Dr. Karel Kostev
Dr. Gabriele Haas
Hartmut Richter

Datenbankbasierte Untersuchung zur Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Typ-2-Diabetes-Patienten

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Beobachtung von 15.096 Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten, die bei Diagnose nicht an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) litten. Das Auftreten einer KHK während des Beobachtungszeitraums wurde in Abhängigkeit diverser Variablen wie Alter, Geschlecht und Co-Morbiditäten untersucht. Als zuverlässigste Prädiktoren stellten sich nach einer adjustierten Analyse die Faktoren Alter, Geschlecht und die Höhe des $HbA1_c$-Wertes heraus.

Schlüsselwörter

Diabetes, KHK, Disease Analyzer, Epidemiologie

Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ 2 wirkt sich in ihrer Komplexität auf viele Organe im Körper aus. Entsprechend häufig findet man eine positive Korrelation zwischen der Schwere des Diabetes und dem Auftreten anderer Erkrankungen wie Neuropathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PaVK) und koronare Herzkrankheit (KHK) (Bauer T, 2011). Die KHK bedeutet, dass die Herzkranzgefäße, die den Herzmuskel mit Sauerstoff versorgen, eng gestellt sind. Diese Engstellung ist bedingt durch eine Arteriosklerose, die wiederum durch Hypertonie, Hyperlipidämie und erhöhte Blutzuckerwerte beim Diabetes mellitus entstehen kann. Insbesondere der erhöhte Blutzucker schädigt die Gefäße und es kommt zu Mikro- und Makroangiopathien. Folglich erkranken Diabetiker wesentlich häufiger als Nicht-Diabetiker an KHK (Kannel W, 1979). Das Risiko für koronare Herzerkrankungen ist bereits vor der Diabetes-Diagnose erhöht, da längere Zeit vor der gesicherten Diabetes-Diagnose die Prä-Diabetes-Phase mit erhöhten Blutzuckerwerten besteht (Hu FB, 2002).

>> Die KHK wiederum stellt oft den Anfang von weiteren, sehr schweren kardiovaskulären Erkrankungen dar. Zunächst äußert sich die KHK lediglich in Form einer Angina pectoris, d.h. einer anfallartig auftretenden Gefäßengstellung, die aufgrund eines Sauerstoffmangels des hinter dem Gefäß liegenden Herzmuskelgewebes sehr schmerzhaft ist. Die schnell wirkenden Nitrate schaffen hier akut Abhilfe. Wenn ein Gefäß aber komplett blockiert, tritt ein Myokardinfarkt ein, wobei als Folge kontraktiles Gewebe zugrunde geht. Das restliche Herzmuskelgewebe muss diesen Ausfall kompensieren, wobei es oft zu Hypertrophien und dadurch auch zur Herzinsuffizienz kommt. Weitere Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen sowie ein plötzlicher Herztod werden immer wahrscheinlicher. Um diesen Prozess erst gar nicht anzustoßen, ist es von besonderer Bedeutung, das Auftreten einer KHK möglichst zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern. Die vorliegende Studie untersucht, welche Faktoren im Versorgungsalltag Einfluss auf das Auftreten einer KHK bei Typ-2-Diabetes-Patienten ausüben.

Methoden

Als Datenquelle dieser historischen Kohortenstudie wurde die IMS Disease Analyzer-Datenbank verwendet, die patientenbezogene Diagnose- und Therapieinformationen von ca. 3.000 niedergelassenen Ärzten verschiedener Fachrichtungen enthält. Die Daten werden über eine standardisierte Schnittstelle aus dem Praxiscomputer abgezogen und auf Plausibilität geprüft. Anschließend werden die vorliegenden Informationen mit relevanten Zusatzinformationen wie Preis eines Medikamentes, Codierung nach ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation) und ICD (Internationale Klassifikation der Krankheiten) verknüpft und monatlich aktualisiert. Die Datenbank enthält nur anonymisierte Daten entsprechend der Datenschutzrichtlinien (Ogdie A, 2011).

Die im Vergleich zu anerkannten Referenzstatistiken durchgeführten Analysen gewährleisteten eine ausreichende Repräsentativität und Validität der Patientendatenbank Disease Analyzer (Becher H, 2009).

Aus der Datenbank wurden die Praxen ausgewählt, in denen Diabetes-Patienten behandelt werden. Die Auswahl umfasste 1.100 Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten einschließlich diabetologische Schwerpunktpraxen. Eingeschlossen wurden Patienten mit der ersten Diagnosestellung Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraum 01/2000-12/2005 im Alter über 40 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Darüber hinaus wurde sichergestellt, dass diese Patienten mindestens 1 Jahr vor dieser Diagnosestellung sowie 5 Jahre nach der Diagnosestellung kontinuierlich beobachtet werden können. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die bevor und zum Zeitpunkt der ersten Diabetes-Diagnose bereits eine KHK-Diagnose hatten.

Alle untersuchten Diagnosen wurden mittels der ICD 10-Codes ermittelt. Die in dieser Analyse beobachteten Diagnosen sind in Tabelle 1 gelistet.

Statistik

Daten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) analysiert. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer KHK innerhalb von 5 Jahren nach der ersten Diabetes-Diagnose wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden abhängig von den Altersgruppen (<=50, 51-60, 61-70, >70) sowie von der Diabeteseinstellung (gemessen am mittlerer $HbA1_c$-Wert (<=7%, >7-8%, >8%) bezogen auf alle Messungen eines Patienten im Beobachtungszeitraum beginnend mit der ersten Diagnosestellung bis zur KHK-Diagnose bzw. letztem Beobachtungstag gezeigt.

Die multivariate Analyse der Einflussfaktoren wurde in Form einer semiparametrischen Überlebensanalyse (Cox proportional hazards model) durchgeführt. Das Regressionsmodell wurde so gebildet, dass mögliche Wechsel der Patienten innerhalb der Co-Variablenstruktur berücksichtigt werden konnten. So konnte die Historie eines Patienten in mehrere Segmente aufgeteilt werden, die sowohl links- als auch rechtszensiert sein können. Details zu dieser Methodik sind in Ake & Carpenter (2003) zu finden (Ake CF).

Folgende Variablen wurden in das Model eingeschlossen und in Bezug auf den Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von KHK untersucht: Altersgruppe (<50, 51-60, 61-70, >70), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Region (Westdeutschland vs. Ostdeutschland), Versicherungsstatus (privat vs. gesetzlich), Gemeindegröße (>100.000 vs. <=100.000), mittlerer $HbA1_c$-Wert (<=7%, >7-8%, >8%), Body-Mass-

Verwendete ICD-10-Codes		
Diagnose i. d. Studie	**ICD 10**	**ICD 10-Bezeichnung**
Diabetes mellitus Typ 2	E11	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mell. Typ 2
KHK	I25	Chronische ischämische Herzkrankheit
Hypertonie	I10	Essentielle (primäre) Hypertonie
Fettstoffwechselstörung	E78	Störungen des Lipoproteinstoffwechsels
Herzinsuffizienz	I50	Herzinsuffizienz
Myokardinfarkt	I21	Akuter Myokardinfarkt
	I22	Rezidivierender Myokardinfarkt
	I23	akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt
Schlaganfall/TIA	I63	Hirninfarkt
	I64	Schlaganfall
	G45	Zerebrale transitorische Ischämie
Herzrhythmusstörung	I47	Paroxysmale Tachykardie
	I48	Vorhofflattern und Vorhofflimmern
	I49	Sonstige kardiale Arrhythmien
Polyneuropathie	E11.4/E14.4	Diabetes mellitus mit neurologischen Komplikationen
Niereninsuffizienz	E11.2/E14.2	Diabetes mellitus mit Nierenkomplikationen
	N18	Chronische Nierenkrankheit
	N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
Retinopathie	E11.3/E14.3	Diabetes mellitus mit Augenkomplikationen
Depression	F32	Depressive Episode
	F33	Rezidivierende depressive Störung
Schlafapnoe	G47.3	Schlafapnoe

Tab. 1: Verwendete ICD-10-Codes.

Patientencharakteristika	
Variable	**Wert**
Anzahl der Patienten	15.096
Alter (Mittelwert, SD)	64,5 [10,8]
Männlich (%)	46,3%
Privat versichert (%)	6,2%
Ostdeutschland (%)	24,6%
Gemeinde >100.000 Einw.	22,8%
HbA1C (Mittelwert, SD)	6,7 [1,0]
BMI (Mittelwert, SD)	30,2 [5,1]
Hypertonie (%)	79,1%
Fettstoffwechselstörung (%)	55,1%
Herzrhythmusstörung (%)	22,8%
Herzinsuffizienz (%)	18,1%
PaVK (%)	10,3%
Schlaganfall/TIA (%)	9,0%
Myokardinfarkt (%)	2,5%
Niereninsuffizienz (%)	7,7%
Polyneuropathie (%)	6,1%
Depression (%)	27,1%

Tab. 2: Patientencharakteristika.

Index (<30, >30-35, >35), Co-Diagnosen (Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, PaVK), Schlaganfall oder zerebrale transitorische Ischämie, Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie, Depression, Schlafapnoe). Der Einfluss jeder Variable wurde für die anderen Variablen im Model adjustiert. Das Signifikanzniveau wurde bei $p<0,05$ festgesetzt.

Ergebnisse

Die Datenbank enthielt 30.402 Typ-2-Diabetes-Patienten mit der ersten Diagnosestellung im Zeitraum von 2000 bis 2005. 20.218 dieser Patienten konnten kontinuierlich über die nächsten 5 Jahre beobachtete werden. Jedoch hatten nur 15.096 zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnosestellung keine KHK-Diagnose (siehe Abbildung 1). D.h., dass bei 25,3% der Diabetes-Patienten eine KHK bereits vor oder spätestens gleichzeitig mit dem Diabetes diagnostiziert wurde.

Die selektierten Patienten waren im Schnitt 64,5 Jahre alt und zu 46,3% männlich. Es waren 6,2% privat versichert. 24,6% lebten in Ostdeutschland. Der für den gesamten Beobachtungszeitraum berechnete $HbA1_C$-Wert betrug 6,7 und der Body-Mass-Index lag bei 30,2. Die meisten Patienten hatten bereits eine oder mehrere schwere kardiovaskuläre Erkrankungen oder diabetische Komplikationen wie Hypertonie (79,1%), Fettstoffwechselstörung (55,1%), Herzinsuffizienz (18,1%), Herzrhythmusstörungen (22,8%) (siehe Tab. 2). Bezogen auf die Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Diabetes-Diagnose keine KHK hatten, wurde innerhalb der nächsten 5 Jahre bei 3.370 (22,3%) der Patienten KHK diagnostiziert. Der Anteil der Patienten mit der KHK-Diagnose war am höchsten unter den Patienten ab 70 Jahren (27,3%) und am niedrigsten unter den Patienten bis 50 (7,8%) (Abbildung 2). Nach der Adjustierung für die restlichen Variablen zeigt sich das steigende Alter ebenso als signifikanter Einflussfaktor. Je höher das Alter, desto größer der Hazard Ratio. In der Altersgruppe 50-59 war der Wert 1,39, bei 60-69-Jährigen 1,95 und bei über-70-Jährigen 2,96 (Abb. 4)

Männliche Diabetiker waren häufiger von KHK betroffen als Frauen (24,9% vs. 20%) (Abbildung 3). Der Hazard Ratio für das männliche Geschlecht betrug 1,41.

Als ein weiterer einflussreicher Faktor haben sich die $HbA1_C$-Werte

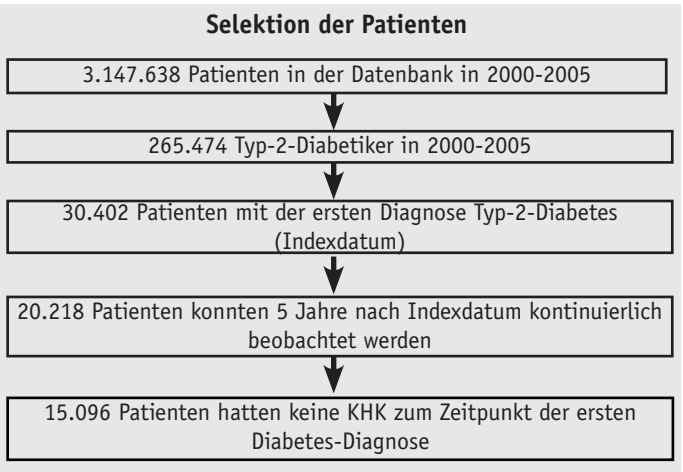


Abb. 1: Patientenselektion.

gezeigt. Bei Patienten mit dem mittleren $HbA1_C$-Wert über 8 war der Hazard Ratio 1,62. Es wurde ein höherer Anteil der KHK-Patienten unter den Diabetikern in Ostdeutschland gefunden (HR=1,24). Andere Co-Diagnosen haben sich ebenso als wichtige Einflussfaktoren herausgestellt. Ein Myokardinfarkt in der Patientenhistorie erhöhte die KHK-Wahrscheinlichkeit um das fast Fünffache (HR 4,67), gefolgt von der Herzinsuffizienz (HR 1,60), PaVK (HR 1,57), diabetischer Polyneuropathie (HR 1,29), Herzrhythmusstörungen (HR 1,22) und Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken (TIA) (1,20); eine Fettstoffwechselstörung war ebenso relevant (HR 1,08). Außerdem ist der Einfluss einer Depression nicht zu vernachlässigen (HR 1,10) (Abbildung 5). Wir konnten keine signifikanten Effekte von Schlafapnoe und von Hypertonie feststellen.

Diskussion

Auffällig in der Analyse war, dass 25,3% aller Patienten, bei denen zum ersten Mal Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert wurde, bereits an einer KHK litten oder diese Diagnose zumindest parallel zum Diabetes gestellt wurde. Dieses Ergebnis unterstreicht das Risiko für das Entstehen einer KHK im Prä-Diabetes-Stadium wie bereits in der Literatur berichtet (Rieder A, 2004).

Für das Auftreten einer KHK, d.h. die Diagnose von KHK, während des Beobachtungszeitraums haben sich Alter und Geschlecht als entscheidende Einflussgrößen gezeigt. Insbesondere ein hohes Alter (>70 Jahre) stellt nicht-adjustiert, aber auch adjustiert ein hohes Risiko dar. Während das Alter als Risikofaktor für diverse Erkrankungen und besonders oft für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht wurde (Jurado J, 2009) (Zellweger MJ, 2009), wurde der Zusammenhang zwischen Diabetes, Alter und Auftreten einer KHK bislang noch nicht so deutlich an einer so großen Kohorte demonstriert. Die Inzidenzrate fällt bei den >70 Jahre alten Patienten am größten aus; Männer sind stärker betroffen. Das Ergebnis, dass Männer häufiger an einer KHK erkranken, wird durch diverse Studien bestä-

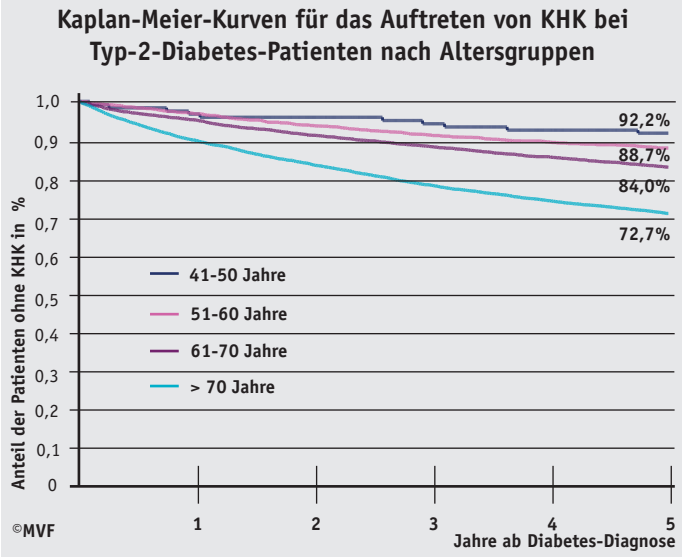


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von KHK bei Typ-2-Diabetes-Patienten abhängig von der Altersgruppe.

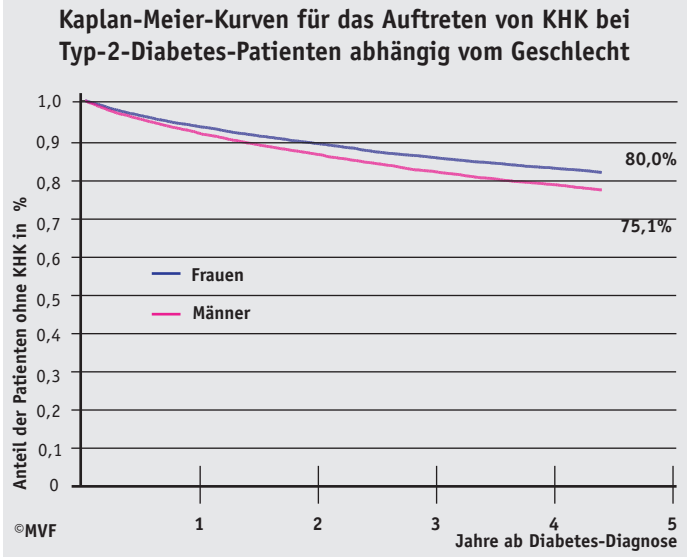


Abb. 3: *Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten von KHK bei Typ-2-Diabetes-Patienten abhängig vom Geschlecht.*

Literatur

Ake CF, C. A. Extending the Use of PROC PHREG in Survival Analysis. Cary, NC: Proceedings of the 11th Annual Western Users of SAS Software, Inc. Users Group Conference, SAS Institute Inc.

Bauer T, M. H.-G. (2011, January 13). Impact of diebetes mellitus statuson coronary disease patho-anatomy and interventional treatment: Insights frim euro heart survey PCI registry. Catheder Cardiovasc Interv. , p. Epub ahead print.

Becher H, K. K.-B. (2009, October). Validity and representativeness of the „Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiology and pharmacoeconomy. Int J Clin Pharmacol Ther , pp. 47 (10): 617-26.

Brown JM, S. J. (2011, August). Risk of coronary disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. Am J Geriatr Psychiatry , pp. 721-729.

Harris MI, F. K. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. Diabetes Care , p. 518.

Hu FB, S. M. (2002). Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes Care , p. 25: 1129.

Jurado J, Y. J. (2009, March). Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of North Catalonia diabetes study. J Am Acad Nurse Pract , pp. 140-148.

Kannel W, M. D. (1979). Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham. Circulation , p. 59: 8.

Khaw KT, D. M. (2007). Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation , pp. 2694–2701.

Martinez D, K. C. (2011, July 28). Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. Sleep Breath , p. Epub ahead of print.

Ogdie A, L. S. (2011). Medical Record Databases. In K. S. Strom BL, Pharmacoepidemiology (p. In press). Philadelphia.

Richter B, B.-E. E. (2007, July 18). Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev .

Rieder A. (2004, November). Epidemiologie der Herzkreislauferkrankungen. Journal für Kardiologie , pp. Suppl. 3-4.

Taylor V, M. M. (2010, June). Adults with mood disorders have an increased risk profile for cardiovascular disease within the first 2 years of treatment. Can J Psychiatry , pp. 362-368.

Wittchen HU, P. L. (2007). Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten. In B. B. Kirch W, Prävention und Versorgungsforschung (pp. 315-328). Heidelberg: Springer Medizin Verlag .

Yang C, W. X. (2010, December). Prevention of coronary artery disease in men: male hormone, female hormone, or both? Med Hypotheses , pp. 671-673.

Zellweger MJ, H. R. (2009, March). Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Cardiol. , pp. 193-200.

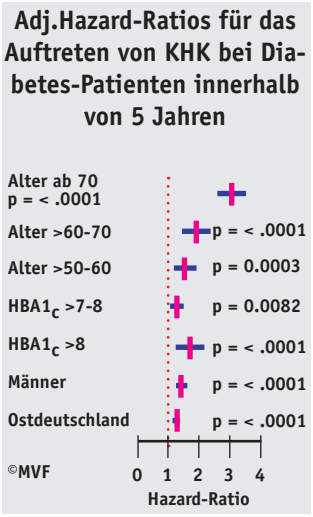


Abb. 4: Adjustierte Hazard-Ratios von Co-Diagnosen für das Auftreten von KHK bei Diabetes-Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der ersten Diabetes-Diagnose.

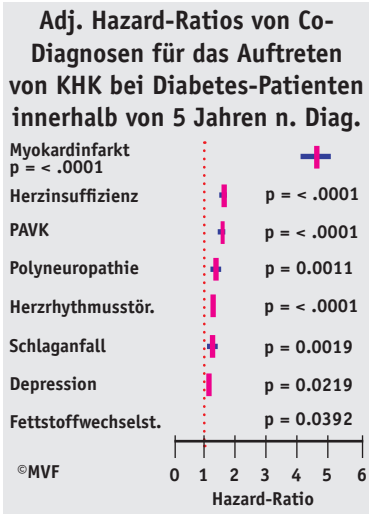


Abb. 5: Adjustierte Hazard-Ratios für das Auftreten von KHK bei Diabetes-Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der ersten Diabetes-Diagnose.

Incidence of coronary heart disease in diabetes-type-2-patients: A German physician research database analysis

The present work is based on a retrospective analysis of 15 096 Diabetes mellitus Type II patients who did not suffer from a form of coronary heart disease (CHD) at the time of their first diagnosis of diabetes. The occurrence of a CHD diagnosis during the observation period was assessed while taking into account covariates such as age, sex and comorbidities. A covariate adjusted analysis revealed that the most significant predictors of CHD were the factors age, sex and HbA1c level.

Keywords

Diabetes, CHD, Disease Analyzer, Epidemiology

Autorenerklärung

Kostev, Haas und Richter sind Mitarbeiter der Firma IMS Health, Frankfurt. Die Analyse erfolgte ohne finanzielle Unterstützung von Pharmafirmen und wurde von IMS Health durchgeführt.

tigt, wobei man die unterschiedliche hormonelle Ausstattung als Ursache heranzieht (Khaw KT, 2007) (Yang C, 2010). Auch in Bezug auf die KHK-Prävalenz dominieren die Einflussgrößen Alter und Geschlecht, wie eine Studie aus dem deutschen Versorgungsalltag zeigt (Wittchen HU, 2007).

Dass Co-Morbiditäten wie Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und TIA oder bereits aufgetretene Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall Prädiktoren für die Diagnose KHK darstellen, liegt pathophysiologisch auf der Hand; vielleicht lag de facto auch schon eine KHK vor, die nur erst im Beobachtungszeitraum diagnostiziert und damit dokumentiert wurde. Der negative Einfluss von Depression und anderen psychischen Störungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere auf KHK ist bekannt (Brown JM, 2011) (Taylor V, 2010) und konnte in dieser Analyse bestätigt werden.

Die Bedeutung und Aussagekraft des Surrogatparameters $HbA1_C$ ist umstritten (Richter B, 2007). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass ein $HbA1_C$-Wert > 8 das Risiko für das Auftreten einer KHK massiv erhöht (HR = 1,62). Dieses Ergebnis lässt sich pathophysiologisch dadurch erklären, dass die erhöhten Blutzuckerwerte Angiopathien fördern. Der Zusammenhang zwischen Diabetes und KHK konnte bereits eindrucksvoll in der Framingham-Studie sowie auch in jüngeren Kohortenstudien gezeigt werden (Kannel W, 1979) (Harris MI, 1998).

Erstaunlich ist, dass selbst nach Adjustierung der restlichen Variablen mehr Patienten in Ost- als in Westdeutschland an einer KHK erkrankten. Zwar stellt sich die Versorgungssituation in Deutschland so dar, dass mehr alte und kranke Menschen im Osten als im Westen leben. Aber diese Tatsache dürfte nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Co-Morbiditäten und dem – wie diese Studie zeigt – zuverlässigen Prädiktor $HbA1_C$-Wert, der ein Maß für die erfolgreiche Einstellung des Diabetes ist, keine Rolle spielen. Offensichtlich müssen noch andere Faktoren, die nicht gemessen wurden und v.a. in Ostdeutschland präsent sind, einen negativen Einfluss auf die Gesundheit haben.

Während man in der Literatur auch einen Zusammenhang zwischen Schlafapnoe (Martinez D, 2011) sowie Hypertonie (Soler EP, 2010) und KHK findet, gab es in dieser retrospektiven Studie mit gut 15.000 Patienten keine Hinweise darauf. <<

Dr. Karel Kostev
ist als Senior Consultant in der Abteilung „LifeLink-Epidemiologie“ bei IMS Health in Frankfurt tätig sowie an mehreren Projekten an Universitäten beteiligt. Er ist für die Koordination und Durchführung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Studien zuständig; sein Schwerpunkt liegt in der Diabetesforschung.
Kontakt: kkostev@de.imshealth.com



Dr. Gabriele Haas
arbeitet bei IMS Health als Product Manager in der Abteilung „Marketing und Produktentwicklung“. Aufgrund ihrer wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Expertise unterstützt sie außerdem den Consulting-Bereich und ist an epidemiolgischen Studien sowie Marktforschungsstudien beteiligt. Ihr Schwerpunkt liegt im Bereich Onkologie und Vakzine.
Kontakt: GHaas@de.imshealth.com



Hartmut Richter
ist als Consultant in der Abteilung „LifeLink-Epidemiologie“ bei IMS Health in Frankfurt tätig und für die Durchführung der epidemiologischen Studien zuständig.
Sein Schwerpunkt liegt in der Statistik und SAS-Programmierung.
Kontakt: hrichter@de.imshealth.com

