Dr. med. Andrea Gillessen, MBA
Dr. Sportwiss. Manfred Ramme
Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier

Predictive Modeling zur Identifikation von nicht-diagnostizierten COPD-Erkrankten

Zusammenfassung

Hintergrund: COPD ist eine chronische Lungenkrankheit mit progredientem Verlauf und hoher Morbidität. Die Früherkennung hat große Bedeutung, da der Krankheitsprogress in frühen Stadien partiell verhindert werden kann.
Methode: Durch die Entwicklung eines Prädiktionsmodells zur Vorhersage der COPD-Inzidenz auf Basis von Sekundärdaten können Versicherte der Techniker Krankenkasse identifiziert werden, die im Folgejahr eine COPD-Diagnose erhalten werden, aber für die aktuell noch keine COPD dokumentiert wurde.
Ergebnisse: Die wichtigsten Prädiktoren sind Alter, Medikamente aus dem Bereich der inhalativen Sympathomemetika sowie Bronchitis. Die Trefferquote des Modells liegt im 1. Perzentil zwischen 30 und 36% (Grundgesamtheit 6%), was einem Lift von 5 bis 6 entspricht (ROC-Index 0,69). Dies hat die praktische Konsequenz, dass Die Techniker über 3.000 Versicherte ohne dokumentierte COPD-Diagnose identifizieren kann, von denen für ca. 1.000 Versicherte im Folgejahr eine COPD-Diagnose vorliegen wird.
Schlussfolgerung: Die Anwendung eines Prädiktionsmodells könnte möglicherweise zur Früherkennung von COPD-Erkrankten hilfreich sein.

Schlüsselwörter

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Screening, Früherkennung, Prädiktionsmodell

Crossref/doi

http://doi.org/10.24945/MVF.06.18.1866-0533.2108

Die bisher umfangreichste Studie zur Prävalenz von COPD ist die internationale BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (Buist & McBurnie, 2007). In Deutschland beteiligte sich die Region Hannover an dieser Arbeit. Bei 683 Probanden im Alter von über 40 Jahren wurde die Lungenfunktion untersucht und eine Befragung nach ihrem Gesundheitszustand durchgeführt. Insgesamt wurde bei über 13 Prozent der Studienteilnehmer im Raum Hannover eine COPD diagnostiziert, gut 7 Prozent wiesen ein leichtes, 5 Prozent ein mittelgradiges und knapp 1 Prozent ein schweres Krankheitsstadium auf. Da die Probanden aus der Großstadtregion Hannover stammten, ist nicht sicher zu sagen, ob die Zahlen für ganz Deutschland repräsentativ sind. Die Gesamtauswertung der BOLD-Studie lässt dieses jedoch vermuten. Nach dieser leidet jeder Zehnte der über 9.000 Studienteilnehmer in den zwölf beteiligten Ländern unter einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung im Stadium II oder höher. Die aktuellen Zahlen zur Entwicklung der COPD in Deutschland gingen 2010 von 6,8 Millionen COPD-Erkrankungen aus. Bis zum Jahr 2030 wird mit einem Anstieg auf 7,9 Millionen Betroffene gerechnet. (Geldmacher & Biller, 2008). Auch aus volkswirtschaftlicher Sicht hat die COPD einen bedeutenden Stellenwert. Im Rahmen einer Studie wurden die Gesamtkosten der COPD durch die Gewichtung der Kosten pro Schweregrad ermittelt. Der Hauptteil der Kosten wird durch Krankenhausaufenthalte (26%), Medikamente (23%) und Frührente (17%) verursacht. (Herse & Kiljander, 2015); (Grønseth & S.-A., 2014); (Nowak & Dietrich, 2004). Die Früherkennung der COPD ist von großer Bedeutung, da eine rechtzeitige Beendigung der Exposition gegenüber den auslösenden Noxen, einen Krankheitsprogress zumindest partiell verhindern kann. (Vogelmeier & Buhl, 2018). Weiter gibt es Hinweise darauf, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung durch das frühzeitige Einsetzen einer medikamentösen Behandlung signifikant beeinflussbar ist. (Troosters & Celli, 2010).

>> Folglich gewinnt das Thema „Prävention“ in Rahmen der COPD zunehmend an Bedeutung. Präventive Maßnahmen lassen sich in drei Stufen unterscheiden. Im Rahmen der primären Prävention steht das Ausschalten, der für die Erkrankung ursächlichen Risikofaktoren, wie das Rauchen oder andere inhalative Noxen (Rabe & Hurd, 2007); (Bize & Burnand, 2005)

Die sekundäre Prävention könnte sich auf eine Früherkennung der COPD mit zum Teil bestehenden Erstsymptomen fokussieren. Die tertiäre Prävention würde die Behandlung identifizierter, symptomatischer COPD-Patienten zur Verbesserung des Gesundheitsstatus und gegebenenfalls eine Reduktion bzw. Verlangsamung der fortschreitenden Erkrankung, wie zum Beispiel die Reduktion von Exazerbationen einschließen (Soriano & Zielinski, 2009)

Das Auftreten und die Interaktion von Begleiterkrankungen in Verbindung mit der Erkrankung der Lunge ist Gegenstand von Studien wie z.B. der Nationalen COPD-Kohorte COSYCONET (Jorres & Welte, 2010) und rückt zunehmend in den Fokus.

Screening und Fallfindungsstrategien der COPD sind nach wie vor umstritten. Dennoch würde der Erfolg einer früheren Diagnose zweifellos einen erheblichen Vorteil für das Gesundheitswesen erbringen. Die Experten sind sich jedoch einig, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer COPD (70-90%) noch nicht diagnostiziert ist und daher keine gezielte medizinische Versorgung erhalten (Steenbruggen & Zielinski, 2013)

Ansätze zur Identifikation von COPD-Erkrankten mittels z.B. Marketing-Projekten (Plakatierungen und Verteilung von Flyern) sprachen zum einen zu wenige Probanden an und zum anderen waren diese Methoden zur Identifikation nicht geeignet. (José & Roberts, 2010).

Epidemiologie

Die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Lungenkrankheit mit progredientem Verlauf (Vogelmeier & Buhl, 2018), die mit hoher Morbidität einhergeht, und die fünfthäufigste Todesursache in Deutschland darstellt. (Enocson & Jolly, 2018); (Soriano & Zielinski, 2009)
Die COPD ist eine Erkrankung, die deutlich unterdiagnostiziert ist. Die Diagnose fehlt oder erscheint typischerweise erst bei einem höheren Schweregrad der Erkrankung. (Soriano & Zielinski, 2009) Viele Patienten mit Symptomen einer COPD erhalten Diagnosen, die mit dem Nikotinabusus (Raucherhusten), Infektion der unteren Atemwege oder sogar Asthma einhergehen.
Die Prävalenz von Komorbiditäten ist bei COPD-Patienten auffallend hoch. Diverse wissenschaftliche Arbeiten konnten aufzeigen, dass über 30 Prozent der untersuchten COPD-Patienten unter einer und fast 40 Prozent unter zwei und mehr Begleiterkrankungen leiden. (Schneider & O'Donnell, 2009) Herz-Kreislauferkrankungen sind, neben den Exazerbationen die Hauptursache für eine Hospitalisation von COPD-Patienten. (Houben-Wilke & S., 2017); (Sin, 2009); (Brusselle & Bracke, 2017).

Vor diesem Hintergrund bekommt der Forschungsgegenstand der Früherkennung von COPD-Erkrankten immer größere Bedeutung. Auf der im Folgenden zu diskutierenden Modellebene stellt es sich als Problem der Prognose der COPD-Inzidenz auf Basis von Sekundärdaten dar, für das ein erster Lösungsvorschlag zur Diskussion gestellt werden soll.

Durch die Entwicklung eines Modells zur Vorhersage der COPD-Inzidenz auf Basis von Sekundärdaten sollen Versicherte der Techniker Krankenkasse (TK) identifiziert werden, bei denen die COPD-Erkrankung in den Abrechnungsdaten bisher noch nicht dokumentiert wurde.

Das hier zu beschreibende Prognosemodell schätzt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine bisher nicht erkrankte Gruppe von Versicherten im Folgejahr an COPD erkrankt (= Auftreten einer Diagnose in den Sekundärdaten) ist. Aufgrund des Erkrankungsverlaufs der COPD ist zu vermuten, dass es sich bei dieser Gruppe nicht um „Gesunde", sondern um bisher nicht diagnostizierte COPD-Kranke handelt.

Aufgrund der Erkenntnis, dass Multimorbidität mit einer schlechteren Prognose (Yohannes & Alexopoulos, 2014); (Divo & Cote, 2012) und erhöhten Behandlungskosten einhergeht (Charlson & Charlson, 2007) ist auch eine detaillierte Analyse der Komorbiditäten, bezüglich ihrer Schweregrade und ihres zeitlichen Auftretens im Rahmen der Modellentwicklung, von zentraler Bedeutung.

Somit ist die zentrale Fragestellung der Modellentwicklung die Identifizierung von COPD-Kranken zu einem Zeitpunkt, bei dem für die Erkrankten noch keine COPD-Diagnose vorliegt.

Material und Methoden

Grundgesamtheit für die Modellbildung (Ein- und Ausschlusskriterien)

Für die Modellbildung werden alle TK-Versicherten einbezogen, die zum Prognosezeitpunkt älter als 39 Jahre sind und für die im Selektionsjahr weder ambulant noch stationär eine COPD-Diagnose (ICD J43, J44 oder J96) dokumentiert wurde. Aus dieser Gruppe werden Versicherte ausgeschlossen, die eine Pflegestufe hatten oder nicht während des einjährigen Selektions- und des ebenfalls einjährigen Prognosezeitraums TK-versichert waren.

Verschiedene Modellierungsversuche zeigten, dass sich durch die weitere Einschränkung der o.g. Selektionskriterien bessere Prognoseergebnisse erzielen lassen. Eine Analyse der Korrelationen zwischen potentiellen Prädiktoren und der COPD-Inzidenz im Folgejahr führte schließlich zu sehr viel komplexeren Kriterien für die Selektion der Grundgesamtheit für die Modellentwicklung. Neben einer weiteren Alterseinschränkung (45 bis 80 Jahre), dem ambulanten Konsum von Medikamenten mit typischen Wirkstoffgruppen (inhalativen und systemischen Sympathomimetika, Anticholinergika, Husten- und Erkältungsmittel sowie Antitussiva) erwiesen sich auch typische Vorerkrankungen bzw. häufigen Komorbiditäten der COPD (Husten, Bronchitis, Tabakkonsum, Asthma, Herzerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen) und die Durchführung von ambulanten Röntgen- oder CT-Untersuchungen der Lunge als relevant. Auf Basis dieser Selektionskriterien beschränkt sich die Anzahl der in die engere Modellentwicklung einbezogenen Versicherten auf 360.000, von denen im Folgejahr knapp 22.000 an COPD erkrankten.

Die Einjahres-COPD-Inzidenz dieser Gruppe beträgt damit 6 Prozent, so dass im Mittel für jeden 16. Versicherten dieser Gruppe im Folgejahr eine COPD-Diagnose vorliegen würde. Diese Trefferquote genügt jedoch noch nicht den Anforderungen praktischer Versorgungsansätze wie z.B. einem COPD-Identifikationsprogamm (s.u.), da die Kosten gegenüber dem Nutzen nicht zu vertreten wären. Aus diesem Grund wird nach der ersten Verdichtung durch die o.g. Selektionskriterien in einem weiteren methodischen Schritt ein Prognosemodell entwickelt, das die Trefferquote entscheidend erhöhen soll.

Methode: Entscheidungsbaum

Ein Entscheidungsbaum ist geordnet und gerichtet. Er dient der Darstellung von Entscheidungsregeln und veranschaulicht diese hie-

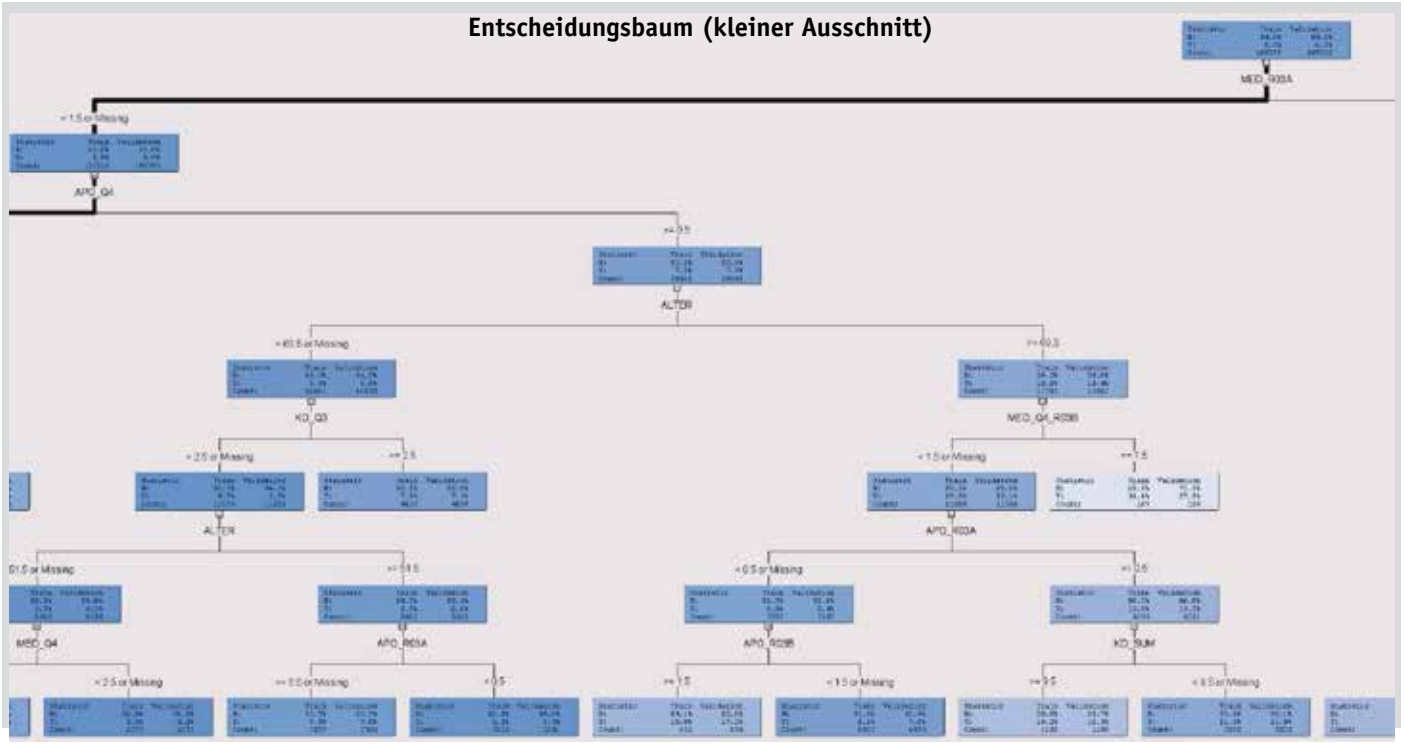


Abb. 1: Überblicksdarstellung des Entscheidungsbaums (kleiner Ausschnitt)

rarchisch aufeinanderfolgend. Ein binärer Entscheidungsbaum besitzt nach jedem Splitpunkt höchstens zwei Verzweigungen. Die Erstellung des vorliegenden Entscheidungsbaums erfolgt auf der Basis des CART-Algorithmus (Classification and regression Trees). Der Baum wurde mit Hilfe effektiver Splittalgorithmen erzeugt. Die Auswahl der Variablen wird durch eine Maximierung des Informationsgehaltes gesteuert. Jede Variable erhält einen Schwellenwert, der eine optimale Trennung der Daten bewirkt. Je höher die Prädiktionskraft in Bezug auf die Fragestellung desto weiter oben ist die Variable im Baum angesiedelt (Breiman & Friedman, 1983)

Der verwendete Datensatz beschrieb die o.g. 360.000 Versicherten durch ca. 100 ausgewählte Inputvariable aus dem Selektionsjahr und

Literatur

Au, D. H. (2016). Screening for chronic obstructive pulmonary disease: D is the new F. JAMA internal medicine 176.5 601-602.
Bednarek, M., & Maciejewski, J. e. (2008). Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. Thorax, 63(5), pp. 402-407.
Bize, R., & Burnand, B. e. (2005). Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev, 4.
Breiman, L., & Friedman, J. e. (1983). CART: Classification and regression trees. Wadsworth: Belmont, CA.
Bridevaux, P. O., & Gerbase, M. W. (2008). Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. Thorax, 63(9), pp. 768-774.
Brusselle, G., & Bracke, K. e. (2017). Peripheral artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, pp. 148-150.
Buffels, J., & Degryse, J. e. (2004). Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. CHEST Journal, 125(4), pp. 1394-1399.
Buist, A. S., & McBurnie, M. A. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet, 370(9589), pp. 741-750.
Charlson, M., & Charlson, R. E. (2007). Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. Journal of general internal medicine, 22(4), pp. 464-469.
Department of Health / Medical Directorate / Respiratory TeamJuly. (2011). An Outcomes Strategy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma in England.
Department of Health. (2008). Retrieved from Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) national service framework.
Divo, M., & Cote, C. e. (2012). Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine, 186(2), pp. 155-161.
Enocson, A., & Jolly, K. J. (2018). Case-finding for COPD in primary care: a qualitative study of patients' perspectives. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 13, 1623.
Geldmacher, H., & Biller, H. e. (2008). Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr, 133, S. 2609-2614.
Grønseth, R., & S.-A., J. (2014). Similar to mortality and incidence, costs indicate the burden inflicted by a specific condition or disease on a society. In the field of respiratory medicine a large number of papers have attempted to quantify the economic burden of respiratory diseases (Vol. 65). European Respiratory Society.
Han, M. K., & Steenrod, A. W. (2015). Identifying patients with undiagnosed COPD in primary care settings: insight from screening tools and epidemiologic studies. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation 2.2 (2015): 103.
Herse, F., & Kiljander, T. e. (2015). Annual costs of chronic obstructive pulmonary disease in Finland during 1996–2006 and a prediction model for 2007–2030. NPJ primary care respiratory medicine, 25, 15015.
Houben-Wilke, & S., J. R. (2017). Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network Study. American journal of respiratory and critical care medicine, 195(2),, pp. 189-197.
Jorres, R. A., & Welte, T. e. (2010). Systemic manifestations and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their effect on clinical state and course of the disease--an overview of the cohort study COSYCONET. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 135(10), pp. 446-449.
José, R. J., & Roberts, J. e. (2010). The effectiveness of a social marketing model on case-finding for COPD in a deprived inner city population. Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group, 19(2), pp. 104-108.
Kohansal, R., & Martinez-Camblor, P. e. (2009). The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. American journal of respiratory and critical care medicine, 180(1), pp. 3-10.
Lock, M. (1986). Hard-Earned Lives: Accounts of Health and Illness from East London. JOCELYN CORNWELL. American Ethnologist, 13(3), pp. 594-595.
Lundbäck, B., & Lindberg, A. e. (2003). Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden Studies. Respiratory medicine, 97(2), pp. 115-122.
Lyngsø, A. M., & Backer, V. e. (2010). Early detection of COPD in primary care-The Copenhagen COPD Screening Project. BMC Public Health.
Menezes, A. M., & Perez-Padilla, R. e. (2005). Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. The Lancet, 366(9500), pp. 1875-1881.
Nowak, D., & Dietrich, E. S. (2004). Cost-of-illness Study for the Treatment of COPD in Germany. Pneumologie (Stuttgart, Germany), 58(12), pp. 837-844.
Pietinalho, A., & Kinnula, V. L. (2007). Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. The Finnish Action Programme, interim report. Respiratory medicine, 101(7), pp. 1419-1425.
Price, D., & Freeman, D. (2002). The BREATH (Breathlessness Research, Expectations and Treatment hopes) study: findings of a pilot study in four countries. Prim Care Resp J, 11(suppl 1), S12-4.
Rabe, K. F., & Hurd, S. e. (2007). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American journal of respiratory and critical care medicine, 176(6), pp. 532-555.
Rennard, S. I., & Vestbo, J. (2008). Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society, 5(9), pp. 878-883.
Schneider, K. M., & O'Donnell, B. E. (2009). Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. Health Qual Life Outcomes, 7(82), p. 82.
Sin, D. D. (2009). Is COPD really a cardiovascular disease? CHEST Journal, 136(2), pp. 329-330.
Siu, A. L., & Bibbins-Domingo, K. e. (2016). Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Jama, 13(315), pp. 1372-1377.
Soriano, J. B., & Zielinski, J. e. (2009). Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet, 374(9691), pp. 721-732.
Steenbruggen, I., & Zielinski, J. e. (2013). A BOLD statement on how to case-find moderate/severe COPD. European Respiratory Journal, 41(3), pp. 503-504.
Thorn, J., & Tilling, B. e. (2012). Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis. Prim Care Respir J, 21(2), pp. 159-166.
Troosters, T., & Celli, B. e. (2010). Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT-trial. European Respiratory Journal, 36(1), pp. 65-73.
van Schayck, C. P., & Loozen, J. M. (2002). Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. Bmj, 324(7350), p. 1370.
Vogelmeier, C. F., & Buhl, R. e. (2018). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 72.04 (2018): 253-308.
Walters, J. A., & Hansen, E. C. (2008). Under-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study in primary care. Respir Med.;102(5):738–743.
Worth, H., & P., K. (2017). Ist ein Screening auf COPD sinnvoll? Der Pneumologe 14.3 149-152.
Yohannes, A. M., & Alexopoulos, G. (2014). Depression and anxiety in patients with COPD. European Respiratory Review 23.133, pp. 345-349.
Zieliński, J. B., & Group, K. t. (2001). Early Detection of COPD in a High-Risk Population Using Spirometric Screening*. CHEST Journal, 119(3), pp. 731-736.
Zielinski, J., & Bednarek, M. e. (2006). Increasing COPD awareness. European Respiratory Journal, 27(4), pp. 833-852.

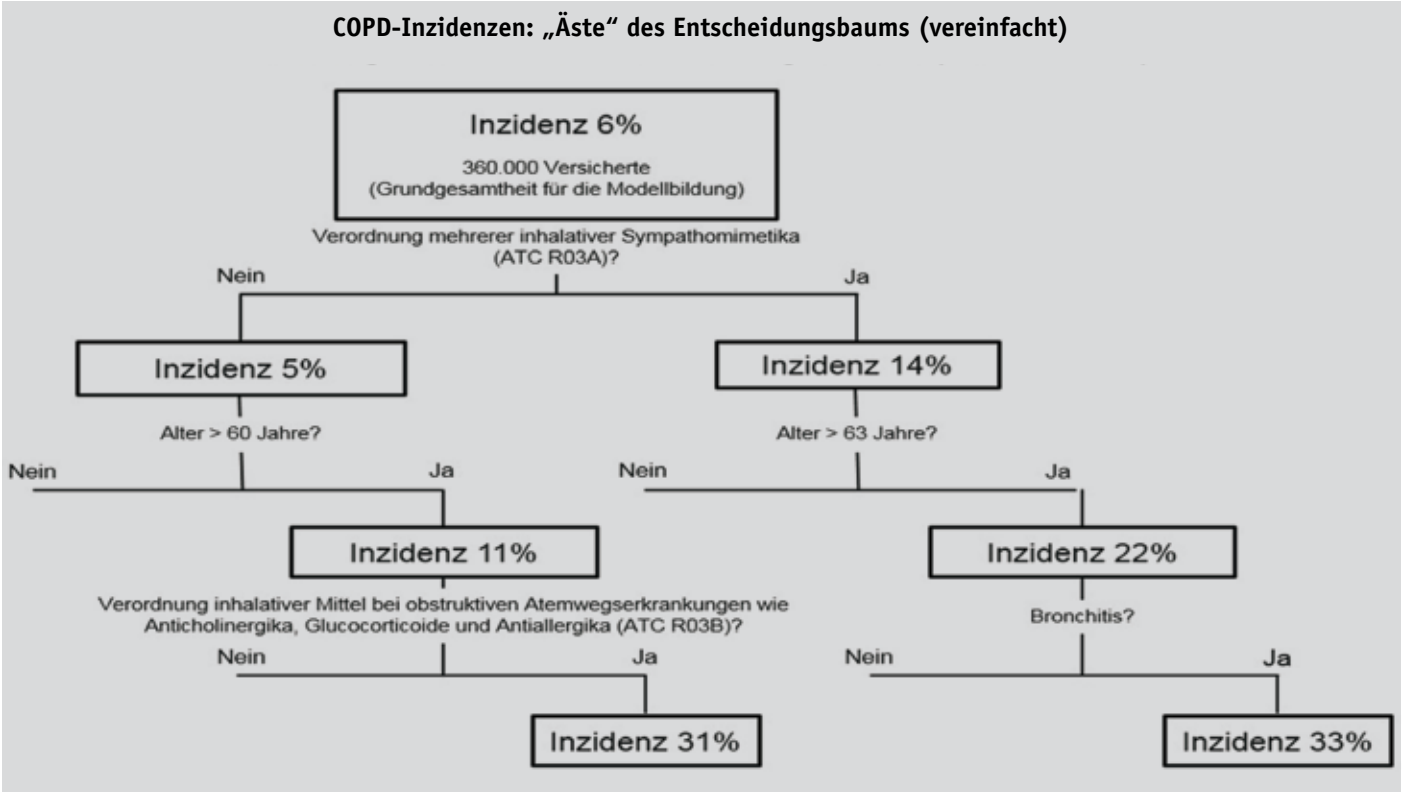


Abb. 2: Zwei relevante, vereinfachte „Äste“ des Entscheidungsbaums

die dichotome Targetvariable, die das Auftreten (J) bzw. Nicht-Auftreten (N) einer COPD-Diagnose im Folgejahr dokumentiert. Der einjährige Selektionszeitrum (2011) und der Prognosezeitraum (2012) werden für die Modellbildung in die Vergangenheit verlegt, damit das Modell auf die Targetvariable, die ja sonst noch nicht bekannt wäre, trainiert werden kann. Die Modellentwicklung basiert hinsichtlich der Daten des Prognosezeitraums quasi auf der Zukunft. Wenn der Entscheidungsbaum modelliert und der daraus resultierende Algorithmus gefunden ist, lässt sich letzterer zum Scoring von Daten eines Selektionszeitraums einsetzen, der bis an die reale Gegenwart heranreicht. Die Resultate des Scorings (ab 1.1.2013) sind dann echte Prognosen, da sie sich auf die reale und nicht auf mehr auf eine simulierte Zukunft beziehen.

Die Modellierung erfolgte auf Basis randomisierter Trainings- und Validierungsdaten. Als Vergleichskriterium für die Modellauswahl wurde der Lift (Faktor, um den die Trefferquote gegenüber der Grundgesamtheit steigt) herangezogen. Um die Modellstabilität zu gewährleisten, wurden für verschiedene, zufällig gezogene Trainings- und Validierungssample mit unterschiedlichen minimalen Blattgröße experimentiert und diese schließlich auf 300 festgesetzt.

Neben dem Einsatz von Entscheidungsbäumen wurde auch die logistische Regression getestet. Da sich aber keine relevante Verbesserung der Performance feststellen ließ, wurden wegen der einfacheren Interpretierbarkeit der Ergebnisse ausschließlich Entscheidungsbäume eingesetzt.

Ergebnisse

Die besten Prädiktoren (Splittvariablen des Entscheidungsbaumes) sind Variablen, die aus Medikamenteninformationen abgeleitet wurden. Diese Informationen beziehen sich sowohl auf bestimmte Wirkstoffgruppen und -kombinationen als auch auf enge zeitliche Zusammenhänge zwischen Verordnung und dokumentierter COPD-Erkrankung. Wenn Versicherten im letzten Quartal des Selektionsjahres inhalative Sympathomimetika (ATC R03A) erhalten, steigt ihr Risiko im Folgejahr eine COPD diagnostiziert zu bekommen von 6 Prozent auf 14 Prozent. Sind diese Versicherten außerdem über 63 Jahre alt, so erhöht sich ihr Risiko nochmals auf 22 Prozent. Bei einer zusätzlichen Bronchitis-Erkrankung steigt das Risiko dieser Gruppe für eine zukünftige COPD-Diagnose schließlich auf 33 Prozent. Weitere entscheidende Variablen sind die anderen inhalativen Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Anticholinergika, Glucocorticoide und Antiallergika. (vgl. Abb. 1 und 2). Der daraus enstandene Entscheidungsbaum stellt die Inzidenzrisiken mit etwa 20 verschiedenen Splittvariabeln in rund 30 Gruppen (‚Blättern‘) dar.

Die Überprüfung des Modells im nächsten Jahresintervall führte je nach Jahreszeit (s.u.) zu Trefferquoten im 1. Perzentil zwischen 3.300 und 3.600 Versicherte, die zwischen 30 Prozent und 36 Prozent liegen. Die kumulierte Trefferquote sinkt im 100. Perzentil auf 6%, was der Inzidenz-Wahrscheinlichkeit der Grundgesamtheit entspricht. Das 1. Perzentil enthält 3.600 Versicherte, deren Inzidenz-Wahrscheinlichkeit knapp 31,4% entspricht; die reale Trefferquote liegt bei 30,4%. Im 2. Perzentil sinkt die vorhergesagte Inzidenz-Wahrscheinlichkeit auf 27,9%, die Trefferquote auf 26,8%. Alle Trefferquoten wurden nicht in dem für die Modellentwicklung verwendeten Prognosezeitraum 2012, sondern im Folgejahr 2013 ermittelt. (vgl. Abb. 2 und 3). Der Faktor oder Lift, um den sich die COPD-Inzidenz in der Grundgesamtheit (6%) und den durch das Modell ausgewählten Versicherten (1. Perzentil) verbessert, liegt damit zwischen 5 bis 6 (s. Abb. 4). Der AUC (Area under Curve) oder ROC-Index (Receiver Operating Characteristics) hat den Wert von 0,69. Die Sensitivität beträgt 57,3 %, die Spezifität 75,7 %. Der Lift-Chart (kumulierter Lift über alle Perzentile) zeigt den Faktor, um den die Trefferquote im jeweiligen Modell-Perzentil gegenüber der Inzidenzwahrscheinlichkeit in der Grundgesamtheit (6%) angehoben wird. Im 100. Perzentil ist

dieser Faktor zwangsläufig 1 (Abb. 5).

Außerdem spielten saisonale Effekte eine Rolle, die zu höheren Inzidenzquoten im 4. und 1. Quartal eines Kalenderjahres führen. Dies führt zu geringfügigen Veränderungen der Struktur und Trefferquote von Entscheidungsbäumen, deren Selektionszeiträume zu unterschiedlichen Jahreszeiten beginnen bzw. enden. Interessant ist auch, dass auch die Diagnose Asthma (J44, J46) ein relevanter Prädiktor für die spätere Diagnose einer COPD-Erkrankung darstellt. Asthma-Diagnosen treten in der dritten Ebene des Entscheidungsbaums auf und nehmen in der sog. „Importance" der Splittvariablen

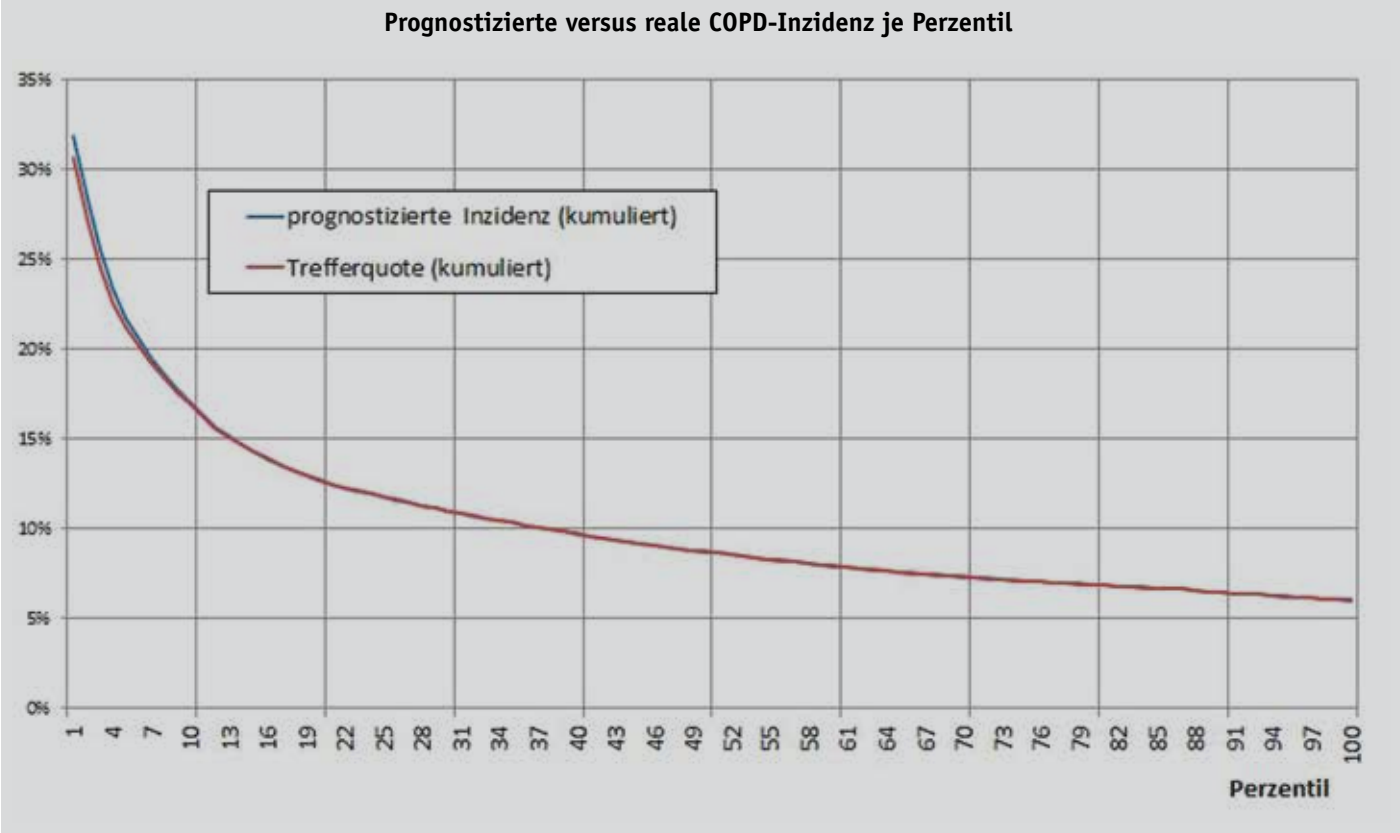


Abb. 3: Prognostizierte versus reale COPD-Inzidenz (Trefferquote) je Perzentil (n=36.000)

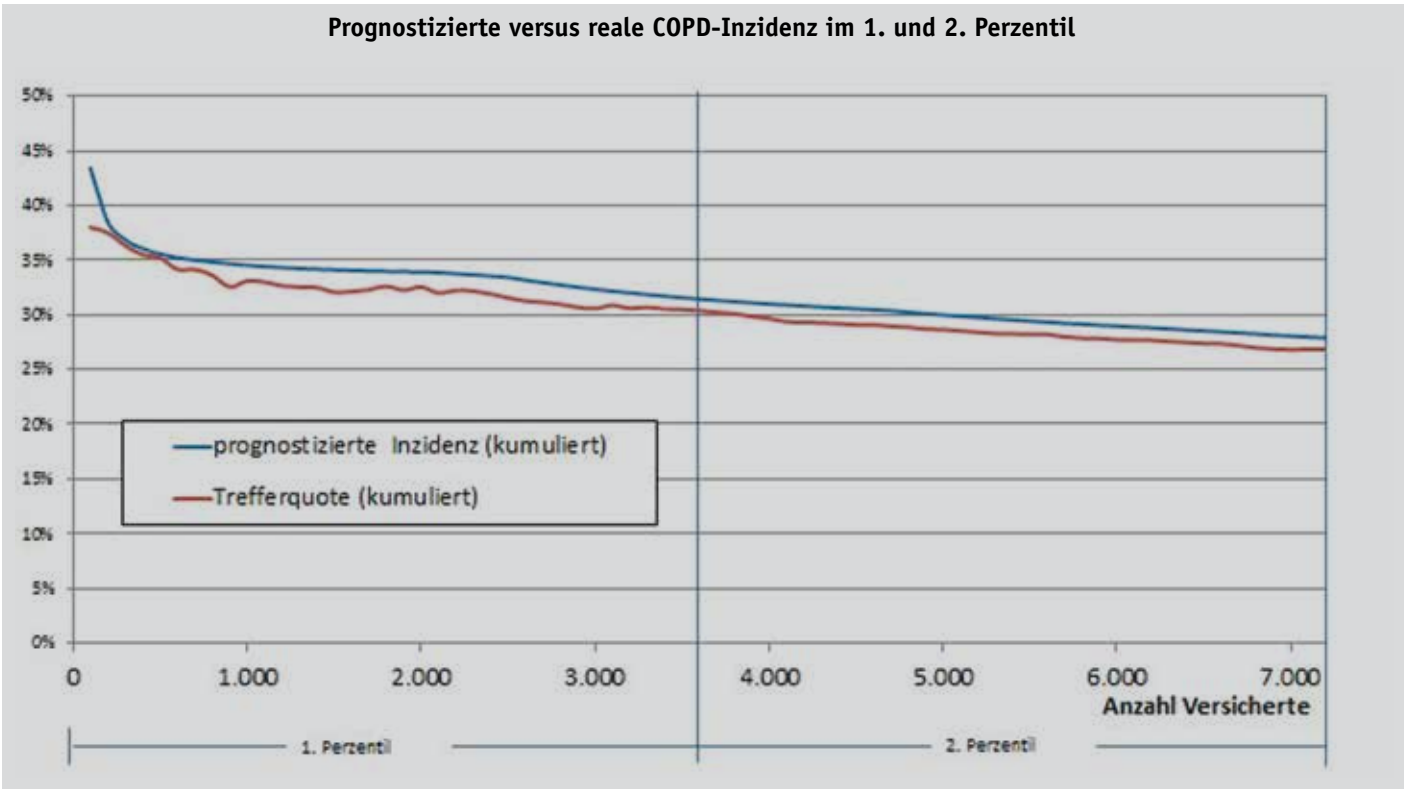


Abb. 4: Prognostizierte versus reale COPD-Inzidenz (Trefferquote) im 1. und 2. Perzentil (3.600 Versicherte je Perzentil).

den 10. Rang ein (SAS berechnet die Importance über der Beitrag einer Variablen für die Reduzierung des Quadratischen Fehlers des vorhergesagten Wertes). Die höchsten Vorhersagewerte lassen sich aus den komplexen Kombinationen von Zeit-, Medikamenten-, Alters- und Komorbiditätsinformationen erzielen und führen in Subgruppen zu Risiken von über 40 Prozent im Folgejahr.

Diskussion

Verschiedenste Studien haben einheitlich gezeigt, dass die COPD in einem hohen Maß unter- bzw. fehldiagnostiziert ist. Die Höhe der nichtdiagnostizierten COPD Fälle ist deutlich höher im Vergleich zu anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel Bluthochdruck und Hypercholesterinämie (Walters & Hansen, 2008); (Menezes & Perez-Padilla, 2005); (Bednarek & Maciejewski, 2008); (Lundbäck & Lindberg, 2003); (Worth & P., 2017)

Das hohe Maß an nichtdiagnostizierten Fällen hat zur Folge, dass die Behandlung der Erkrankung meistens erst bei einem höheren Schweregrad der Erkrankung erfolgt.

Die Herausforderungen in der COPD-Forschung bestehen unter anderem in der Definition und Klassifikation der Erkrankung. Es besteht keine übereinstimmende Meinung, welche Methoden zum Screening der COPD implementiert werden sollten (Soriano & Zielinski, 2009); (Au, 2016); (Siu & Bibbins-Domingo, 2016).

Eine frühzeitige Diagnose, und die daraus resultierende frühzeitige Behandlung der Patienten werden in vielen Studien jedoch einheitlich als sinnvoll erachtet (Rennard & Vestbo, 2008); (Bridevaux & Gerbase, 2008); (Kohansal & Martinez-Camblor, 2009); (Enocson & Jolly, 2018).

Die Schwierigkeit ist es, Patienten mit einer symptomatischen und klinisch diagnostizierbaren COPD frühzeitig zu identifizieren. Die meisten Arztbesuche von Patienten mit Symptomen einer COPD erhalten Diagnosen, die mit dem Nikotinabusus (Raucherhusten), Infektion der unteren Atemwege oder sogar Asthma einhergehen.

Viele Patienten mit Symptomen einer COPD suchen einen Arzt erst gar nicht auf, da sie der Meinung sind, sie leiden unter einem vorläufigen Gesundheitsproblem und nicht unter einer spezifischen Erkrankung. Aufgrund dessen sehen diese Patienten einen Arztbesuch als nicht zielführend an. (Lock, 1986); (Price & Freeman, 2002); (Enocson & Jolly, 2018).

Einer der ersten Studien, die sich mit der Früherkennung von COPD befasst, hat herausgefunden, dass die Untersuchung eines Rauchers pro Tag hinsichtlich der COPD zur Identifikation eines COPD-Patienten pro Woche führen würde (van Schayck & Loozen, 2002); (Han & Steenrod, 2015).

Eine weitere Studie mit insgesamt 3.408 Personen im Alter von 35 bis 70 Jahren erbrachte, dass 18 Prozent der Untersuchten mit und 4 Prozent ohne Atemwegsbeschwerden an einer COPD, wobei diese Gruppe deutlich größer (77% der Gesamtmenge) im Vergleich zu der Gruppe mit Beschwerden ist, erkrankt ist. (Buffels & Degryse, 2004)

In der Fachliteratur werden verschiedene Screening Projekte beschrieben. In der Regel basieren diese auf dem Ausfüllen eines klinischen COPD Fragebogen, wie zum Beispiel den Clinical COPD Questionaire (CCQ), Medical Research Council (MRC) Dyspnoe Skala und auf das Abfragen der Rauchgewohnheiten. (Lyngsø & Backer, 2010); (Thorn & Tilling, 2012) Eine weitere Methode ist das Angebot von kostenlosen Gesundheitsangeboten, die die Bevölkerung ermuntern soll sich hinsichtlich der COPD untersuchen zu lassen. Dabei werden die Probanden zumeist in Gesundheitsmedizinischen Zentren akquiriert.

Zur Veranschaulichung wird auf einige Beispiele näher eingegangen.

Das Ziel des „Copenhagen Screening Project" (Lyngsø & Backer, 2010) ist die Wirksamkeit eines Screening Programms für COPD in der Grundversorgung zu bewerten. Es wurden Probanden im Alter von 65 Jahren oder älter, die bei einem Arzt für Allgemeinmedizin in Kopenhagen registriert sind, gebeten einen Fragebogen über das Rauchstatus und Symptome der COPD zu vervollständigen. Wenn Personen als Raucher oder ehemalige Raucher oder wenn morgens Husten mit Auswurf und/oder Dyspnoe vorhanden war, wurden diese als „Risikogruppe für COPD" klassifiziert und aufgefordert sich einer spirometrischen Untersuchung zu unterziehen. Von den 7.103 Patienten, die die Studienkriterien erfüllen, haben 81,2 Prozent auf den Fragebogen geantwortet. Davon konnten 58,5 Prozent der Risikogruppe zugeordnet werden. Von den gefährdeten Personen, unterzogen sich 40 Prozent einer Spirometrie-Prüfung. Eine COPD wurde in 252 (42,3%) als mild, moderat in 258 (43,3%) und schwer bzw. sehr schwer bei 86 Patienten (14,4%) diagnostiziert. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein Fragebogen als Screening-Instrument, zur Identifizierung der COPD verwendet werden kann. Darüber hinaus zeigt die Studie, dass mehr als die Hälfte der Probanden im Alter von 65 Jahren ein erhöhtes Risiko für eine COPD aufweisen.

Die Bereitschaft, sich einer spirometrischen Untersuchung zu unterziehen, hängt von dem Ort des Screenings ab.

In Polen wurde im Rahmen einer Studie Screening Untersuchungen auf COPD durchgeführt. Sieben Thorax-Kliniken boten Rauchern zwischen 40 und 60 Jahren eine kostenlose Spirometrie an. Insgesamt wurden 11.027 Personen untersucht, davon weisen 24 Prozent Anzeichen einer Atemwegsobstruktion auf. Die Forscher folgern, dass diese Art von Screening die Rate der nichtdiagnostizierten COPD-Fälle mindert (Zieliński & Group, 2001).

Im Rahmen eines großen nationalen Programms zur Diagnostizierung und Früherkennung der COPD wurde in Polen allen Rauchern im Alter von 40 Jahren und älter aufgefordert kostenlos eine Spirometrie durchzuführen. Bei der Untersuchung von 110.355 Personen konnten bei 21 Prozent eine Atemwegsobstruktion, die in 8 Prozent mild, in 7 Prozent moderat und schwer in 6 Prozent klassifizierbar ist, nachgewiesen werden (Zielinski & Bednarek, 2006).

In Finnland wurde bereits 1998 ein Präventions- bzw. Behandlungsprogramm für die chronische Bronchitis und COPD ins Leben gerufen. In den meisten Gesundheitszentren wurde die Bevölkerung ermutigt, sich mittels Spirometrie auf COPD untersuchen zu lassen und gegebenenfalls an einem Nikotinentwöhnungsprogramm teilzunehmen. Bis zum Jahr 2003 konnte eine Abnahme der Prävalenz für den Nikotinabusus und der Aufnahmerate ins Krankenhaus aufgrund einer COPD registriert werden (Pietinalho & Kinnula, 2007).

Der National Service Framework (NSF) in Großbritannien hat zum Ziel die Behandlungsqualität für die COPD zu steigern und verbessert den Zugang zu Dienstleistungen der COPD-Diagnostik bzw. Behandlung. Zu diesem Zweck wurde im Jahre 2006, die Zusammenführung einer Vielzahl von Akteuren aus dem Gesundheitswesen, um Empfehlungen bezüglich der COPD zu formulieren, initiiert. Die Aufgabe bestand darin, die verfügbaren Forschungserkenntnisse der COPD zusammenzutragen und daraus Strategien zur Verhütung, Entdeckung und Behandlung von COPD sowie die daraus resultierenden Komplikationen zu entwickeln. Die Ergebnisse umfassen Empfehlungen zur Identifizierung der COPD einschließlich der Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, dessen Betreuung bzw. Behandlung (Department of Health, 2008); (Department of Health / Medical Directorate / Respiratory TeamJuly, 2011).

Schlussfolgerung

Das entwickelte und hier vorgestellte Modell zur Prognose der Inzidenzwahrscheinlichkeit der COPD erreicht auf Basis von Sekundärdaten eine deutlich höhere Trefferquote als andere Verfahren. Der Vorteil in der Analyse von Sekundärdaten liegt darin, dass häufig vorkommende Komorbiditäten der COPD und deren Behandlungen (z.B. Medikamente) als Prädiktoren dienen können. Da die Trefferquote in der durch das Prognosemodell identifizierten Subgruppe (1. Perzentil) von 3.600 TK-Versicherten bei über 30 Prozent liegt (jeder dritte ist erkrankt), könnten durch ein Screening in dieser Gruppe insgesamt mehr als 1.000 COPD-Kranke im Frühstadium identifiziert werden. Auf Basis dieser Trefferquote rückt ein neuer Versorgungsansatz für nichtdiagnostizierte COPD-Kranke in den Bereich des Möglichen.

Die Bedeutung der Identifizierung chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) in einem frühen Stadium wurde in der Fachliteratur bereits erkannt. Es wird ein verbesserter und leicht zugänglicher Weg für Personen mit einem Risiko an einer COPD zu erkranken in der Grundversorgung benötigt (Thorn & Tilling, 2012). Etablierte Screening-Verfahren hätten zur Folge, dass mehr COPD-Patienten erkannt und nach den zurzeit geltenden Leitlinien behandelt werden könnten.

Einige Studien haben gezeigt, dass 30 bis 50 Prozent der COPD-Patienten, die unter einer moderaten Krankheitsausprägung leiden, in der Regel erst diagnostiziert werden, wenn die Erkrankung schon einen höheren Schweregrad erreicht hat. Die Literatur zeigt, dass die schnellstmögliche Versorgung bzw. Therapie von COPD-Patienten als zielführend erachtet wird (Bednarek & Maciejewski, 2008).

Die Treffergenauigkeit des Modells soll in einem weiteren Forschungsvorhaben, dessen Start in 2018 vorgesehen ist, evaluiert werden. <<

Zitationshinweis

Gillessen, A., Ramme, M., Vogelmeier, C.: „Predictive Modeling zur Identifikation von nichtdiagnostizierten COPD-Erkrankten“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (06/18), S. 37-43, doi: 10.24945/MVF.06.18.1866-0533.2108

Identification of underdiagnosed COPD patients via predictive modelling

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease with a progressive course and a high level of morbidity. Early recognition and therefore early diagnosis are of utmost importance because the progress of the disease can partially be prevented in the early stages.

Methods: A newly developed prediction model for COPD incidence was developed and applied to secondary data of subjects insured with Die Techniker. The main goal was the early identification of high-risk subjects with no current record of COPD, but a positive future COPD diagnosis, i.e. in the subsequent year.

Results: The most important predictors that could be identified were age, medications like inhaled sympathomimetics, as well as bronchitis. The hit rate of the prediction model lies in the 1st percentile between 30% and 36% (population 6%), which translates to a lift of 5 to 6 (ROC index 0.69). The practical consequence is that the Techniker Krankenkasse can identify more than 3,000 insured persons without currently documented COPD diagnosis of whom approx. 1,000 persons will be diagnosed with COPD in the following year.

Conclusion: Using a prediction model can be useful for the early detection of COPD.

Keywords

chronic obstructive pulmonary disease, Screening, early detection, predictive modelling

Autorenerklärung

Dr. med. Andrea Gillessen und Dr. Sportwiss. Manfred Ramme sind als Fachreferentin mit besonderer Aufgabenstellung im Fachbereich Versorgungsinnovation bzw. Team Markt-& Kundenanalytik bei DieTechniker, einer gesetzlichen Krankenkasse (Körperschaft des öffentlichen Rechts) in Hamburg angestellt. Prof. C. F. Vogelmeier ist Professor für Innere Medizin und Direktor der Klinik für Innere Medizin, Pneumologie, Schlaf- und Intensivmedizin am UKGM, Standort Marburg. Er ist Mitglied bzw. Vorstand/Vorsitzender verschiedener pulmologischen / medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaften. Seit 2018 ist er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. Die Analyse erfolgte im Auftrag der Techniker Krankenkasse in Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, UKGM, Standort Marburg..

Dr. med. Andrea Gillessen, MBA



ist Fachärztin der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und promoviert in einem allgemeinchirurgischen Thema. Von 2006 bis 2008 arbeitete sie als Medical-Consultant (Projektleiterin) in einer Unternehmensberatung. Im Jahr 2015 Abschluss des Masters of Businessadministration. Seit 2010 ist sie bei der Techniker Krankenkasse zuerst im Bereich Strategische Analytik Morbidität und DataScience und seit 2017 im Bereich Versorgungsinnovationen tätig. Kontakt: dr.andrea.gillessen@tk.de

Dr. Sportwiss. Manfred Ramme



absolvierte ein sportwissenschaftliches Studium mit anschließender Promotion (1988). Danach war er in der in der gesundheitswissenschaftlichen Forschung in verschiedenen Instituten (bis 1995), im Krankenhaus (bis 2001) und in der Softwareentwicklung (bis 2004) tätig. Seit 2004 ist er als Datenanalyst bei der Techniker Krankenkasse im Bereichen Data Mining, Schwerpunkt Prädiktions- und Segmentierungsmodelle beschäftigt. Kontakt: dr.manfred.ramme@tk.de

Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier



ist Internist, Pneumologe, Allergologe und Kardiologe. Seit 2001 ist er Professor für Innere Medizin und Direktor der Klinik für Innere Medizin, Pneumologie, Schlaf- und Intensivmedizin am UKGM, Standort Marburg. Er hat seit vielen Jahren seinen wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkt im Bereich der obstruktiven Lungenerkrankungen.
Kontakt: vogelmei@med.uni-marburg.de