedaten stellen die ambulant und stationär gestellten Diagnosen dar. Der Abrechnungscharakter der Daten hat dabei zur Folge, dass sich bestimmte Erkrankungsbilder eher nicht für versorgungsepidemiologische Analysen eignen, die auf GKV-Routinedaten basieren. So sind z.B. keine Informationen zu Krankheiten enthalten, für die entsprechende ICD-Codes fehlen. Auch können Erkrankungen, die möglicherweise mit einer Stigmatisierung einhergehen, wie z.B. Suchterkrankungen oder andere psychische Erkrankungen, nicht hinreichend abgebildet werden, da diese patient(inn)enseitig seltener berichtet werden und daher entsprechende Diagnoseinformationen in den Daten unvollständig vorliegen. Gleiches trifft auf Erkrankungen zu, die nur selten eine Behandlung oder keine Behandlung und damit keinen Kontakt mit dem Gesundheitssystem erfordern. Andere Erkrankungen, wie die Adipositas, werden zum großen Teil nur unzureichend kodiert, obwohl entsprechende Kodierungsmöglichkeiten bestehen (104).

Auch bei Krankheitsbildern, die sich prinzipiell für entsprechende Analysen eignen, kann bei der Dokumentation einer Diagnose nicht zwingend von einer bestehenden Erkrankung ausgegangen werden, da eine gesicherte Diagnose oftmals erst im Krankheitsverlauf gestellt werden kann. Zwar lassen sich seit der Einführung des Diagnosezusatzes gesicherte Diagnosen explizit kennzeichnen, es bestehen jedoch weiterhin Zweifel an der akkuraten Diagnosekodierung und damit an der Validität der Information (106). Dies trifft v.a. auf den ambulanten Sektor zu, da es hier im Gegensatz zum stationären Sektor keine einheitlichen Kodierrichtlinien⁴ gibt.

Ferner bestehen im Gesundheitssystem bestimmte Anreize zur Kodierung von Diagnosen. So sind die ambulanten und stationären Diagnosen Grundlage des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA). Im stationären Sektor gehen die Diagnosen zudem in die Diagnosis Related Groups (DRG) ein, die das Abrechnungssystem im stationären Bereich darstellen. Hier besteht die Hoffnung, dass die gesetzten Anreize zu einer umfassenderen aber trotzdem validen Dokumentation der Diagnosen führen. Hieraus können sich allerdings auch Anreize zur Kodierung von Krankheiten ergeben, die nicht vorliegen, nicht mehr vorliegen oder in einem geringeren Schweregrad vorliegen, was wiederum zum Vorliegen invalider Diagnoseinformationen führen würde (107).

Eine weitere der potentiellen Fehlerquellen stellt die Möglichkeit der Kodierung einer falschen Diagnose dar. Berichtet wurde hier u.a. von Patient(inn)en, bei denen sowohl Diagnosen zu Diabetes mellitus Typ I und Diabetes mellitus Typ II dokumentiert wurden, obwohl dies medizinisch nicht möglich ist (108,109). Zum anderen können Diagnosen fälschlicherweise als „gesichert“ dokumentiert werden (104).

⁴ Die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband vereinbarten zum 01.07.2011 die Einführung ambulanter Kodierrichtlinien. In Folge eines massiven Widerstands der Ärzteschaft wurde die Einführung der ambulanten Kodierrichtlinien ausgesetzt und mit Inkrafttreten des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes (2012) aufgehoben.

Die hier beschriebenen potentiellen Limitationen bei der Kodierung von GKV-Routinedaten machen eine Validierung der dokumentierten Diagnosen erforderlich (110). Ambulant und stationär gestellte Diagnosen können hierbei prinzipiell mit externen oder Datenbank-internen Informationen validiert werden (siehe Abschnitt 3.3). Eine externe Validierung, und hierbei insbesondere die Verknüpfung der GKV-Routinedaten mit einer externen Datenquelle, die bezogen auf die interessierende Diagnose den Goldstandard enthält, kann aufgrund der hohen datenschutzrechtlichen Hürden oftmals nicht realisiert werden. Daher wird in der versorgungsepidemiologischen Forschung häufig eine „interne“ Diagnosevalidierung verwendet. Im Rahmen einer solchen Diagnosevalidierung wird neben der Diagnose ein weiteres Kriterium zur Fallidentifikation gefordert, welches üblicherweise mit der Erkrankung einhergeht und bei einer validen Diagnose dokumentiert sein sollte. Oftmals werden dabei verschiedene zusätzliche Kriterien in einem Algorithmus zur Fallidentifikation kombiniert.

Bei chronischen Erkrankungen wird in der Regel die Dokumentation mehrerer Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes gefordert. Im Falle einer Erkrankung, die zwingend einer spezifischen Arzneimitteltherapie bedarf, kann die Verschreibung eines entsprechenden Arzneimittels zur Diagnosevalidierung herangezogen werden. In einer der Einzelarbeiten **(103)** wurde u.a. zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz Patient(inn)en mit einer Herzinsuffizienz anhand einer dokumentierten Diagnose sowie einer zusätzlichen Verschreibung eines Arzneimittels identifiziert, das in der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Einige dieser Arzneimittel sind zwar vergleichsweise unspezifisch (z.B. Beta Blocker) und werden ebenfalls in der Therapie anderer Erkrankungen eingesetzt (z.B. arterielle Hypertonie), da die Herzinsuffizienz jedoch ein Syndrom unterschiedlicher Ätiologie darstellt (31), wurde hier von einer Arzneimitteltherapie aufgrund einer Herzinsuffizienz ausgegangen.

Als Validierungskriterium können auch spezifische Leistungen gefordert werden, die z.B. im Rahmen der Diagnostik einer Erkrankung durchgeführt werden müssen (104,110). In bestimmten Situationen kann zudem der Tod als Kriterium zur Diagnosevalidierung herangezogen werden. Sollen beispielsweise Patient(inn)en mit einem ischämischen Schlaganfall identifiziert werden, so ist neben der dokumentierten Diagnose zunächst die Forderung einer Computer- bzw. Magnetresonanztomographie zum Ausschluss eines hämorrhagischen Schlaganfalls sinnvoll. Darüber hinaus kann hier aber auch eine dokumentierte Todesinformation für solche Patient(inn)en als validierendes Kriterium herangezogen werden, die vor dem Erreichen des Krankenhauses versterben.

Arzneimittel und andere Leistungen, die Bestandteil der Falldefinition sind, können anschließend in dieser Patient(inn)enpopulation jedoch nicht mehr hinsichtlich ihrer Inanspruchnahme untersucht werden, da hierbei eine deutliche Überschätzung zu erwarten wäre (104,110).

Zudem gibt es Krankheitsbilder, bei denen eine Diagnosevalidierung nicht sinnvoll erscheint bzw. nicht möglich ist. In einer weiteren Einzelarbeit **(102)** wurden Patient(inn)en mit VHF zur Bestimmung

der Inzidenz und Prävalenz sowie zur Beschreibung der antithrombotischen Versorgung identifiziert. VHF unterliegt in der Regel einem episodischen Verlauf (57). Zwischen einzelnen Episoden können anfangs mehrere Jahre liegen. Der Krankheitsverlauf des VHF führt demnach dazu, dass die Forderung einer mehrmaligen Diagnosekodierung zu einer Unterschätzung der Krankheitslast führen würde. Ferner erhalten nur ca. 60% der Patient(inn)en mit VHF eine antithrombotische Therapie zur Prävention thromboembolischer Schlaganfälle (111), sodass die Forderung einer Arzneimitteltherapie als zusätzliches Kriterium zur Diagnosevalidierung ebenfalls zu einer deutlichen Unterschätzung der Krankheitslast führen würde. In einer Sensitivitätsanalyse der Studie wurden nur Fälle in die Inzidenz- und Prävalenzberechnung eingeschlossen, die entweder eine Krankenhausdiagnose oder mehr als eine gesicherte ambulante Diagnose zu VHF aufwiesen. Die hierauf basierenden Schätzungen führten insbesondere bei der Inzidenz zu einer Verminderung der Krankheitslast um bis zu 42% (102). Nichtsdestotrotz erscheint in diesem Fall die Identifizierung von Erkrankten ohne Diagnosevalidierung angemessen.

Generell sollten sich Algorithmen zur Diagnosevalidierung an der zu untersuchenden Fragestellung orientieren. Dabei sollte sowohl der natürliche Krankheitsverlauf als auch die im Gesundheitssystem vorhandenen Anreize bezüglich der Dokumentation von Diagnosen beachtet werden (104,110).

Kardiovaskuläre Erkrankungen eignen sich prinzipiell gut für eine Diagnosevalidierung, da sie oftmals einen chronischen Verlauf haben, eine medikamentöse Therapie sowie regelmäßige Kontakte mit dem Gesundheitssystem erfordern. Demnach enthalten die Daten vielfältige zusätzliche Informationen, die zur Diagnosevalidierung herangezogen werden können.

3.1.1.2 Identifikation des Nenners

Bei der Bestimmung des Nenners werden in der versorgungsepidemiologischen Forschung unabhängig von der gewählten Datenquelle alle Personen identifiziert, die unter Risiko für das Auftreten des Zielereignisses stehen. Bei der Nutzung von GKV-Routinedaten als Datengrundlage ergeben sich hierbei jedoch spezifische Herausforderungen. Die größte Herausforderung der Nennerdefinition in GKV-Routinedaten stellt die Dynamik des zugrundeliegenden Versichertenkollektivs dar. Durch die Möglichkeit des Krankenkassenwechsels ergeben sich sowohl Links- als auch Rechtszensierungen in der Versicherungszeit, die bei der Definition des Nenners berücksichtigt werden müssen. Außerdem stehen Diagnose- und Leistungsdaten aus allen Sektoren in der Regel erst ab 2004 zur Verfügung, was insbesondere bei der Nennerbestimmung in Inzidenzstudien relevant ist.

Im Folgenden soll erläutert werden, wie sich die beschriebenen Limitationen der Daten auf die Definition des Nenners in Inzidenz- und Prävalenzstudien auswirken.

Inzidenz

Maßgeblich für die Unterscheidung von inzidenten und prävalenten Fällen im Beobachtungszeitraum ist die Abwesenheit der interessierenden Diagnosen in einem definierten Vorbeobachtungszeitraum. Der Vorbeobachtungszeitraum kann durch die Linkstrunkierung der Daten dabei in der Regel nur bis auf das Jahr 2004 ausgedehnt werden. Die Länge des Vorbeobachtungszeitraums sollte dabei in Abhängigkeit von der betrachteten Erkrankung gewählt werden. Bei chronischen Erkrankungen, bei denen aufgrund einer dauerhaften Arzneimitteltherapie von regelmäßigen Kontakten mit ärztlichem Personal und somit regelmäßigen Diagnosekodierungen auszugehen ist, ist ein vergleichsweise kurzer Vorbeobachtungszeitraum ausreichend. Bei Erkrankungen mit episodischem Verlauf, bei denen mehrere Quartale oder Jahre ohne Kontakt mit dem Gesundheitssystem realistisch erscheinen, sollte hingegen ein möglichst langer Vorbeobachtungszeitraum gewählt werden. Abbas et al. (112) untersuchten in diesem Zusammenhang den Einfluss der Länge des Vorbeobachtungszeitraums auf eine mögliche Überschätzung der Inzidenz am Beispiel der Herzinsuffizienz. Als Referenzwert zogen die Autor(inn)en dabei die Höhe der Inzidenz bei einem achtjährigen Vorbeobachtungszeitraum heran. In der Studie zeigte sich u.a., dass die Inzidenz der Herzinsuffizienz bei einem ein- bzw. zweijährigen Vorbeobachtungszeitraum um 43% bzw. 24% überschätzt wurde (112). Selbst bei einer fünfjährigen Vorlaufperiode wurde die Inzidenz der Herzinsuffizienz um etwa 9% überschätzt. Dabei sollte jedoch einschränkend berücksichtigt werden, dass ein längerer Vorbeobachtungszeitraum mit dem Ausschluss von Versicherten einhergeht, die linkszensierte Versicherungszeiten aufweisen. Dies trifft v.a. auf Personen zu, die die Krankenkasse wechseln. Analysen von Hoffmann und Icks (113) zeigen, dass Personen, die einen Kassenwechsel vollziehen, eher jünger sind und einen höheren Bildungsstand aufweisen als Personen, die nicht die Krankenkasse wechseln. Da diese Merkmale wiederum zur Morbidität korreliert sein können, kann es bei langen Vorlaufzeiten durch den selektiven Ausschluss bestimmter Versichertengruppen ebenfalls zu einer Verzerrung des Schätzers kommen (114). Demnach liegt das Ausmaß der Überschätzung der Inzidenz wahrscheinlich niedriger als in der beschriebenen Studie (112).

Hinsichtlich der statistischen Analyse kann basierend auf GKV-Routinedaten sowohl eine kumulative Inzidenz als auch eine Inzidenzdichte berechnet werden. Aufgrund des dynamischen Versichertenkollektivs ist jedoch die Berechnung einer Inzidenzdichte vorzuziehen, da hier eine Gewichtung jedes Versicherten gemäß der in der Kohorte verbrachten Personenzzeit erfolgt (114).

Prävalenz

Grundsätzlich hängt die Wahl des Nenners im Rahmen einer Prävalenzbestimmung von dem angestrebten Schätzer ab. GKV-Routinedaten stellen jedoch für die Berechnung einer Punktprävalenz keine adäquate Datengrundlage dar, da die Berechnung einer Punktprävalenz die Definition von

Krankheitsepisoden notwendig macht. Diese lassen sich insbesondere vor dem Hintergrund der lediglich quartalsbezogenen ambulanten Diagnoseinformationen nur schwer bestimmen (114).

Die Periodenprävalenz, die eine Aussage über das Vorliegen einer Erkrankung innerhalb eines definierten Zeitraums macht, stellt u.a. aufgrund des nicht vorhandenen Recall-Bias in GKV-Routinedaten die bevorzugte Methode der Prävalenzberechnung dar. Bei der Berechnung der Periodenprävalenz, die sich in der Regel auf ein Kalenderjahr bezieht, haben sich mittlerweile verschiedene Konzepte zur Definition des Nenners etabliert. Oftmals werden alle Personen in den Nenner eingeschlossen, die mindestens an einem definierten Tag oder eine definierte Mindestanzahl an Tagen im Beobachtungszeitraum versichert waren. In anderen Studien werden wiederum Personen eingeschlossen, die in unterschiedlichen Quartalen eine Mindestanzahl an Versicherungstagen aufweisen. Zudem stellt eine im Beobachtungszeitraum durchgängige bzw. bis zum eventuellen Todesereignis durchgängige Versicherungszeit eine oft genutzte Nennerdefinition dar. Auch hier muss abgewogen werden zwischen einer restriktiven Definition, die es jedoch erlaubt, an jedem Tag des Beobachtungszeitraums den Krankheitsstatus zu überprüfen, und einer weniger restriktiven Definition, die auch Personen mit zensierten Versicherungszeiten einschließt und somit einem selektiven Einschluss in die Studienpopulation vorbeugt (114).

Generell sollte sich die Definition des Nenners zusätzlich an der betrachteten Erkrankung bzw. der gewählten Falldefinition orientieren, da jede Person im Nenner die Chance haben muss, als Fall identifiziert zu werden. Wird also, wie in einer der Einzelarbeiten (103), eine Diagnosevalidierung durch z.B. eine Arzneimittelverschreibung in einem definierten Zeitraum nach der dokumentierten Diagnose angestrebt, so muss die Nennerdefinition gewährleisten, dass die versicherte Person ab dem Datum der potentiellen Diagnosestellung den definierten Nachbeobachtungszeitraum zur Diagnosevalidierung aufweist. Hierzu müssen Patient(inn)en, deren Diagnose gegen Ende eines Kalenderjahres dokumentiert wird, ggf. auch jahresübergreifend einen Nachbeobachtungszeitraum in den Versicherungsperioden aufweisen.

Hinsichtlich der Definition des Nenners bei der Periodenprävalenzbestimmung gibt es meist nicht *die* richtige Methode. Da die einzelnen Methoden jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, erfordert die Definition des Nenners unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufs der betrachteten Erkrankung eine sorgfältige Abwägung der Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden (115).

3.1.2 Deskription der Versorgung

Neben der Ermittlung der Krankheitslast stellt die Analyse der Gesundheitsversorgung von gesunden sowie erkrankten Populationen ein Kerngebiet der deskriptiven Versorgungsforschung dar. Gegenstand der deskriptiven Versorgungsforschung auf Basis von GKV-Routinedaten sind dabei u.a. diag-

nostische und therapeutische Prozeduren aus dem Bereich der kurativen Medizin, präventive Maßnahmen, rehabilitative Versorgungsangebote, pflegerische Leistungen, sowie die Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln oder Arzneimitteln (116).

Die Fragestellungen, die Studien der deskriptiven Versorgungsforschung zugrunde liegen, weisen dabei häufig eine defizitorientierte Perspektive auf. Hierbei wird in einer Population, die z.B. gemäß Leitlinien eine bestimmte Leistung erhalten sollte, der Anteil derer ermittelt, die diese Leistung nicht erhalten haben. Weiterhin wird der Frage nachgegangen, ob Patient(inn)engruppen Leistungen erhalten, die diese nicht erhalten sollten. Diesbezüglich wurden z.B. Analysen zu potentiell inadäquaten Medikationen im Alter durchgeführt (117,118). Herausforderungen bei der Deskription der Versorgung auf Basis von GKV-Routinedaten bestehen v.a. in der Operationalisierung der Versorgungsleistung sowie in der Abbildung der Arzneimitteleinnahme. Beide Punkte stellten Problemstellungen in den Einzelarbeiten (119,120) dar und sollen im Folgenden näher erläutert werden.

3.1.2.1 Operationalisierung von Versorgungsleistungen

Leistungen, die sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor erbracht werden können, müssen anhand der im jeweiligen Sektor genutzten Kodierkataloge operationalisiert werden. Im ambulanten Bereich können die einzelnen KVen zudem KV-interne Abrechnungsziffern definieren. Diese ergeben sich aus speziellen vertraglichen Situationen, die nur innerhalb der KV gelten. Die KV-internen Abrechnungsziffern, die teilweise auch als Pseudonummern oder Symbolnummern bezeichnet werden, sind demnach nicht Bestandteil des von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herausgegebenen EBM-Katalogs. KV-interne Abrechnungsziffern werden zwar vorrangig für Impfungen vergeben, bestehen jedoch auch für andere Gesundheitsleistungen, u.a. für Herzkatheteruntersuchungen. Die umfassende Operationalisierung einzelner Gesundheitsleistungen kann demnach mit einem hohen Aufwand verbunden sein.

Ferner können Leistungen, die prinzipiell in beiden Sektoren erbracht werden können, oftmals in unterschiedlichem Detailgrad kodiert werden. So kann bei der Durchführung einer PCI im stationären Sektor die Anzahl und der Typ des Stents sowie die Anzahl der stenosierten Koronararterien anhand von OPS-Codes dokumentiert werden. Im ambulanten Sektor kann anhand des EBM-Katalogs jedoch lediglich die Durchführung einer PCI kodiert werden. In einer der Einzelarbeiten (**119**), in der die Häufigkeit von PCIs in Deutschland zwischen 2004 und 2009 beschrieben wurde, konnte hierdurch das ambulante Leistungsgeschehen nicht stratifiziert nach dem Typ des implantierten Stents dargestellt werden (**119**). In einer weiteren Einzelarbeit (**121**), in der das postinterventionelle Komplikationsrisiko zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor verglichen wurde, führte diese Limitation dazu, dass die entsprechenden auf die Krankheitsschwere hinweisenden Detailinformationen nicht zur Definition der Studienpopulation bzw. zur Confounderkontrolle genutzt werden konnten (**121**).

Dies schränkte die Möglichkeiten einem ohnehin vorliegenden confounding by disease severity in der Studie zu begegnen weiter ein. In Abschnitt 3.2 wird u.a. vor diesem Hintergrund auf verschiedene Methoden der Confounderkontrolle in der analytischen Versorgungsforschung eingegangen.

3.1.2.2 Analyse der Arzneimittelversorgung

Die Arzneimittelaufnahme kann auf Basis von GKV-Routinedaten anhand verschiedener Methoden untersucht werden. Hierbei wird unterschieden zwischen Maßzahlen, die eine Aussage über den Arzneimittelgebrauch zu einem bestimmten Zeitpunkt oder über einen bestimmten Zeitraum hinweg machen (Verschreibungsprävalenz) sowie Maßzahlen, die das Ausmaß der Einhaltung einer Arzneimitteltherapieempfehlung (Adhärenz) bzw. deren Dauer (Persistenz) beschreiben.

Anhand einer Verschreibungsprävalenz lässt sich demnach der Anteil an Patient(inn)en ermitteln, die z.B. in einem definierten Zeitraum nach einer neu diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankung ein empfohlenes Arzneimittel enthalten. Eine Verschreibungsprävalenz kann also einen ersten Eindruck der Versorgungsqualität geben.

Im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen gibt es jedoch Evidenz dafür, dass eine Nicht-Adhärenz insbesondere nach der Initiierung der Arzneimitteltherapie (z.B. nach Krankenhausentlassung) häufig ist, was u.a. für Aspirin, Betablocker und Statine gezeigt werden konnte (122). Die Nicht-Adhärenz in der Arzneimitteltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen kann dazu führen, dass das angestrebte Therapieziel, wie die Senkung des Blutdrucks oder des low density lipoprotein-Spiegels (LDL) im Serum, verfehlt wird. Zudem zeigen Studien, dass die Nicht-Adhärenz mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht und zu vermehrten Hospitalisierungen führen kann (122). Einschränkend muss hierbei jedoch angeführt werden, dass Personen, die eine höhere Adhärenz in der Arzneimitteltherapie zeigen, häufig auch weitere soziodemographische und verhaltensbezogene Faktoren aufweisen, die z.B. mit einem geringeren Morbiditäts- oder Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Demnach kann eine hohe Adhärenz als Surrogat für ein insgesamt gesundheitsbewusstes Verhalten angesehen werden. Es ist wahrscheinlich, dass dieser sogenannte „Healthy Adherer Effect“ einen Teil des beobachteten Effekts in entsprechenden Studien erklärt (123). Nichtsdestotrotz ist zur Beurteilung der Versorgungsqualität eine Analyse der Adhärenz bzw. der Persistenz der Arzneimitteltherapie essentiell.

Zur Charakterisierung der Adhärenz der Arzneimitteltherapie stehen verschiedene Maßzahlen zur Verfügung, die eine Aussage über die Verfügbarkeit eines Arzneimittels in einem gewissen Zeitraum machen. Diese setzen in der Regel die Anzahl der Tage, in der ein Medikament zur Verfügung stand, ins Verhältnis zum gesamten Beobachtungszeitraum. Zu den Maßzahlen der Adhärenz, die häufig in administrativen Gesundheitsdatenbanken berechnet werden, gehören die Medication Possession Ratio (MPR) und die Proportion of Days Covered (PDC) (124). Eine MPR von 60% würde demnach

bedeuten, dass die Patient(inn)enpopulation durchschnittlich an 60% der beobachteten Tage auf das Arzneimittel zurückgreifen konnte. Die beschriebenen Maßzahlen lassen sich gut in GKV-Routinedaten berechnen, da anhand der enthaltenen PZN u.a. die Packungsgröße sowie die Anzahl an DDD pro Tablette ermittelt werden kann. Unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung des Arzneimittels in der jeweiligen Indikation kann so die Anzahl an Tagen geschätzt werden, an denen die behandelte Person über das Arzneimittel verfügen konnte. Die Limitation der beschriebenen Maßzahlen besteht in der Tatsache, dass sie keine Aussage darüber erlauben, ob die Arzneimitteltherapie erst spät im Beobachtungszeitraum initiiert und dann kontinuierlich fortgeführt wurde, ob wiederkehrende Lücken in der Arzneimitteltherapie vorlagen oder ob die Therapie zwar früh initiiert, jedoch vorzeitig abgebrochen wurde. Zeitbezogene Muster, deren Kenntnis zur Evaluation der Arzneimitteltherapie benötigt wird, lassen sich anhand der vorgestellten Methoden zur Messung der Adhärenz der Arzneimitteltherapie demnach nicht identifizieren.

Aufgrund der Limitationen der beschriebenen Methoden wurde in einer der Einzelarbeiten **(120)** die antithrombotische Arzneimitteltherapie nach stationärer PCI anhand der Persistenz der Arzneimitteltherapie evaluiert. Bei Analysen zur Persistenz wird das Ende der Therapie geschätzt, um so eine Aussage über die Länge der Arzneimitteltherapie machen zu können. Da GKV-Routinedaten keine Informationen zu einem Therapieabbruch enthalten, muss dieser anhand des Ausbleibens von Folgeverschreibungen geschätzt werden. In der Regel wird dabei von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen, wenn innerhalb eines bestimmten Toleranzzeitraumes nach dem Aufbrauchen des geschätzten Bestands der vorherigen Arzneimittelverschreibung eine Folgeverschreibung in den Daten sichtbar ist (125,126). Die Wahl der Länge des Zeitraums muss dabei in Abhängigkeit von dem untersuchten Arzneimittel bzw. der zugrunde liegenden Erkrankung gewählt werden (126). Handelt es sich um ein Arzneimittel, das bei Bedarf eingenommen wird (z.B. bei intermittierenden Erkrankungen), erscheint ein entsprechend langer Zeitraum plausibel. Bei chronischen oder akuten Erkrankungen, die eine regelmäßige Einnahme des Arzneimittels erfordern, sollte hingegen ein kürzerer Zeitraum gewählt werden. In der Literatur werden Toleranzzeiträume sowohl als feste Anzahl an Tagen definiert (z.B. 90 Tage) oder als Anzahl an Tagen angegeben, die sich auf die geschätzte Dauer der vorherigen Verschreibung bezieht (z.B. 50% der vorherigen Verschreibung) (125,126). Letztere Herangehensweise wurde in einer der Einzelarbeiten **(120)** verwendet und bietet den Vorteil, dass bei der Bestimmung des Toleranzzeitraums die Packungsgröße der vorherigen Verschreibung und damit auch die Anzahl potentiell nicht eingenommener Tabletten berücksichtigt wird. Erfolgt das Einlösen einer weiteren Verschreibung vor dem Ende der geschätzten Dauer der vorherigen Verschreibung, wird der überlappende Zeitraum in der Regel zur Dauer der Folgeverschreibung addiert, um dem sogenannten „Stockpiling“ Rechnung zu tragen. Eine Arzneimitteltherapie gilt als abgebrochen, wenn innerhalb des Toleranzzeitraums keine weitere Verschreibung in den Daten sichtbar ist. Hierauf

aufbauend lässt sich anhand von z.B. Kaplan Meier-Analysen zu jedem Zeitpunkt der Anteil derer bestimmen, die die Therapie abgebrochen haben und ermöglicht so die Identifizierung von zeitbezogenen Therapiemustern. Die Vielzahl an Annahmen, die der beschriebenen Methode zugrunde liegen, machen dabei aber zwingend Sensitivitätsanalysen nötig, in denen u.a. der Toleranzzeitraum variiert wird.

3.1.3 Berücksichtigung sozialstatusspezifischer Merkmale in der deskriptiven Versorgungsforschung

Zwischen den einzelnen Krankenkassen bestehen historisch bedingt Unterschiede hinsichtlich des Versichertenkollektivs. Ursprünglich war die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Berufsstand ausschlaggebend für die Mitgliedschaft in einer Krankenkasse. Da sich die einzelnen Berufsgruppen z.B. hinsichtlich ihrer soziodemographischen und sozioökonomischen Merkmale unterscheiden können und die freie Krankenkassenwahl erst 1996 eingeführt wurde, sind diesbezüglich noch heute Unterschiede feststellbar. So zeigten Hoffmann und Icks (47) anhand von Daten des Bertelsmann Gesundheitsmonitors, dass 19% der AOK-Versicherten ein Abitur als höchsten Schulabschluss aufwiesen, wohingegen 48% der TK-Versicherten einen entsprechenden Bildungsgrad berichteten.

Gleichzeitig gilt als gesichert, dass sozialstatusspezifische Angaben, wie Beruf, Bildung, oder Einkommen bzw. der SES als Index dieser Einzelangaben einen Einfluss auf die Gesundheit haben (127,128). Personen mit einem niedrigeren SES weisen im Vergleich zu höheren Statusgruppen über alle Altersgruppen hinweg ein höheres Mortalitätsrisiko auf. Ein sozialer Gradient zeigt sich ebenfalls bezüglich des Morbiditätsrisikos, insbesondere bei kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen (129).

Studien zur Versorgungsforschung, die anhand von GKV-Routinedaten durchgeführt werden, basieren in der Regel auf Daten einer einzelnen Krankenkasse. Unterscheidet sich diese Krankenkasse hinsichtlich der soziodemographischen und –ökonomischen Merkmale stark von denen der Gesamtbevölkerung, so sind Ergebnisse zur Krankheitslast oder zur Gesundheitsversorgung trotz eventuell erfolgter Altersstandardisierung nicht ohne Weiteres auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Fokussiert die Studie zudem eine Erkrankung, deren Auftreten eine starke Sozialstatusassoziiierung aufweist, kann dies unter Umständen zu einer deutlichen Über- bzw. Unterschätzung der Krankheitslast oder der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen führen.

So legen weitere Analysen von Hoffmann und Icks (130) auf Basis des Bertelsmann Gesundheitsmonitors nahe, dass hinsichtlich der Prävalenz des Diabetes mellitus, eine Erkrankung deren Auftreten erwiesenermaßen eine starke Sozialstatusassoziiierung aufweist (131), deutliche Unterschiede zwischen den Versicherten der einzelnen Krankenkassen vorliegen. Die Prävalenz, die insgesamt bei 7% lag, reichte von 4% bei Versicherten der Innungskrankenkassen bis zu 11% bei AOK-Versicherten. Multivariable Modelle ergaben ferner, dass AOK-Versicherte trotz Adjustierung für Alter, Geschlecht,

Komorbidität, anthropometrische Maße sowie lebensstilbedingte Faktoren im Vergleich zu Versicherten der privaten Krankenversicherung (PKV) eine signifikant erhöhte Chance für das Auftreten eines Diabetes mellitus aufwiesen. Die Autor(inn)en schlussfolgerten daraufhin, dass bisher durchgeführte Studien zur Prävalenz des Diabetes mellitus, die lediglich auf Daten der AOK basierten, die Krankheitslast deutlich überschätzten (132).

Studien, die auf Daten mehrerer Krankenkassen basieren, wie es in den Einzelarbeiten dieser Dissertation der Fall war, schließen ein Kollektiv ein, welches hinsichtlich der Verteilung soziodemographischer Merkmale vermutlich eine höhere Repräsentativität für die Bundesbevölkerung aufweist. In den Einzelarbeiten konnte jedoch neben drei Ersatzkassen, die häufig Personen mit mittlerem oder hohem SES versichern, nur eine kleine, regional agierende AOK berücksichtigt werden, deren Versicherte eher einen mittleren oder niedrigen SES vorweisen. Insgesamt wiesen die Studienpopulationen demnach einen vergleichsweise hohen Sozialstatus auf, was je nach betrachtetem Ereignis ebenfalls zu einer Über- oder Unterschätzung der Ergebnisse geführt haben kann. Dies zeigte sich u.a. in den Analysen zur Validierung mortalitätsassoziierter Informationen (133). In dieser Einzelarbeit war die ermittelte Mortalitätsrate deutlich niedriger als externe Vergleichszahlen. Nur in dem Bundesland, die das vorrangige Einzugsgebiet der AOK darstellte, war die Mortalitätsrate gut mit den externen Daten vergleichbar.

Zur besseren Ausschöpfung des Potentials von Datenbanken, die auf Daten mehrerer Krankenkassen basieren, kann womöglich eine Gewichtung der alters- und geschlechtsspezifischen Schätzer gemäß dem Marktanteil der berücksichtigten Krankenkassen beitragen. Dies erscheint insbesondere dann sinnvoll, wenn die Krankenkasse, deren Versicherte spezifische soziodemographische Merkmale aufweisen (wie im Fall der AOK), nur einen sehr kleinen Anteil der Studienpopulation ausmacht, in der Gesamtbevölkerung gleichzeitig aber einen vergleichsweise hohen Marktanteil hat. Die Studienpopulationen der Einzelarbeiten bestand teilweise nur zu etwa 4% aus Mitgliedern der AOK. In der Gesamtbevölkerung haben alle AOK'en zusammen hingegen einen Marktanteil von etwa 33% (134).

Bei einer entsprechenden Gewichtung, ein exemplarisches Vorgehen ist in Tabelle 1 illustriert, würde pro Alters- und Geschlechtsstratum der Anteil der AOK-Versicherten an der Gesamtstudienpopulation ermittelt werden (im Beispiel 4%). Die Nenner- und Zählerinformationen der AOK-Versicherten würden anschließend gemäß dem Marktanteil der AOK im jeweiligen Stratum gewichtet (im Beispiel 33%; Spalte „AOK gew.“). Die Informationen bezüglich des Marktanteils der AOK können dabei der KM6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen werden.

Tabelle 1: Exemplarische Gewichtung der Studienpopulation anhand des Marktanteils der AOK in der Gesamtbevölkerung

	AOK		hkk		TK		Anteil AOK in Studienpop.	Marktanteil AOK in BRD	AOK gew.		hkk gew.		TK gew.	
	Nenner	Zähler	Nenner	Zähler	Nenner	Zähler			Nenner	Zähler	Nenner	Zähler	Nenner	Zähler
Frauen														
⋮														
60-64 Jahre	1.000	80	1.000	40	23.000	920	4%	33%	8.250	660	1.675	67	15.075	603
65-69 Jahre	1.200	120	1.200	72	27.600	1.656	4%	33%	9.900	990	2.010	121	18.090	1.085
70-74 Jahre	1.400	168	1.400	112	32.200	2.576	4%	33%	11.550	1.386	2.345	188	21.105	1.688
⋮														

gew.= gewichtet, BRD= Bundesrepublik Deutschland

Die dargestellten Zähler- und Nennerinformationen sind als fiktives Beispiel anzusehen.

Zur Gewichtung der hkk- und TK-spezifischen Nenner- und Zählerinformationen müsste anschließend eine Annahme über die Verteilung der restlichen Studienpopulation getroffen werden. Im gezeigten Beispiel machen TK- Versicherte $\frac{9}{10}$ und hkk-Versicherte $\frac{1}{10}$ der verbliebenden 67% der gewichteten Studienpopulation aus.

In der Summe sind die stratum-spezifischen Informationen im gewichteten Nenner hierbei identisch zum ungewichteten Nenner. Hingegen verändert sich aufgrund der Gewichtung die stratum-spezifische Zählerinformation, da in diesem Beispiel von Unterschieden in den kassenspezifischen Schätzern ausgegangen wurde. Im Anschluss an die Gewichtung der stratum-spezifischen Informationen könnte eine übliche Alters- und Geschlechtsstandardisierung durchgeführt werden.

Limitiert ist diese Methode jedoch durch die Vielzahl an Annahmen. So musste in diesem Beispiel z.B. die Annahme getroffen werden, dass die Versicherten der hkk und der TK den verbliebenen Anteil an der Gesamtbevölkerung ausmachen. Es ist jedoch bekannt, dass sich Ersatzkassen hinsichtlich des soziodemographischen Profils der Versicherten häufig von dem der Gesamtbevölkerung unterscheiden (47). Nichtsdestotrotz ermöglicht dieses Vorgehen die stärkere Gewichtung von Versicherten der AOK, die sich hinsichtlich ihrer soziodemographischen Merkmale sowie des Morbiditätsrisikos deutlich von Versicherten anderer Krankenkassen unterscheiden. Insbesondere in Studien, in denen die AOK nur einen kleinen Anteil der Studienpopulation ausmacht, kann diese Methode einen Zugewinn darstellen, da durch die Gewichtung der Nenner- und Zählerinformationen indirekt eine höhere Repräsentativität der Studienpopulation hinsichtlich soziodemographischer Merkmale erwirkt werden kann. Schätzungen zur Krankheitslast bzw. der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen könnten demnach eine höhere externe Validität aufweisen.

Dieser Methode vorzuziehen ist eine transparente Darstellung der kassenspezifischen Schätzer. Da die Krankenkassen bei Offenlegung des Morbiditätsprofils ihrer Versicherten jedoch Wettbewerbsnachteile befürchten, ist dies in der Regel nicht realisierbar.

3.2 Analytische Versorgungsforschung

In der analytischen Versorgungsforschung werden Beziehungen von Versorgungsleistungen und ihren Determinanten bzw. ihren Effekten analysiert. Auf der einen Seite wird untersucht, ob z.B. soziodemographische Merkmale den Zugang zum Gesundheitssystem und somit zu Versorgungsleistungen determinieren. Auf der anderen Seite analysieren derartige Studien, ob eine bestimmte Versorgungsleistung unter den Routinebedingungen des klinischen Alltags einen Vorteil gegenüber der Standardtherapie oder anderen Versorgungsleistungen hinsichtlich des Auftretens von definierten Endpunkten aufweist (3,116). Die Evaluation der Wirksamkeit von Versorgungsleistungen unter Alltagsbedingungen („effectiveness“) ist erforderlich, da randomisierte klinische Studien (Randomized Controlled Trials; RCT) die Wirksamkeit meist unter idealisierten Bedingungen („efficacy“) analysieren. Die restriktiv definierten Patient(inn)enkollektive werden zufällig einer Interventions- und einer oder mehreren Kontrollgruppen zugeordnet, sodass im Idealfall sowohl gemessene als auch ungemessene Confounder in den einzelnen Gruppen ähnlich häufig auftreten. Da die Versorgungsleistungen in der Routineversorgung in der Regel von einem älteren und kränkeren Kollektiv in Anspruch genommen werden, welches womöglich eine schlechtere Adhärenz aufweist als Patient(inn)en aus klinischen Studien, kann sich die Wirksamkeit der Versorgungsleistungen unter Routinebedingungen anders als im kontrollierten Setting darstellen (135).

Routinemäßig generierte Versorgungsdaten enthalten Informationen zu Versorgungsleistungen, deren Verschreibung oder Durchführung eine rational gefällte Entscheidung von Patient(inn)en oder dem ärztlichen Personal zugrunde liegt. Entsprechende Entscheidungen können von der Patient(inn)enpräferenz, der Komorbidität, der Schwere der Erkrankung und vielen weiteren Faktoren abhängen (98). Sind entsprechende Patient(inn)eneigenschaften, die die Wahrscheinlichkeit des Erhalts einer Versorgungsleistung beeinflussen, gleichzeitig zum untersuchten Outcome korreliert, kann ein confounding by indication bzw. ein confounding by disease severity die geschätzten Effekte verzerren (99).

PCIs, die Gegenstand einer der Einzelarbeiten waren (121), können sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor durchgeführt werden. Hierbei ist anzunehmen, dass Patient(inn)en mit einer schwereren Erkrankung bzw. einer höheren Komorbidität und somit einem erhöhten periinterventiellen Komplikationsrisiko (136) eher im stationären Sektor behandelt werden. Dadurch ergibt sich bei einem Vergleich der Komplikationsraten zwischen den beiden Sektoren, wie er in der genannten Einzelarbeit durchgeführt wurde (121), ein confounding by disease severity.

In der analytischen Versorgungsforschung auf Basis von GKV-Routinedaten ergeben sich daher insbesondere vor dem Hintergrund eines begrenzten Datenumfangs Herausforderungen in der Homogenisierung der Behandlungskollektive. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (98). Häufig wird in Beobachtungsstudien versucht, durch eine restriktive Definition der Studienpopulation,

nach Confoundern gematchte Kontrollgruppen, eine stratifizierte Regressionsanalyse oder durch den Einschluss der Confounder in ein statistisches Regressionsmodell ein Confounding der Ergebnisse zu vermeiden und somit zur Erhöhung der internen Validität der Ergebnisse beizutragen (99,137). Zunehmend werden auch statistische Methoden wie „Instrumentelle Variablen“, „Marginal Structural Models“ oder „Propensity Score (PS)“ Methoden genutzt, um einem Confounding entgegenzuwirken. Letztere wurden in einer Einzelarbeit angewendet, in der das Komplikationsrisiko nach einer PCI zwischen dem ambulanten und stationären Sektor verglichen wurde (121). In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen PS Methoden vorgestellt sowie deren Limitationen vor dem Hintergrund dieser Einzelarbeit diskutiert.

3.2.1 Propensity Score Methoden

Der PS ist in der Versorgungsforschung häufig definiert als die unter Berücksichtigung der Confounder bedingte Wahrscheinlichkeit, die beobachtete Versorgungsleistung zu erhalten. Dabei wird in einem logistischen Regressionsmodell unter Berücksichtigung aller vorab definierten Kovariablen die Wahrscheinlichkeit geschätzt, die beobachtete Versorgungsleistung zu erhalten (138). Die mit diesem Modell geschätzte Wahrscheinlichkeit, versorgt zu sein, stellt den PS dar, der demnach eine Spannweite von 0 bis 1 haben kann. Der PS wird häufig für ein Matching der versorgten und nicht versorgten Patient(inn)en verwendet, d.h. auf Basis des PS werden Paare von Personen identifiziert, die die gleiche Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der Versorgungsleistung aufweisen, wobei nur eine dieser Personen tatsächlich mit der betrachteten Leistung versorgt wurde. Weiterhin kann der PS dazu genutzt werden, eine gewichtete Regressionsanalyse durchzuführen, in der statistischen Regressionsanalyse nach dem PS zu stratifizieren oder den PS in das statistische Regressionsmodell als Einflussgröße aufzunehmen (138).

Matching

Im Rahmen eines PS Matchings werden auf Basis des PS ein oder mehrere Kontrollpatient(inn)en einer versorgten Person zugeordnet. Verschiedene Ansätze des Matchings stehen hierfür zur Verfügung. Zunächst wird dabei festgelegt, ob versorgten Personen nur eine Kontrolle (1:1 Matching), eine definierte Anzahl mehrerer Kontrollen (1:2, 1:3, etc.) oder eine variable Anzahl an Kontrollen zugeordnet werden sollen (1:n Matching) (139). Studien zeigten diesbezüglich, dass das Matching einer variablen Anzahl mehrerer Kontrollen in der Regel zu einer besseren Bias-Reduktion beitragen kann (139).

In einer der Einzelarbeiten (121) wurden PS Methoden im Kontext des Vergleichs von Komplikationsraten nach elektiver PCI zwischen dem ambulanten und dem stationären Sektor genutzt. Die Ausgangspopulation umfasste dabei eine kleine Anzahl ambulant durchgeführter PCIs sowie eine große

Anzahl stationär durchgeführter PCIs. Letztlich wurden stationäre PCIs mittels 1:1 Matching den ambulanten PCIs anhand des PS zugeordnet. So sollte eine weitere Reduktion des ohnehin kleinen Kollektivs ambulanter PCIs vermieden werden, welche sich bei fehlenden Kontrollen in einem Matching mit einer definierten Anzahl mehrerer Kontrollen womöglich ergeben hätte. Eine weitere Reduktion der Anzahl ambulant durchgeführter PCIs hätte im statistischen Regressionsmodell zu einer geringeren Effizienz des Effektschätzers geführt. Im Nachhinein betrachtet hätte das Matching von einer variablen Anzahl an Kontrollen hier vermutlich die zu bevorzugende Methode dargestellt, da so eine weitere Reduktion ambulanter PCIs vermieden worden wäre, jedoch trotzdem eine höhere Anzahl stationärer PCIs in der gematchten Population eingeschlossen gewesen wäre.

Im Rahmen des Matchings kann einer versorgten Person eine Kontrolle zugeordnet werden, die bezüglich des PS die geringste Distanz zur versorgten Person aufweist (Nearest Neighbor Matching). Wird zusätzlich eine maximal definierte Abweichung zum PS der versorgten Person festgelegt, spricht man vom Caliper Matching. Beim Greedy Matching, welches in der genannten Studie **(121)** verwendet wurde, wird zunächst per Zufall eine versorgte Person identifiziert. Dieser Person wird anschließend die Kontrolle zugeordnet, die ihr hinsichtlich des PS am ähnlichsten ist. Anschließend wird dieses Vorgehen für die verbliebenden behandelten Patient(inn)en wiederholt, bis allen behandelten Patient(inn)en ein oder mehrere Kontrollen zugewiesen wurden. Hierbei wird also in Kauf genommen, dass eine zugeordnete Kontrolle zu einem späteren Zeitpunkt einer anderen behandelten Person hinsichtlich des PS ähnlicher hätte sein können (138,139).

Das PS Matching erzeugt eine quasi-experimentelle Studienpopulation, in der der PS und demnach auch die einzelnen Confounder in den beiden Vergleichsgruppen balanciert sind. Grundsätzlich ist das PS Matching dadurch limitiert, dass Patient(inn)en mit einer Versorgungsleistung, für die sich keine gematchten Kontrollen finden, von der Studienpopulation ausgeschlossen werden. Die gematchte Studienpopulation unterscheidet sich deshalb häufig von der Ausgangspopulation, was bei der Interpretation bzw. der Generalisierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt werden muss (138,140).

Gewichtung

Eine weitere in der Einzelarbeit **(121)** genutzte PS Methode stellt die Gewichtung gemäß des PS dar. Bei dieser PS Methode werden die einzelnen Patient(inn)en der beiden Behandlungskollektive gewichtet, um so eine Pseudopopulation zu erzeugen, in der eine balancierte Verteilung der Confounder vorliegt. Auf die Details der Gewichtung soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Vorteilhaft bei der Gewichtung gemäß dem PS ist, dass im Gegensatz zum PS Matching keine Personen der Gesamtpopulation ausgeschlossen werden müssen. Somit weist die gewichtete Pseudopopu-

lation eine höhere Repräsentativität für die Charakteristika der Gesamtpopulation auf. Die Ergebnisse können somit auf die gesamte Ausgangspopulation bezogen werden (138).

Darüber hinaus stehen weitere PS Methoden zur Verfügung, die im Rahmen der Studie nicht genutzt wurden, im Folgenden jedoch kurz erläutert werden sollen.

Stratifizierung

Bei der Stratifizierung gemäß dem PS wird die Studienpopulation anhand des PS in unterschiedlich große Subpopulationen geteilt (z.B. Quintile oder Dezile) (139). Innerhalb der Subpopulationen wird dann die statistische Analyse durchgeführt und ein Effektschätzer der Behandlung berechnet. Hierbei werden demnach Kollektive miteinander verglichen, die einen ähnlichen PS und somit eine ähnliche Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der untersuchten Versorgungsleistung aufweisen (139). Anschließend werden die Effektschätzer der einzelnen Strata zu einem Gesamtschätzer gepoolt. Hierbei wird eine Gewichtung der einzelnen Effektschätzer proportional zu der Anzahl der Outcomes in dem jeweiligen Stratum vorgenommen (138,139). Studien zeigten, dass in Abhängigkeit von der Wahl der Anzahl der Strata bis zu 90% des bestehenden Confoundings eliminiert werden konnte. Die Reduzierung des Bias nahm dabei mit zunehmender Anzahl an Strata zu, wobei der Zusatznutzen mit jedem zusätzlichen Stratum diesbezüglich rückläufig war (139).

Adjustierung

Eine weitere Möglichkeit der Nutzung des PS in der analytischen Versorgungsforschung besteht in der Berücksichtigung des PS als unabhängige Variable im Regressionsmodell. Hierbei wird der PS neben der Exposition und dem Outcome und ggf. weiteren Kovariablen als kontinuierliche Variable im Regressionsmodell berücksichtigt (139).

Insgesamt stellen PS Methoden in spezifischen Settings eine wertvolle Alternative zur multivariablen Confounder-Adjustierung dar. Insbesondere bei einer großen Anzahl an Confoundern und einer gleichzeitig niedrigen Anzahl an Outcomes, kann die Nutzung von PS Methoden hilfreich sein, da die Informationen zu potentiellen Confoundern in einer Variable gebündelt sind. Im Gegensatz zur Berücksichtigung der einzelnen Confounder im statistischen Modell, können PS Methoden so trotzdem eine stabile Ermittlung des Effektschätzers gewährleisten (141). Nichtsdestotrotz kann zur Bestimmung des PS nur auf solche Informationen zurückgegriffen werden, die in der zugrunde liegenden Datenquelle enthalten sind. In der beschriebenen Einzelarbeit (121) lagen z.B. keine Informationen zur Krankheitsschwere vor, die zur Berücksichtigung des confoundings by disease severity hätten genutzt werden können. Ein ungemessenes Confounding, welches sich in der Studie hieraus ergab, konnte und kann generell durch die Anwendung von PS Methoden in der Regel nicht aufgelöst wer-

den. So kommen Stürmer und Kollegen (141) in einem Review von Studien, die sowohl PS Methoden als auch konventionelle multivariable Methoden angewendet haben, zu dem Ergebnis, dass die Evidenz eines Zusatznutzens von PS Methoden nur gering ist.

High Dimensional Propensity Scores

Wie in den vorhergehenden Abschnitten ausführlich erläutert wurde, war eine der Einzelarbeiten dieser Dissertation **(121)** dadurch limitiert, dass Angaben zur Krankheitsschwere in der Regel nicht in den GKV-Routinedaten enthalten sind und es so zu einem ungemessenen bzw. residuellen Confounding der Ergebnisse kommen kann. Dies führte vermutlich dazu, dass für ambulant durchgeführte PCIs ein deutlich vermindertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu stationären PCIs ermittelt wurde, welches in dem beobachteten Ausmaß nicht plausibel erschien **(121)**.

Zwar enthalten GKV-Routinedaten Surrogatparameter für die Krankheitsschwere, wie z.B. eine spezifische Arzneimitteltherapie oder die Intensität der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, in der Regel ist die Korrelation des Surrogats zum nicht messbaren Confounder aber zu gering, um hierdurch ein Confounding vollends zu eliminieren (142). Jedoch wird davon ausgegangen, dass die Berücksichtigung einer sehr hohen Anzahl von Surrogatparametern des ungemessenen Confounders zu einer relevanten Reduktion bzw. einer Eliminierung des Confoundings beitragen kann.

Schneeweiss et al. (142) schlugen hierzu ein semi-automatisiertes Verfahren zur empirischen Identifikation relevanter Kovariablen vor, die kombiniert in einem PS zur Berücksichtigung ungemessener Confounder beitragen können (High Dimensional Propensity Score (hd-PS)). Im Rahmen der hd-PS Methode wird zunächst in den unterschiedlichen Dimensionen der Daten, wie z.B. den ambulanten Leistungen, den stationären Leistungen, den Arzneimittelverschreibungen etc. eine vordefinierte Anzahl von Codes identifiziert, die in einem bestimmten Zeitraum am häufigsten in der Studienpopulation auftreten. Für jeden Patienten der Population werden pro Code drei Variablen ermittelt, die angeben, ob der jeweilige Code häufiger als einmal, häufiger als der Median der Codes bzw. häufiger als das 75ste Perzentil der Codes in dem bestimmten Zeitraum auftraten. Für jede dieser Variablen wird anschließend geschätzt, in welchem Ausmaß sie zur Adjustierung des Confoundings beitragen kann. Daraufhin erfolgt eine Priorisierung der Kovariablen, indem nur eine definierte Anzahl der Variablen selektiert wird, die den potentiell größten Beitrag zur Reduktion des Confoundings beitragen. Unter Berücksichtigung dieser priorisierten Kovariablen wird dann zusammen mit soziodemographischen Variablen sowie weiteren für die Studienfrage relevanten Variablen in einem multivariablen Regressionsmodell die Wahrscheinlichkeit geschätzt, die betrachtete Behandlung zu erhalten. Die durch das Modell vorhergesagte Wahrscheinlichkeit stellt den hd-PS dar. Anhand des hd-PS können anschließend die bereits in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen PS Methoden angewendet werden.

Die semi-automatisierte Selektion von Kovariablen ermöglicht demnach die Berücksichtigung von Variablen, die forschende Personen anhand derzeit bestehender Evidenz nicht ausgewählt hätten, die aber dennoch zur Reduktion des Confoundings in der untersuchten Beziehung zwischen Exposition und Endpunkt beitragen können. Schneeweiss et al. (142) zeigten in ihrer Arbeit, dass die Analysen, in denen hd-PS genutzt wurden, am ehesten aus RCT's bekannte Ergebnisse reproduzieren konnten. Sie schlussfolgerten daraufhin, dass hd-PS zur Reduktion von ungemessenem Confounding beitragen können, ohne diesbezüglich das Ausmaß quantifizieren zu können (142).

Große Gesundheitsdatenbanken stellen prinzipiell eine gute Datengrundlage für die Anwendung von hd-PS dar, da zum einen viele Informationen in mehreren Dimensionen vorliegen. Zum anderen enthalten sie in der Regel Informationen zu einer großen Anzahl von Personen, was eine Voraussetzung für eine stabile Schätzung des hd-PS mit oftmals mehreren Hundert Kovariablen darstellt (142). Hd-PS Methoden wurden bisher vorrangig in pharmakoepidemiologischen Studien auf Basis von amerikanischen Gesundheitsdatenbanken angewendet. Hingegen bestehen noch wenige Erfahrungen im Einsatz von hd-PS auf Basis von GKV-Routinedaten (143). Um den Zusatznutzen der hd-PS in der beschriebenen Studienfrage zu evaluieren, wurde unter Beteiligung des Autors dieser Dissertation kürzlich ein Antrag zur Forschungsförderung gestellt.

3.3 Validierung von GKV-Routinedaten

Der administrative Charakter der GKV-Routinedaten bzw. die Tatsache, dass die Daten nicht eigens für den Forschungszweck erhoben wurden, macht eine Prüfung der Validität der Informationen erforderlich, die essentieller Bestandteil der jeweiligen Studie sind. Die hierfür zur Verfügung stehenden Methoden der Validierung wurden bereits ausführlich von Hoffmann et al. (97) sowie von Horenkamp-Sonntag et al. (144) beschrieben.

GKV-Routinedaten wurden bis jetzt vergleichsweise selten validiert, was insbesondere auf die Validierung anhand eines externen Goldstandards zutrifft (97). Hingegen stellt die bereits beschriebene Diagnosevalidierung (Abschnitt 3.1.1.1) eine Methode dar, die in auf GKV-Routinedaten basierenden Studien häufig Anwendung findet (110).

Demgegenüber wurden internationale Gesundheitsdatenbanken bereits im Rahmen einer Vielzahl von externen Validierungsstudien evaluiert. Der Großteil dieser Studien validierte dabei Algorithmen zur Identifizierung von an bestimmten Erkrankungen leidenden Patient(inn)en. Mittlerweile liegen sogar systematische Übersichtsarbeiten zur Validität der Diagnoseinformationen bzw. der Fallidentifikationsalgorithmen u.a. für Myokardinfarkt (145) oder Herzinsuffizienz (146) vor.

In zwei Einzelarbeiten (133,147) wurde die Validität mortalitätsassoziierter Informationen mittels verschiedener Methoden validiert. Diesbezügliche Herausforderungen sollen in den folgenden Abschnitten diskutiert und mit Beispielen angereichert werden.

3.3.1 Plausibilisierung

Nach Erhalt der GKV-Routinedaten stellt die Plausibilisierung der Daten in der Regel die erste Maßnahme zur Sicherung einer hohen Datenqualität dar. Die entsprechenden Prüfungen sollten dabei unabhängig von der zu untersuchenden Fragestellungen durchgeführt werden und stellen den Mindeststandard in der Arbeit mit GKV-Routinedaten dar (97,144). Im Rahmen der Plausibilisierung der Daten wird zum einen geprüft, ob alle beantragten Variablen geliefert wurden und ob Daten zu allen Versicherten vorliegen, die in einer eventuell vorangegangenen Datenlieferung enthalten waren. Einfache Häufigkeitsauszählungen der gelieferten Variablen, geben zudem einen ersten Eindruck über die Plausibilität der Daten. Im Fall von starken Ausreißern oder grundsätzlich unplausiblen Verteilungen ergibt sich möglicherweise schon an diesem Punkt die Notwendigkeit einer Rücksprache mit der datenliefernden Stelle bzw. einer Neulieferung der Daten (144). Die Plausibilisierung der GKV-Routinedaten stellt in forschenden Einrichtungen in der Regel eine routinemäßig etablierte Qualitätssicherungsmaßnahme dar.

3.3.2 Interne Validierung

Bei der internen Validierung von GKV-Routinedaten werden in der Regel bereits solche Informationen fokussiert, die bei der angestrebten Studie als Exposition, Outcome oder Confounder von Relevanz sind. Grundsätzlich werden im Rahmen einer internen Validierung nur Informationen herangezogen, die bereits im Datenbestand enthalten sind. Die Methoden der Diagnosevalidierung werden im Folgenden nicht erläutert, da diese bereits ausführlich in Abschnitt 3.1.1.1 vorgestellt wurden.

Interne Konsistenzprüfung

Im Rahmen der internen Konsistenzprüfung werden in der Regel erste deskriptive Auswertungen vorgenommen, die einen Hinweis auf die Validität der Daten geben können. Häufig wird dabei überprüft, ob bestimmte bekannte (zeitliche) Verläufe einzelner Informationen in den Daten sichtbar werden. Unter anderem ist bekannt, dass die Anzahl an Hospitalisierungen am Ende des Jahres rückläufig ist, da in diesem Zeitraum weniger elektive Eingriffe durchgeführt werden (97). Zudem gilt ein Anstieg von Herzinfarkt-bedingten Hospitalisierungen in der kalten Jahreszeit als gesichert (148). Hoffmann et al. (97) illustrierten am Beispiel des zeitlichen Verlaufs von Hospitalisierungsraten, dass etwaige Unvollständigkeiten in der Datenlieferung einer einzelnen Krankenkasse (KK1 in Abbildung 2) sich deutlich einfacher identifizieren lassen, wenn Daten mehrerer Krankenkassen (KK2 und KK3 in Abbildung 2) vorliegen (97). Bei Vorliegen von Daten einer einzelnen Krankenkasse lassen sich hinge-

gen vielfach nur Unplausibilitäten erkennen, die sich in Form von abrupten Brüchen bei Trendanalysen zeigen.

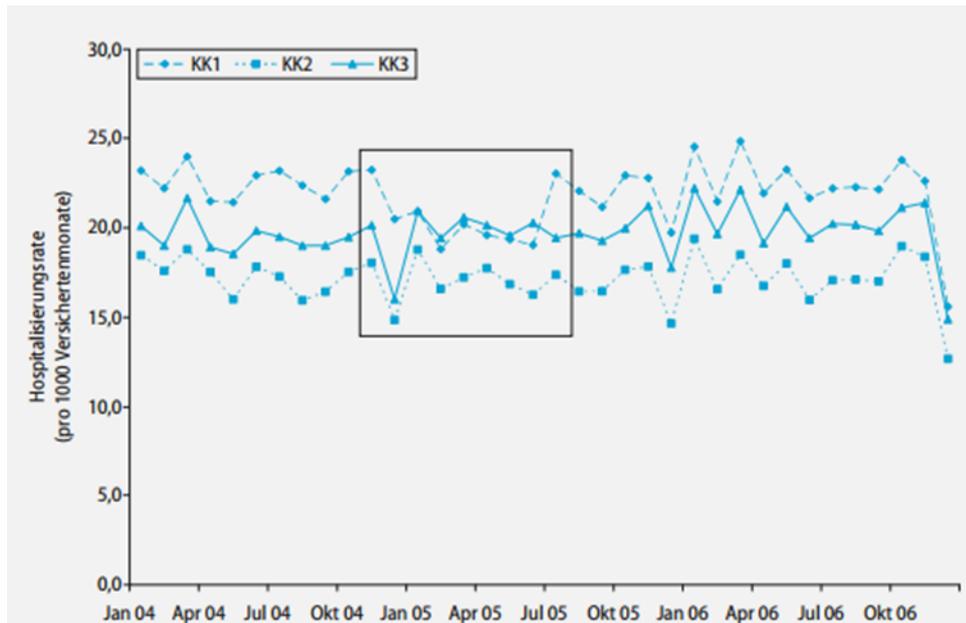


Abbildung 2: Interne Konsistenzprüfung anhand des zeitlichen Trends von Hospitalisierungsraten. Abbildung entnommen aus Hoffmann et al. (97)

In einer der Einzelarbeiten (**133**) wurde die interne Konsistenz von Angaben zum Todesdatum in den GKV-Routinedaten geprüft. Ein Tod kann in den Kassendaten sowohl in den Stammdaten der Versicherten, als auch in den Krankenhausdaten (bei Versterben im Krankenhaus) dokumentiert werden. Da beide Informationen auf unterschiedlichem Meldeweg zu den Krankenkassen gelangen, sind Abweichungen bezüglich der Angaben zum Todesdatum zwischen den beiden Quellen möglich und können auf eine verminderte Datenqualität hindeuten. Die Analysen ergaben hier, dass bei Personen, die im Krankenhaus verstorben sind, die Angaben zum Todesdatum zu 98% übereinstimmten, was eine hohe Validität entsprechender Angaben in den GKV-Routinedaten vermuten lässt.

Reproduktion bekannter Zusammenhänge

Eine weitere Methode der internen Validierung stellt die Reproduktion solcher Zusammenhänge dar, für die bereits eine gesicherte Evidenzgrundlage besteht (97). Denkbar ist hier, dass anhand der zu validierenden Datengrundlage überprüft wird, ob Analysen ein gehäuftes Auftreten eines akuten Myokardinfarkts bei Patient(inn)en mit arterieller Hypertonie oder ein erhöhtes Risiko eines ischämischen Schlaganfalls bei Patient(inn)en mit VHF ergeben.

Grundsätzlich kann die interne Validierung von GKV-Routinedaten erste Hinweise auf Unplausibilitäten in den Daten geben und das Risiko für eine Missklassifikation von Exposition oder Outcome in der Studie verringern. Nichtsdestotrotz kann die interne Validierung keine externe Validierungsstudie

ersetzen, da nur Informationen herangezogen werden, die ebenfalls in der Datenquelle enthalten sind und daher ebenfalls durch die administrativen Rahmenbedingungen fehlerbehaftet sein können. Die letztendliche Validität einer in den GKV-Routinedaten enthaltenen Information kann nur durch eine Verknüpfung mit einer externen Datenquelle überprüft werden, die den entsprechenden Goldstandard enthält (97).

3.3.3 Externe Validierung

Die externe Validierung umfasst grundsätzlich den Abgleich von Informationen, die in den GKV-Routinedaten enthalten sind, mit einer externen Datenquelle (97). Dieser Abgleich kann in Form eines Vergleichs epidemiologischer Schätzer auf aggregierter Ebene erfolgen (indirekte externe Validierung) oder in Form der personenbezogenen Verknüpfung mit einer Datenquelle, die den entsprechenden Goldstandard enthält (direkte externe Validierung).

Indirekte externe Validierung

Im Rahmen der direkten externen Validierung wird basierend auf den GKV-Routinedaten ein epidemiologischer Schätzer für die zu validierende Information berechnet (97,144). Beispielhaft sei hier die Berechnung einer Prävalenz oder Inzidenz zur Validierung einer Diagnoseinformation oder die Ermittlung eines Schätzers zum Inanspruchnahmeverhalten zur Validierung einer Versorgungsleistung genannt. Als Vergleichsgröße wird idealerweise eine Erhebung herangezogen, die als repräsentativ für die Bevölkerungsgruppe gilt, für die in der Studie eine Aussage getroffen werden soll. Um die Vergleichbarkeit der beiden Datenquellen gewährleisten zu können, sollte die interessierende Information in beiden Datenquellen ähnlich operationalisiert sein. Um Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsstruktur zwischen den Datenquellen ausgleichen zu können, sollten die Schätzer zudem einer entsprechenden Adjustierung unterzogen werden. Über den Vergleich der Schätzer aus den beiden Datenquellen werden anschließend Aussagen zur Validität der in den GKV-Routinedaten enthaltenen Informationen abgeleitet (97,144).

In einer der Einzelarbeiten (**133**) wurde die Validität von mortalitätsassoziierten Informationen mittels einer indirekten externen Validierung geprüft. Auf Basis der Mortalitätsinformationen in den GKV-Routinedaten wurden verschiedene Mortalitätsindikatoren ermittelt und mit denen des Statistischen Bundesamts verglichen. Wie bereits an anderer Stelle beschrieben wurde, ergab sich in dieser Einzelarbeit eine Unterschätzung der Mortalitätsrate im Vergleich zu externen Daten, die aufgrund soziodemographischer Spezifika der Studienpopulation plausibel erschienen und zu erwarten waren. Die indirekte externe Validierung ist im Vergleich zu der direkten externen Validierung mit einem vergleichsweise geringen Zeit- und Kostenaufwand sowie geringeren administrativen Anforderungen verbunden. Nichtsdestotrotz ermöglicht diese Methode keine endgültige Einschätzung der Validität

der betrachteten Informationen, da es sich lediglich um einen Abgleich auf aggregierter Ebene handelt. Denkbar ist, dass methodische Unterschiede zwischen den Studien zu Abweichungen zwischen den Ergebnissen führen, obwohl die Informationen in den GKV-Routinedaten valide sind. Andersherum können die Analysen trotz invalider Daten zufällig einen vergleichbaren Schätzer ergeben.

Direkte externe Validierung

In der direkten externen Validierung wird auf patient(inn)enindividueller Ebene eine Verknüpfung der GKV-Routinedaten mit einer externen Datenquelle angestrebt, die den Goldstandard enthält (97,144). Der Goldstandard kann hierbei eine Krankenakte zur Validierung von Diagnosen oder ein Originalrezept zur Validierung von Arzneimittelinformationen sein. Denkbar sind zudem Verknüpfungen mit einer bestehenden Primärdatenerhebung, einem Register sowie die Befragung des ärztlichen Personals oder der Patient(inn)en.

In einer weiteren Einzelarbeit (147) wurden die GKV-Routinedaten anhand eines deterministischen Linkage (Dieses wird in Abschnitt 3.4 näher erläutert) mit den Daten des Bremer Mortalitätsindex (BreMI) verknüpft, um so die Validität des Todesstatus sowie des Todesdatums untersuchen zu können. Der BreMI enthält die auf dem Totenschein dokumentierten Informationen aller verstorbenen Bremer Bürger und ermöglicht diesbezüglich Zugang zur Goldstandardinformation. Die Analysen zeigten, dass das Todesdatum in den GKV-Routinedaten bei 98% aller Verstorbenen korrekt war. Zudem war der Todesstatus bei 84% der verknüpften Verstorbenen in den GKV-Routinedaten korrekt dokumentiert. Dieser vergleichsweise geringe Wert resultiert v.a. aus den Limitationen des BreMI, welcher z.B. keine Informationen zu Bremern enthält, die außerhalb von Bremen versterben (149). Zudem sind Patient(inn)en, die kurz vor dem Tod in eine Pflegeeinrichtung oder zur Familie ins niedersächsische Umland ziehen, nicht in den Daten des BreMI enthalten. In den GKV-Routinedaten werden diese Personen jedoch womöglich noch mit einem Bremer Wohnsitz geführt. Zudem kann ein fehlerhaftes Linkage, auf das in Abschnitt 3.4.2 näher eingegangen wird, zu einer verminderten Akkuratheit des Todesstatus beigetragen haben.

Die personenbezogene Verknüpfung der Datensätze erlaubt dabei die Bestimmung von gängigen Teststatistiken, wie Sensitivität, Spezifität, sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert. Eine wirkliche Quantifizierung der Validität von GKV-Routinedaten wird demnach lediglich durch die direkte externe Validierung ermöglicht. Häufig lässt sich eine personenbezogene Verknüpfung der Daten aufgrund hoher datenschutzrechtlicher Hürden jedoch nicht realisieren. Zudem sind entsprechende Studien mit einem vergleichsweise hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden und werden in Deutschland daher eher selten durchgeführt.

3.4 Linkage von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen

GKV-Routinedaten sind durch ihren administrativen Charakter im Datenumfang bzw. im Detailgrad der enthaltenen Informationen teilweise begrenzt. Wie bereits erläutert, enthalten sie in der Regel keine Angaben zum Schweregrad einer Erkrankung. Darüber hinaus fehlen klinische Angaben sowie Laborparameter und anthropometrische Maße wie Größe und Gewicht. Stellen entsprechende Informationen Störgrößen in einer Studie da, müssen Surrogatparameter identifiziert werden, um diese im Rahmen einer Confounderkontrolle berücksichtigen zu können. Eine weitere Möglichkeit dieser Limitation zu begegnen stellt die Anreicherung der GKV-Routinedaten mit Informationen anderer Datenquellen dar, die die interessierenden Merkmale enthalten (Record Linkage). Ferner kommt ein Record Linkage von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen zur Anwendung, um eine Validierung der GKV-Routinedaten vorzunehmen.

Ein Linkage von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen ist vor dem Hintergrund hoher administrativer Hürden mit einem erheblichen Aufwand verbunden. In zwei Einzelarbeiten (147,150) wurden GKV-Routinedaten erfolgreich mit anderen Datenquellen verknüpft. Die Herausforderungen der hierbei genutzten und von darüber hinausgehenden Methoden sollen im Folgenden diskutiert werden. Auf datenschutzrechtliche Aspekte der Kryptographierung bzw. der Einbindung eines Treuhänders im Rahmen des Record Linkage wird hierbei nicht eingegangen.

3.4.1 Deterministisches Record Linkage

Unter Record Linkage wird grundsätzlich die Verknüpfung von Informationen aus zwei Datensätzen verstanden, die sich auf dieselbe Einheit (z.B. Person, Krankenhaus, Wohnregion) beziehen. Das Record Linkage stellt dabei in der Regel ein automatisiertes Verfahren dar, welchem verschiedene Methoden zugrunde liegen können. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Treffsicherheit, aber auch hinsichtlich des rechnerischen Aufwands und der datenschutzrechtlichen Anforderungen.

Die Verknüpfung zweier Datensätze bei einer exakten Übereinstimmung einer oder mehrerer Linkage-Variablen wird als deterministisches Linkage bezeichnet. Um eine hohe Treffsicherheit des deterministischen Linkage zu gewährleisten, sollte die gewählte Linkage-Variable u.a. einzigartig und im Zeitverlauf unveränderlich sein (151). Häufig wird dabei eine eindeutige Personenkennziffer als Linkage-Variable herangezogen. Deutsche Datenbestände verschiedener Quellen beinhalten in der Regel unterschiedliche Personenkennziffern, was ein deterministisches Record Linkage erschwert. Beispielsweise enthalten Routinedaten der GKV und der gesetzlichen Rentenversicherung unterschiedliche Personenkennziffern. In skandinavischen Ländern liegen hingegen in einem Großteil der Datenbestände einheitliche, lebenslang gültige Personenkennziffern vor. Dies erlaubt die Untersuchung einer Vielzahl von Fragestellungen, ohne dass zusätzliche Daten erhoben werden müssen (152).

Liegt eine eindeutige Personenkennziffer nicht in beiden interessierenden Datensätzen vor, kann zudem auch auf eine Kombination von personenidentifizierenden Merkmalen als Linkage-Variable zurückgegriffen werden. Hierbei wird eine Verknüpfung der beiden Datenbestände vorgenommen, wenn alle berücksichtigten Informationen exakt übereinstimmen. Die Auswahl dieser Merkmale erfolgt dabei anhand ihrer diskriminatorischen Fähigkeit bzw. ihrer Fehleranfälligkeit oder Veränderlichkeit. So ist das Geburtsdatum hierfür besonders geeignet, da es aufgrund der Vielzahl an Möglichkeiten eine hohe diskriminatorische Fähigkeit aufweist und zudem unveränderlich ist. Der anhand einer Regionenkenziffer dokumentierte Wohnort weist zwar ebenfalls eine vergleichsweise hohe diskriminatorische Fähigkeit auf, kann sich durch Umzüge jedoch ändern. Häufig setzt sich die kombinierte Linkage-Variable aus Informationen zum Namen, dem Geschlecht, dem Geburtsdatum und ggf. dem Wohnort der Person zusammen (151).

Ist von einer hohen Fehleranfälligkeit einer Variable auszugehen, so wird das Linkage-Kriterium häufig aufgeweicht (fehlertolerante Verfahren). Hierbei werden zur Identifizierung eines „Matches“ die exakte Übereinstimmung einer definierten Anzahl von Merkmalen und die teilweise Übereinstimmung eines weiteren Merkmales gefordert, z.B. die exakte Übereinstimmung der ersten drei Stellen einer mehrebigigen Regionenkenziffer (151).

In einer der Einzelarbeiten **(150)** wurden Daten eines KIS einer kardiologischen Klinik aus dem Nordwesten Deutschlands mit stationären Abrechnungsdaten von zwei regional agierenden Krankenkassen verknüpft. Die Daten des KIS enthalten verschiedene ergänzende Informationen (u.a. Ejektionsfraktion, Herzfrequenz, Größe und Gewicht), die u.a. in der Ermittlung von Prädiktoren für Ereignisse im Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen einen Zugewinn darstellen können. Die beiden Datenquellen wurden anhand eines deterministischen Linkage auf Basis der pseudonymisierten Versichertennummer verknüpft. Zudem wurde ein fehlertolerantes deterministisches Linkage durchgeführt, welches nicht auf primär personenidentifizierenden Merkmalen (wie Namen, Geburtsdatum, Wohnadresse, Versichertennummer) basierte. Im Rahmen dieses Linkage-Ansatzes wurden zwei Einträge miteinander verknüpft, wenn sowohl das Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie ein definierter Anteil an stationären Diagnosen exakt übereinstimmten. Das fehlertolerante deterministische Linkage wurde anschließend anhand des Linkages mittels pseudonymisierter Versichertennummer evaluiert. In den Analysen zeigte sich eine gute Sensitivität des fehlertoleranten Linkage-Ansatzes. Bei Übereinstimmung von 30% der Diagnosen wurden 87% der zusammengehörenden Dateneinträge korrekt verlinkt. Bei Erhöhung des Anteils übereinstimmender Diagnosen war ein deutliches Absinken der Sensitivität zu beobachten. Der gewählte Linkage-Ansatz stellt insofern eine attraktive Methode dar, da er nicht auf personenidentifizierenden Informationen basiert und somit leichter den datenschutzrechtlichen Anforderungen genügen kann.

Fehlertolerante Linkage-Methoden sind in der Regel mit einem sehr hohen Rechenaufwand verbunden. Um den Rechenaufwand zu reduzieren, wird empfohlen, den Abgleich nur in Gruppen durchzuführen, die zumindest in einer bestimmten Teilinformation übereinstimmen (sog. „Blocking“). Nach erfolgtem Matching sollte beim fehlertoleranten deterministischen Linkage eine manuelle Überprüfung der Treffsicherheit erfolgen, im Rahmen derer fehlerhafte „Matches“ korrigiert werden können (sog. „Clerical Review“) (151).

3.4.2 Probabilistisches Record Linkage

Ein deterministisches Linkage stößt dann an seine Grenzen, wenn die zur Verfügung stehenden Variablen fehleranfällig sind. Fehler können auftreten, wenn z.B. falsche Informationen zu einer Person erhoben wurden, wenn korrekte Angaben falsch dokumentiert wurden oder wenn bestimmte Informationen fehlen. Insbesondere erscheint hierbei wahrscheinlich, dass Personennamen in den einzelnen Datensätzen unterschiedlich erhoben und ausgeschrieben werden (Wird der zweite Vorname dokumentiert oder nicht? Wie ist der Umgang mit Umlauten?).

Im Rahmen eines probabilistischen Linkage werden zwei Einträge miteinander verknüpft, wenn spezifizierte Informationen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit übereinstimmen. Das probabilistische Linkage gehört somit ebenfalls zu den fehlertoleranten Verfahren. Die Methodik des probabilistischen Linkage geht ursprünglich auf Newcombe (153) zurück und wurde später von Fellegi und Sunter (154) weiterentwickelt.

In einem ersten Schritt werden bei einem probabilistischen Linkage die Variablen spezifiziert, deren Übereinstimmung in den beiden Datensätzen überprüft werden soll. Anschließend wird für die einzelnen übereinstimmenden Linkage-Variablen jeweils ein positives Übereinstimmungsgewicht berechnet, dessen Höhe sich an der Wahrscheinlichkeit orientiert, dass es sich um eine zufällige Übereinstimmung handelt. Hierfür benötigte Vorannahmen können entweder anderen Studien oder vorbereitenden Analysen in den betrachteten Datensätzen entstammen. Das gleiche Prozedere wird für nicht übereinstimmende Linkage-Variablen wiederholt (151). Anschließend werden die Übereinstimmungsgewichte aller einzelnen Linkage-Variablen summiert. Basierend auf a priori definierten cut-offs werden die einzelnen Paar-Kombinationen in „Matches“, „Probable Matches“ und „Non-Matches“ eingeteilt. Für die Gruppe der „Probable Matches“ kann anschließend anhand einer manuellen Überprüfung der Dateneinträge eine Entscheidung getroffen werden.

In einer weiteren Einzelarbeit (147) wurden GKV-Routinedaten mit den Daten des BreMI verknüpft, um eine Validierung mortalitätsassoziierter Informationen vorzunehmen. Das Datenschutzkonzept sah hierbei vor, dass die Übereinstimmungsgewichte auf Basis kryptographierter personenidentifizierender Informationen berechnet wurden. Hierzu gehörten u.a. der Vorname, der Nachname, der Geburtsname, das Geburtsdatum, sowie der Wohnort der verstorbenen Personen. In einem ersten

Linkage wurden nur knapp 33% der verstorbenen Versicherten als „Matches“ eingestuft. Die Herausforderung bestand anschließend darin, den Anteil der „Matches“ im Linkage ohne Kenntnis der personenidentifizierenden Informationen zu verbessern. Variationen in den cut-offs der Summe der Übereinstimmungsgewichte sowie hinsichtlich der Kombination der Linkage-Variablen blieben jedoch erfolglos. Daraufhin wurden für eine kleine Subpopulation, die sowohl „Matches“, „Probable Matches“, als auch „Non-Matches“ umfasste, die Klartextmerkmale der Linkage-Variablen angefordert. Anhand der Klartextmerkmale konnte eine unterschiedliche Dokumentation der Namensinformationen als Grund für die geringe Trefferquote ausgemacht werden. In der einen Datenquelle wurde z.B. nur der Rufname als Vorname dokumentiert, wohingegen in der anderen Datenquelle alle Vornamen erfasst wurden. Diese Unterschiede führten zu unterschiedlichen Kryptogrammen und somit zu niedrigen Übereinstimmungsgewichten. Dies erklärte die geringe Trefferquote im Linkage-Prozess. Bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Dokumentationsverfahren konnte ein Anteil der „Matches“ von 84% erzielt werden.

Die Methode des probabilistischen Linkage wird dabei fortwährend weiterentwickelt. Bei der Berechnung der Übereinstimmungsgewichte kann z.B. die beobachtete Häufigkeit von Merkmalsausprägungen einbezogen werden. So kann die exakte Übereinstimmung einer seltenen Merkmalsausprägung (z.B. der Vorname „Harmony“) stärker gewichtet werden, als die Übereinstimmung einer häufigen Merkmalsausprägung (z.B. der Vorname „Emma“) (138). Zudem können Datentransformationen genutzt werden (wie z.B. die Umsetzung in phonetische Codes), die mögliche Fehlerquellen (wie z.B. eine eventuell fehlerhafte Schreibweise) reduzieren (Meyer vs. Meier) (155).

4 Ausblick

In den folgenden Abschnitten soll auf zukünftige Entwicklungen hinsichtlich der Nutzung von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung eingegangen werden. Hierbei wird v.a. der Aspekt des Datenzugangs beleuchtet.

4.1 Informationssystem Versorgungsdaten des DIMDI

Im Januar 2012 trat das GKV-Versorgungsstrukturgesetz in Kraft, welches u.a. auf eine Verbesserung der Datengrundlage für die Versorgungsforschung abzielte (156). Die Datentransparenzverordnung (DaTraV; §§ 303a ff. SGB V) legt hierzu fest, dass die im Rahmen des Morbi-RSA an das Bundesversicherungsamt gemeldeten Daten von einer zentralen Stelle pseudonymisiert gespeichert und für Forschungszwecke aufbereitet werden sollen. Das DIMDI, welches hiermit beauftragt wurde, kann die Daten dabei auf unterschiedliche Weise einem definierten Nutzerkreis auf Antrag zur Verfügung stellen (157).

Die Daten umfassen Informationen aller in der GKV versicherten Personen ab dem Kalenderjahr 2008. Die Daten enthalten neben den Stammdaten der Versicherten Informationen zu ambulanten Arzneimittelverordnungen, ambulanten und stationären Diagnosen sowie Leistungsausgaben. Versicherte, die einen Kassenwechsel vollziehen, können dabei kassenübergreifend weiterbeobachtet werden, was die grundsätzliche Limitation der Links- und Rechtszensierungen hinsichtlich ihres Ausmaßes abmildert (157).

Insgesamt ist es als äußerst positiv zu bewerten, dass zukünftig eine Datengrundlage zur Verfügung stehen wird, die alle in der GKV versicherten Personen umfasst, da sich abseits der fehlenden Informationen zu PKV-Versicherten keine Limitationen hinsichtlich der Repräsentativität ergeben.

Dennoch sind die oft als „DaTraV-Daten“ bezeichneten Daten in ihrem Umfang sowie ihrem Detailgrad deutlich eingeschränkt. Zum einen ist die Bestimmung einer Zeit unter Risiko kaum möglich, da keine Datumsangaben zum Beginn und Ende der Versicherungszeit in den Daten enthalten sind, sondern lediglich pro Kalenderjahr die Versichertentage angegeben werden (157,158). Zum anderen fehlt das exakte Todesdatum der Versicherten. Die Daten enthalten lediglich ein Kennzeichen, ob eine Person verstorben ist oder nicht. Da diese Informationen in der analytischen Versorgungsforschung zur Bestimmung der Zeit unter Risiko bzw. zur Identifizierung eines wichtigen Outcomes essentiell sind, ergeben sich diesbezüglich wesentliche Einschränkungen. Hinzu kommt, dass ambulant und stationär durchgeführte Prozeduren, die die Kerninformation der Versorgungsforschung darstellen, in den DaTraV-Daten gänzlich fehlen. Weiter sind Regionalmerkmale in den Daten nicht enthalten. Ferner liegen zwar Informationen zu Hospitalisierungen vor, Datumsangaben zur Aufnahme bzw. zur Entlassung, die zur Bestimmung der Dauer der Hospitalisierung sowie zur Identifizierung des Di-

agnosedatums benötigt werden, fehlen jedoch. In den DaTraV-Daten liegen lediglich die Informationen zu Arzneimittelverordnungen in einem hohen Detailgrad vor (157,158). Ferner werden die Daten forschenden Einrichtungen derzeit leider nur anonymisiert zur Verfügung gestellt, sodass ein Record Linkage mit anderen Datenquellen nach derzeitigem Stand nicht möglich sein wird (159).

Insgesamt erscheinen die DaTraV-Daten aufgrund der genannten Limitationen nur in stark begrenzten Umfang für die Versorgungsforschung nutzbar zu sein. Die Ermittlung von Krankheits- sowie Verschreibungsprävalenzen, die anhand der Daten möglich sein wird, lässt die Daten am ehesten für die Zwecke der Gesundheitsberichterstattung geeignet erscheinen.

Nichtsdestotrotz ist der Versuch zur Etablierung einer Datengrundlage, die Daten aller GKV-Versicherten umfasst, explizit zu begrüßen. Ferner muss berücksichtigt werden, dass das initiierte Verfahren noch in der Entwicklung begriffen ist. Für das Ende des Jahres 2015 sieht §§ 303a ff. SGB V eine Evaluation des Verfahrens vor. Hinsichtlich der Nutzbarkeit der Daten für die Versorgungsforschung bleibt abzuwarten, inwiefern der Nutzerkreis bzw. Fachgesellschaften in die Evaluation eingebunden werden und ob eine Erweiterung der Datengrundlage bzw. deren Verknüpfung mit anderen Datenquellen ermöglicht wird.

4.2 Nationale Kohorte

GKV-Routinedaten werden zukünftig auch in der Nationalen Kohorte eine wichtige Rolle einnehmen. In die Nationalen Kohorte, die an anderer Stelle ausführlich beschrieben wird (160), sollen 200.000 Personen zwischen 20 und 69 Jahren eingeschlossen werden. Der Basiserhebung folgt dabei sowohl eine aktive als auch eine passive Nachbeobachtung. Für die passive Nachbeobachtung ist die Anreicherung von Primärdaten mit Sekundär- und Registerdaten geplant, insofern eine entsprechende Einverständniserklärung vorliegt. Die Sekundärdaten sollen v.a. dazu dienen, relevante Endpunkte in Follow-up-Erhebungen ohne Erinnerungsfehler zu erheben. Zur Realisierung dieses Vorhabens wurden bisher alle GKVen und PKVen mit mehr als 100.000 Versicherten angesprochen, was mit einem erheblichen zeitlichen und personellen Aufwand verbunden ist. Nichtsdestotrotz sind erste Rückmeldungen der GKVen und PKVen hinsichtlich der Bereitschaft zur Datenübermittlung positiv (159,161). Im Pretest der Studie zeigte sich zudem, dass über 90% der Teilnehmer(inn)en ihre Einwilligung zur Nutzung der Sozialversicherungsdaten gaben (162).

4.3 GKV-Routinedaten in der gesetzlichen Qualitätssicherung

Als weiteres Indiz für die zunehmende Relevanz von GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung kann die zukünftig zentrale Rolle der GKV-Routinedaten in der gesetzlichen Qualitätssicherung angesehen werden. Ab 2016 wird das extra hierfür gegründete IQTIG im Auftrag des GBA eine einrich-

tungs- und sektorenübergreifende Qualitätssicherung der Gesundheitsversorgung durchführen. Das IQTIG wird damit die Aufgaben des AQUA-Instituts übernehmen. Die einzelnen Krankenkassen sollen dem IQTIG hierzu geeignete pseudonymisierte Sozialdaten übermitteln.

4.4 EU-Datenschutzverordnung

Die derzeit in der Abstimmung befindliche EU-Datenschutzgrundverordnung strebt eine Harmonisierung der Regelungen zur Verarbeitung personenbezogener Daten in allen Mitgliedsstaaten an. Eine entsprechende Verordnung, die landesspezifische oder bundeslandspezifische Regelungen weitestgehend ablösen soll, ist grundsätzlich als positiv zu bewerten, da sie auf der einen Seite Projekte erleichtert, die zur Beantwortung der Fragestellung Sekundärdatenbanken mehrerer Länder poolen. Zum anderen führt dies auch zur Erleichterung der Durchführung von nationalen Projekten, da die sehr hohe datenschutzrechtliche Heterogenität zwischen den einzelnen Bundesländern aufgehoben wird. So wäre eine Studie, die ein Record Linkage von KIS-Daten aus unterschiedlichen Bundesländern mit GKV-Routinedaten anstrebt, mit einem wesentlich geringeren administrativen Aufwand verbunden. Derzeit müsste ein entsprechendes Datenschutzkonzept den unterschiedlichen bundeslandspezifischen Datenschutzregelungen entsprechen.

Nichtsdestotrotz können sich durch die geplante Verordnung auch Einschränkungen ergeben. Zum derzeitigen Zeitpunkt sieht die Verordnung vor, dass die explizite Zustimmung der Betroffenen vor Verarbeitung der Daten eingeholt werden muss. Zwar erlaubt die Verordnung, ähnlich wie die derzeitige Formulierung im § 75 SGB X, den Verzicht einer Einverständniserklärung, wenn ein außergewöhnlich hohes öffentliches Interesse an der Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung vorliegt und im Prozess der Pseudonymisierung oder Anonymisierung die höchsten technischen Standards angewendet werden. Unklar bleibt derzeit noch, wie die teils ungenauen Formulierungen in der Praxis ausgelegt werden und ob sich durch die Verordnung Einschränkungen in der Nutzung von GKV-Routinedaten zu Forschungszwecken ergeben werden.

Insgesamt ist zu beobachten, dass GKV-Routinedaten zunehmend für die Zwecke der Versorgungsforschung genutzt werden. Der wachsende Nutzerkreis sowie die zunehmende Erfahrung im Umgang mit den Daten führen zudem zu einer steigenden Akzeptanz der Fachöffentlichkeit gegenüber GKV-Routinedaten als Datengrundlage in der Versorgungsforschung.

Darüber hinaus bleibt hier auch abzuwarten, inwiefern sich die Qualität der Studien auf Basis von GKV-Routinedaten vor dem Hintergrund der zukünftig erleichterten Datenverfügbarkeit und dem damit verbundenen breiteren Nutzerkreis (u.a. DaTraV-Daten) entwickelt. Denn es ist unbestritten, dass vor dem Hintergrund des Entstehungskontextes der GKV-Routinedaten spezifische Kenntnisse

und Fähigkeiten erforderlich sind, um qualitativ hochwertige Studien durchzuführen bzw. generierte Ergebnisse adäquat einordnen zu können.

5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich GKV-Routinedaten grundsätzlich gut für die Zwecke der Versorgungsforschung im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen eignen. Die Einzelarbeiten ergaben insbesondere im Bereich der Schätzung der Krankheitslast bzw. der Analyse der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen wichtige Erkenntnisse, die größtenteils mit der internationalen Literatur übereinstimmen.

Zudem konnte im Rahmen der Arbeit gezeigt werden, dass ein Record Linkage von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen trotz Verzicht auf personenidentifizierende Merkmale als Linkage-Variablen möglich ist. Projekte, in denen ein Record Linkage anhand von personenidentifizierenden Merkmalen vorgesehen ist, sind häufig mit einem sehr hohen administrativen Aufwand verbunden oder werden nicht realisiert. Dies ist vermutlich einer der Gründe für die im Vergleich zu anderen Ländern geringe Erfahrung in der Verlinkung von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen. Die Verlinkung der Daten mit anderen Datenquellen muss jedoch als zentraler Bestandteil bzw. als zentrale Herausforderung der Versorgungsforschung auf Basis von GKV-Routinedaten angesehen werden. Letztlich kann nur auf diese Weise eine Validierung der Daten sowie eine Anreicherung mit fehlenden Informationen erfolgen. Es ist zu beobachten, dass mittlerweile zunehmend Studien publiziert werden, die eine Verknüpfung von GKV-Routinedaten mit anderen Datenquellen vornehmen. So erschien beispielsweise kürzlich ein Sonderheft, welches diesbezüglich verschiedene Arbeiten enthielt (163). Da ein Record Linkage ohne Nutzung personenidentifizierender Merkmale mit geringeren datenschutzrechtlichen Anforderungen verbunden ist, können die Erfahrungen aus der vorliegenden Arbeit womöglich einen Beitrag zu einer zunehmenden Realisierung von Linkage-Projekten beitragen. In der Arbeit konnte darüber hinaus dargestellt werden, dass eine Validierung von GKV-Routinedaten vor dem Hintergrund ihres Entstehungskontextes zwingend notwendig ist, um valide Ergebnisse zu erzielen bzw. um eine adäquate Interpretation der Ergebnisse vornehmen zu können. Obwohl in der Scientific Community insgesamt eine große Sensibilität hinsichtlich der Datenlimitationen zu beobachten ist, welche sich u.a. in komplexen Algorithmen zur Fallidentifizierung niederschlägt (z.B. im Fall von Diabetes mellitus Typ II (132)), müssen GKV-Routinedaten im Sinne einer direkten externen Validierung als vergleichsweise wenig validiert angesehen werden. Hier bleibt zu hoffen, dass sich durch vermehrte Linkage-Aktivitäten zunehmend Möglichkeiten ergeben werden, die GKV-Routinedaten anhand eines wirklichen Goldstandards zu validieren.

Wie in dieser Arbeit ferner gezeigt werden konnte, sind insbesondere Studien im Bereich der analytischen Versorgungsforschung durch den Abrechnungscharakter der Daten und eine somit eingeschränkte Informationsbreite limitiert. Hierbei stellt die Verknüpfung mit anderen Datenquellen eine Möglichkeit zur Begegnung dieser Limitation dar. Gleichzeitig aber ist es wünschenswert, dass Methoden etabliert werden, die ohne Hinzunahme externer Datenquellen zu einer Begegnung der da-

teninhärenten Limitationen beitragen können. In dieser Arbeit wurden insbesondere bezüglich ungemessener Confounderinformationen Methoden skizziert, die sich zu diesem Zwecke bereits in anderen wissenschaftlichen Disziplinen etabliert haben. Hierzu liegen aber für den Kontext der Versorgungsforschung anhand von GKV-Routinedaten noch keine Erfahrungen vor.

Literatur

1. Pfaff H. Versorgungsforschung - Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach KW, et al., eds. *Gesundheitsversorgung und Disease Management: Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung*. Bern: Hans Huber; 2003: 13-23.
2. Pfaff H, Schrappe M. Einführung in die Versorgungsforschung. In: Pfaff H, Neugebauer M, Glaeske G, et al., eds. *Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung*. Stuttgart: Schattauer; 2011: 2-39.
3. Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Definition.pdf (Letzter Zugriff: 20.05.2015).
4. Schrappe M, Scriba PC. Versorgungsforschung: Innovationstransfer in der klinischen Forschung. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2006; 100(8): 571-80.
5. van Onzenoort HA, Menger FE, Neef C, et al. Participation in a clinical trial enhances adherence and persistence to treatment: a retrospective cohort study. *Hypertension* 2011; 58(4): 573-8.
6. Donner-Banzhoff N, Schrappe M, Lelgemann M. Studien zur Versorgungsforschung. Eine Hilfe zur kritischen Rezeption. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2007; 101(7): 463-71.
7. Glaeske G, Augustin M, Abholz H, et al. Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 2009; 71(10): 685-93.
8. Bundesministerium für Bildung und Forschung. *Versorgungsforschung. Ergebnisse der gemeinsamen Förderung durch das BMBF und die gemeinsamen Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen (2000-2008)*. Bonn, Berlin; 2008.
9. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. *Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit*. Baden-Baden: Nomos, 2001.
10. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. *Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000. Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit*. Baden-Baden: Nomos, 1995.
11. Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. *Gesundheitswesen in Deutschland. Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Bd. II: Fortschritt, Wachstumsmärkte, Finanzierung und Vergütung*. Baden-Baden: Nomos, 1998.
12. Badura B, Busse R, Gostomzyk J, et al. Memorandum zur Versorgungsforschung in Deutschland, Situation - Handlungsbedarf - Strategien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004; 129(14): 771-73.
13. Schrappe M, Glaeske G, Gottwilk M, et al. Memorandum II: "Konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen der Versorgungsforschung". *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2005; 130(50): 2918-22.
14. Bundesministerium für Bildung und Forschung. *Versorgungsnahe Forschung*. 2014. <http://www.bmbf.de/de/6647.php> (Letzter Zugriff: 20.05.2015).

15. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
16. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2197-223.
17. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank quarterly* 2005; 83(4): 731-57.
18. Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, et al. The global burden of cardiovascular disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2011; 10 Suppl 2: S5-13.
19. The EUGLOREH Project. The status of health in the European Union: towards a healthier Europe. 2009. http://www.intratext.com/ixt/_ext-summ/_INDEX.HTM (Letzter Zugriff: 20.05.2015).
20. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88(2): 119-24.
21. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(23): 2388-98.
22. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(22): 2128-32.
23. Wilson A, Siskind V. Coronary heart disease mortality in Australia: is mortality starting to increase among young men? *International Journal of Epidemiology* 1995; 24(4): 678-84.
24. Davies AR, Smeeth L, Grundy EM. Contribution of changes in incidence and mortality to trends in the prevalence of coronary heart disease in the UK: 1996-2005. *European Heart Journal* 2007; 28(17): 2142-7.
25. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen. Wiesbaden, 2013.
26. Löwel H. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, 2006.
27. Kirchberger I, Meisinger C, Goluke H, et al. Long-term survival among older patients with myocardial infarction differs by educational level: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *International Journal for Equity in Health* 2014; 13: 19.
28. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Krankheitskosten: 2002, 2004, 2006 und 2008. Wiesbaden, 2010.
29. Tiemann O. Variations in hospitalisation costs for acute myocardial infarction - a comparison across Europe. *Health Economics* 2008; 17(1 Suppl): S33-45.
30. Gandjour A, Kleinschmit F, Lauterbach KW, et al. European comparison of costs and quality in the treatment of acute myocardial infarction (2000-2001). *European Heart Journal* 2002; 23(11): 858-68.
31. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365(9474): 1877-89.

32. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2011; 8(1): 30-41.
33. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation Research* 2013; 113(6): 646-59.
34. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(18): 1397-402.
35. Leong KT, Goh PP, Chang BC, et al. Heart failure cohort in Singapore with defined criteria: clinical characteristics and prognosis in a multi-ethnic hospital-based cohort in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2007; 48(5): 408-14.
36. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003; 89(6): 615-20.
37. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(15): 1689-94.
38. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102(10): 1126-31.
39. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 2006; 113(6): 799-805.
40. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15(9): 995-1002.
41. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Wiesbaden, 2013.
42. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *Journal of the American Geriatrics Society* 1990; 38(12): 1290-5.
43. Philbin EF, Dec GW, Jenkins PL, et al. Socioeconomic status as an independent risk factor for hospital readmission for heart failure. *American Journal of Cardiology* 2001; 87(12): 1367-71.
44. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(1): 99-104.
45. Neumann T, Biermann J, Wasem J, et al. Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte: Medizinische und ökonomische Aspekte. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(16): 269-75.
46. Gerste B, Günster C, Heller G, et al. Sektorenübergreifende Leistungsanalysen. Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch Herzinsuffizienz. Bonn, 2007.
47. Hoffmann F, Icks A. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann Gesundheitsmonitors. *Gesundheitswesen* 2012; 74(5): 291-7.

48. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114(2): 119-25.
49. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Journal of the American Medical Association* 1994; 271(11): 840-4.
50. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(18): 2370-5.
51. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *American Journal of Cardiology* 2009; 104(11): 1534-9.
52. DeWilde S, Carey IM, Emmas C, et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart* 2006; 92(8): 1064-70.
53. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86(3): 284-8.
54. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983-8.
55. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005; 76(5): 679-83.
56. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27(10): 1760-4.
57. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; 31(19): 2369-429.
58. McBride D, Mattenklott AM, Willich SN, et al. The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany. *Value in Health* 2009; 12(2): 293-301.
59. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, et al. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109(16): 293-9.
60. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013; 15(4): 486-93.
61. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4): 423-34.
62. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 2005; 26(22): 2422-34.

63. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden, 2009.
64. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, et al. Demographischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten: Eine Projektion bis 2050. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010; 53(5): 417-26.
65. Schmidt S, Hendricks V, Griebenow R, et al. Demographic change and its impact on the health-care budget for heart failure inpatients in Germany during 1995-2025. *Herz* 2013; 38(8): 862-7.
66. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(8): 933-44.
67. Nowossadeck E. Morbiditätsprognosen auf Basis von Bevölkerungsprognosen: Welchen Beitrag kann ein Gesundheitsmonitoring leisten. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010; 53(5): 427-34.
68. Rothgang H, Unger R. Demographischer Wandel. In: Pfaff H, Neugebauer M, Glaeske G, et al., eds. Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. Stuttgart: Schattauer; 2011: 188-93.
69. Mor V. The compression of morbidity hypothesis: a review of research and prospects for the future. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53(9 Suppl): S308-9.
70. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *New England Journal of Medicine* 1980; 303(3): 130-5.
71. Felder S. Gesundheitsausgaben und demographischer Wandel. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55(5): 614-21.
72. Frank J, Ryll A. Demographischer Wandel, Morbidität und Inanspruchnahme: Zur Projektion des ambulanten Leistungsvolumens. *Gesundheitswesen* 2014. epub ahead of print [<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390417>].
73. Breyer F, Felder S. Life expectancy and health care expenditures: a new calculation for Germany using the costs of dying. *Health Policy* 2006; 75(2): 178-86.
74. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung. Bonn: Hans Huber, 2012.
75. Michal M, Wiltink J, Lackner K, et al. Association of hypertension with depression in the community: results from the Gutenberg Health Study. *Journal of Hypertension* 2013; 31(5): 893-9.
76. Lehmann N, Mohlenkamp S, Mahabadi AA, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Atherosclerosis* 2014; 232(2): 339-45.
77. Völzke H, Stritzke J, Kuch B, et al. Regional differences in the prevalence of left ventricular hypertrophy within Germany. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2009; 16(3): 392-400.
78. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, et al. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie

- zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 650-5.
79. Icks A, Claessen H, Kirchberger I, et al. Mortality after first myocardial infarction in diabetic and non-diabetic people between 1985 and 2009. The MONICA/KORA registry. *European Journal of Epidemiology* 2014; 29(12): 899-909.
 80. Grobe TG, Gerhardus A, A'Walelu O, et al. Stationäre Behandlung des akuten Myokardinfarktes - ein Vergleich unterschiedlicher Datenquellen. *Gesundheitswesen* 2008; 70(8-9): e37-46.
 81. Jeschke E, Baberg HT, Dirschedl P, et al. Komplikationen und Folgeeingriffe nach koronaren Prozeduren in der klinischen Routine: Eine Ein-Jahres-Follow-up-Analyse auf der Grundlage von AOK-Routinedaten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2013; 138(12): 570-5.
 82. Heller G, Babitsch B, Günster C, et al. Mortality following myocardial infarction in women and men: an analysis of insurance claims data from inpatient hospitalizations. *Deutsches Ärzteblatt International* 2008; 105(15): 279-85.
 83. Wilke T, Groth A, Pfannkuche M, et al. Real life anticoagulation treatment of patients with atrial fibrillation in Germany: extent and causes of anticoagulant under-use. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2014.
 84. Aljutaili M, Becker C, Witt S, et al. Should health insurers target prevention of cardiovascular disease? A cost-effectiveness analysis of an individualised programme in Germany based on routine data. *BMC Health Services Research* 2014; 14: 263.
 85. Baumler M, Stargardt T, Schreyögg J, et al. Cost effectiveness of drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients in Germany: results from administrative data using a propensity score-matching approach. *Applied Health Economics and Health Policy* 2012; 10(4): 235-48.
 86. Schubert I, Köster I, Küpper-Nybelen J, et al. Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten: Nutzungsmöglichkeiten versichertenbezogener Krankenkassendaten für Fragestellungen der Versorgungsforschung. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2008; 51(10): 1095-105.
 87. Ohlmeier C, Frick J, Prütz F, et al. Nutzungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2014; 57(4): 464-72.
 88. Grobe T, Ihle P. Stammdaten und Versichertenhistorien. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Hans Huber; 2014: 28-37.
 89. Grobe T, Nimptsch U, Friedrich J. Krankenhausbehandlung. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalysen: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Hans Huber; 2014: 121-45.
 90. Grobe T, Dräther H. Ambulante ärztliche Versorgung. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methodik und Perspektiven. Bern: Hans Huber; 2014: 43-62.

91. Andersohn F, Garbe E. Pharmakoepidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2008; 51(10): 1135-44.
92. Swart E, Deh U, Robra BP. Die Nutzung der GKV-Daten für die kleinräumige Analyse und Steuerung der stationären Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2008; 51(10): 1183-92.
93. Augurzyk B, Kopetsch T, Schmitz H. What accounts for the regional differences in the utilisation of hospitals in Germany? *European Journal of Health Economics* 2013; 14(4): 615-27.
94. Schipf S, Ittermann T, Tamayo T, et al. Regional differences in the incidence of self-reported type 2 diabetes in Germany: results from five population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Journal of Epidemiology and Community Health* 2014; 68(11): 1088-95.
95. Ihle P, Köster I, Herholz H, et al. Versichertenstichprobe AOK Hessen / KV Hessen - Konzeption und Umsetzung einer personenbezogenen Datenbasis aus der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Gesundheitswesen* 2005; 67(8-9): 638-45.
96. Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS. Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm: Machbarkeitsstudie. 2015. <https://www.bips-institut.de/forschung/projekte/einzelansicht.html?projID=457> (Letzter Zugriff 20.05.2015).
97. Hoffmann F, Andersohn F, Giersiepen K, et al. Validierung von Sekundärdaten. Grenzen und Möglichkeiten. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2008; 51(10): 1118-26.
98. Brookhart MA, Stürmer T, Glynn RJ, et al. Confounding control in healthcare database research: challenges and potential approaches. *Medical Care* 2010; 48(6 Suppl): S114-20.
99. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Methods to adjust for bias and confounding in critical care health services research involving observational data. *Journal of Critical Care* 2006; 21(1): 1-7.
100. Pigeot I, Ahrens W. Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17(3): 215-23.
101. Garbe E, Suling M, Kloss S, et al. Linkage of mother-baby pairs in the German Pharmacoepidemiological Research Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011; 20(3): 258-64.
102. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, et al. Incidence, prevalence and antithrombotic treatment of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 2013; 15(10): 1436-44.
103. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical Research in Cardiology* 2015; 104(8): 688-696.
104. Schubert I, Köster I. Krankheitsereignis: Operationalisierung und Falldefinition. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Hans Huber; 2014: 358-68.

105. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in Epidemiologic Studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 128-47.
106. Giersiepen K, Pohlabein H, Egidi G, et al. Die ICD-Kodierqualität für Diagnosen in der ambulanten Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007; 50(8): 1028-38.
107. Lungen M, Lauterbach KW. Upcoding - eine Gefahr für den Einsatz von Diagnoses - Related Groups (DRG)? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2000; 125(28-29): 852-6.
108. Behr S, Kollhorst B, Dippel FW, et al. Identification of Patients with Diabetes Mellitus Type 2 in Insurance Claims Data - Are Problems Caused by Ambiguous ICD-10 Codes? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012; 21(Suppl. 3): 396-.
109. Gerste B, Gutschmidt S. Diagnosequalität von Diagnosedaten aus dem ambulanten Bereich. Kritische Anmerkung am Beispiel Diabetes. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2006; (3-4): 29-43.
110. Schubert I, Ihle P, Köster I. Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. *Gesundheitswesen* 2010; 72(6): 316-22.
111. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *American Journal of Medicine* 2010; 123(7): 638-45.
112. Abbas S, Ihle P, Köster I, et al. Estimation of Disease Incidence in Claims Data Dependent on the Length of Follow-Up: A Methodological Approach. *Health Services Research* 2011. 47(2):746-55.
113. Hoffmann F, Icks A. Do persons that changed health insurance differ from those who did not? The case of diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2011; 119(9): 569-72.
114. Wagner C. Die Population unter Risiko bei Prävalenz- und Inzidenzschätzungen - Nennerkonzepte. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methodik und Perspektiven*. Bern: Hans Huber; 2014: 376-88.
115. Schink T, Garbe E. Comparison of Methods for the Estimation of Drug Prevalence in a Dynamic Cohort. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013; 22(S1): 506.
116. Hoffmann W, van den Berg N, Fendrick K. Epidemiologische Methoden. In: Pfaff H, Neugebauer M, Glaeske G, et al., eds. *Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung*. Stuttgart: Schattauer; 2011: 266-76.
117. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109(5): 69-75.
118. Linder R, Schneider U, Kothemann M, et al. Ärztliches Ordnungsverhalten von potenziell inadäquaten Medikamenten für ältere Menschen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 139(19): 983-9.
119. Ohlmeier C, Czwikla J, Enders D, et al. Einsatz perkutaner koronarer Interventionen zwischen 2004 und 2009 in Deutschland. *Gesundheitswesen*; [Manuskript in Begutachtung].
120. Ohlmeier C, Luque Ramos A, Enders D, et al. Initiation and duration of dual antiplatelet therapy after inpatient percutaneous coronary intervention with stent implantation in Germany: an electronic healthcare database cohort study. [Manuskript in Bearbeitung].

121. Ohlmeier C, Linder R, Enders D, et al. Evaluating methods for intersectoral comparison of quality of care. A routine data analysis of elective percutaneous coronary interventions. *Methods of Information in Medicine* 2014; 53(4): 269-77.
122. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23): 3028-35.
123. Andersohn F, Willich SN. The healthy adherer effect. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169(17): 1635-6.
124. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, et al. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(7-8): 1280-88.
125. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006; 15(8): 565-74; discussion 75-7.
126. Gardarsdottir H, Heerdink ER, Egberts AC. Potential bias in pharmacoepidemiological studies due to the length of the drug free period: a study on antidepressant drug use in adults in the Netherlands. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006; 15(5): 338-43.
127. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(23): 2468-81.
128. Marmot M, Wilkinson R. Social determinants of health. Oxford: University Press; 2002.
129. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1): 1973-98.
130. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabetic Medicine* 2011; 28(8): 919-23.
131. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia* 2008; 51(11): 1971-9.
132. Hauner H, Köster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(41): 2799-805.
133. Ohlmeier C, Langner I, Hillebrand K, et al. Mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) compared to national data in Germany: results from a validation study. *BMC Public Health* 2015; 15:570.
134. Bundesministerium für Gesundheit. GKV-Versicherte nach Alter und Wohnort. GKV-Statistik KM6 zum 1. Juli 2014. Berlin, 2014.
135. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nature reviews. Drug discovery* 2011; 10(7): 495-506.
136. Rother J, Laufs U, Bohm M, et al. Konsensuspapier "Peri- und postinterventioneller Schlaganfall bei Herzkatheterprozeduren". *Der Nervenarzt* 2009; 80(10): 1205-6, 8-15.

137. Mostard S, Lux G, Dahl H, et al. Spezielle Methoden, Instrumente und Anwendungen. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Hans Huber; 2014: 401-10.
138. Brookhart MA, Wyss R, Layton JB, et al. Propensity score methods for confounding control in nonexperimental research. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 2013; 6(5): 604-11.
139. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research* 2011; 46(3): 399-424.
140. Alter DA, Austin PC, Tu JV. Community factors, hospital characteristics and inter-regional outcome variations following acute myocardial infarction in Canada. *Canadian Journal of Cardiology* 2005; 21(3): 247-55.
141. Stürmer T, Joshi M, Glynn RJ, et al. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59(5): 437-47.
142. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, et al. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009; 20(4): 512-22.
143. Garbe E, Kloss S, Suling M, et al. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 69(3): 549-57.
144. Horenkamp-Sonntag D, Linder R, Wenzel F, et al. Prüfung der Datenqualität und Validität von GKV-Routinedaten. In: Swart E, Ihle P, Gothe H, et al., eds. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Bern: Hans Huber; 2014: 314-30.
145. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, et al. Validity of myocardial infarction diagnoses in administrative databases: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9(3): e92286.
146. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, et al. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(8): e104519.
147. Ohlmeier C, Langner I, Riedel O, et al. Mortality information in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD): A validation study using data of a regional mortality registry as the gold standard. [Manuskript in Bearbeitung].
148. Loughnan ME, Nicholls N, Tapper NJ. Demographic, seasonal, and spatial differences in acute myocardial infarction admissions to hospital in Melbourne Australia. *International Journal of Health Geographics* 2008; 7: 42.
149. Giersiepen K, Brünings-Kuppe C, Lehmann C. Der Bremer Mortalitätsindex. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010; 47: 451-6.
150. Ohlmeier C, Hoffmann F, Giersiepen K, et al. Verknüpfung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung mit Daten eines Krankenhausinformationssystems: Machbar, aber auch "nützlich"? *Gesundheitswesen* 2015; 77(2): e8-e14.
151. Gill LE. Methods for Automatic Record Matching and Linkage and Their Use in National Statistics. Norwich: Office of National Statistics; 2001.

152. Schnell R. Getting Big Data but avoiding Big Brother: Eine einführende Übersicht über technische Lösungen für die datenschutzgerechte Zusammenführung personenbezogener Daten in Deutschland. Nürnberg, 2013.
153. Newcombe HB, Kennedy JM, Axford SJ, et al. Automatic linkage of vital records. *Science* 1959; 130(3381): 954-9.
154. Fellegi IP, Sunter AB. A theory for record linkage. *Journal of the American Statistical Association* 1969; 64(328): 1183-210.
155. Schnell R, Bachteler T, Bender S. A Toolbox for Record Linkage. *Austrian Journal of Statistics* 2004; 33(1-2): 125-33.
156. Bundesministerium für Gesundheit. Versorgungsforschung. 2015. <http://www.bmg.bund.de/glossarbegriffe/v-y/versorgungsforschung.html> (Letzter Zugriff 20.05.2015).
157. Schubert I, Ihle P, Köster I, et al. Gutachten: Daten für die Versorgungsforschung. Zugang und Nutzungsmöglichkeiten. Köln, 2014.
158. Mansky T, Robra BP, Schubert I. Vorhandene Daten besser Nutzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109(21): A1082-A6.
159. Stallmann C, Ahrens W, Kaaks R, et al. Individuelle Datenverknüpfung von Primärdaten mit Sekundär- und Registerdaten in Kohortenstudien: Potenziale und Verfahrensvorschläge. *Gesundheitswesen* 2015; 77(2): e37-42.
160. Wichmann HE, Kaaks R, Hoffmann W, et al. Die Nationale Kohorte. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55(6-7): 781-7.
161. Schauer S, Behr S, Ahrens W, et al. Nutzung von GKV-Daten für die Nationale Kohorte - Vorbereitung der Hauptstudie. AGENS Methodenworkshop 2014; 13.-14.02-2014; Hannover.
162. Stallmann C, Powietzka S, Swart E. Sekundär- und Registerdaten: Erfahrungen und Ergebnisse aus dem Prätestprojekt 8 der Nationalen Kohorte. 8 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie; 24.-27.09.2013; Leipzig.
163. Hoffmann F, Abbas S. Gut gelinkt ist halb gewonnen: Es könnte alles so einfach sein, ist es aber nicht. *Gesundheitswesen* 2015; 77(2): 72-3.

A. Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Arbeit ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Christoph Ohlmeier

Bremen, 28. Mai 2015