

Qualität der Eskalationsvermeidung bei chronischer Niereninsuffizienz: Ergebnisse einer retrospektiven Längsschnittanalyse

C. Westphal^{1,6}; T. Fritze²; S. Sehlen³; J. Freitag³; B. Krage³; A. Kraeft⁴; H. Prophet⁴; S. Mitzner^{1,5}

¹Abteilung extrakorporale Therapiesysteme, Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie, ²Institut für Soziologie und Demographie, Universität Rostock ³ Strategische Versorgungsanalysen/GeWINO, AOK Nordost, Potsdam, ⁴ Nephrocare Rostock GmbH, ⁵ Sektion Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Rostock, Rostock, DEUTSCHLAND; ⁶ Max-Planck-Institut für demografische Forschung, Rostock

Quelle: modifiziert nach DGfN-Mitteilungen Heft 03/2021

Herausforderung Chronische Niereninsuffizienz

Kann die Niere ihre Funktion über einen längeren Zeitraum hinweg nicht mehr richtig erfüllen, spricht man von einer chronischen Niereninsuffizienz bzw. chronischen Nierenkrankheit (CKD). Die Zahl der Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ist in den letzten Jahren weltweit angestiegen [1]. Zu den häufigsten Ursachen, die zur Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz beitragen, zählen Diabetes und Bluthochdruck. Weitere Ursachen sind entzündliche Erkrankungen der Nierenkörperchen, Autoimmunerkrankungen oder urologische Erkrankungen (z.B. Nierensteine oder chronische Nierenbeckenentzündung), chemische Substanzen (z.B. Medikamente) oder genetische Erkrankungen (z.B. Zystennieren).

Aktuell leben in Deutschland rund 9 Millionen Menschen mit einer chronischen Nierenkrankheit [2]. Der Verlust der Nierenfunktion ist ein schleichender und irreversibler Prozess. Wird das Nierenversagen zu spät erkannt oder nicht optimal behandelt, bleibt Patienten mit fortgeschrittenem Nierenversagen oft nur eine Transplantation oder Dialysetherapie als Behandlungsoption. Da Spendernieren rar sind, kommt eine Transplantation nur für eine geringe Anzahl von Patienten in Frage. Gegenwärtig erhalten in Deutschland etwa 95.000 Patienten eine Dialysetherapie [2]. Die Behandlung erfordert die Einhaltung eines strikten Diätplanes und bindet die Patienten in der Regel 2- bis 3- mal pro Woche für 6 bis 8 Stunden an ein Dialysezentrum, wodurch sie stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Mit geschätzten Kosten von ca. 40.000€ pro Patient pro Jahr führt die Dialysetherapie zudem zu hohen Ausgaben für das Gesundheitssystem [3].

Eine frühzeitige Diagnose und passgenaue medikamentöse Therapie sind daher wesentlich, um die Nierenfunktion möglichst lange zu erhalten und die Dialysetherapie hinauszuzögern. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität und längeren Lebenserwartung der Patienten bei und hält die Behandlungskosten relativ niedrig.

Potenzial zur Früherkennung von CKD noch unausgeschöpft

Studien zeigen, dass es noch erhebliches Potenzial für die Verbesserung der Früherkennung von chronischer Niereninsuffizienz gibt [4,5,6]. Auf Basis von Daten des Robert Koch-Instituts haben Girndt und Kollegen gezeigt, dass nur etwa jeder vierte Patient mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD,

eGFR < 60 mL/min/1,73m²) von seiner Erkrankung weiß und nur zwei Drittel derjenigen, denen ihre Erkrankung bekannt ist, eine adäquate Therapie erhalten [5].

Im Rahmen des im Folgenden skizzierten Projektes „Eskalationsvermeidung Niereninsuffizienz“ wurden erstmals Krankenversicherungsdaten mit ambulanten Versorgungsdaten verknüpft. Diese Verknüpfung bot die Möglichkeit, die Diagnosen und Verordnungen der klinischen Routine mit Laborparametern zu ergänzen, retrospektiv longitudinal zu analysieren und neue Einsichten über den zeitlichen und pathologischen Verlauf einer CKD zu gewinnen.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass das Präventions- und Behandlungspotenzial von CKD-Patienten noch nicht optimal ausgeschöpft wird. Insbesondere in frühen Stadien, in denen die Progression der CKD durch medikamentöse Therapie noch verhindert oder gebremst werden kann, werden Patienten nicht korrekt erfasst bzw. im richtigen Stadium verortet. Ebenso werden die therapeutischen Möglichkeiten zur Einstellung von kritischen Laborwerten nur unzureichend genutzt.

Im Folgenden werden die Datengrundlage, das methodische Vorgehen sowie die Ergebnisse des Projektes näher vorgestellt.

Erstmalig gemeinsame Betrachtung von Krankenversicherungs- und Labordaten

Das Projekt „Eskalationsvermeidung Niereninsuffizienz“ wurde als „Use-Case“ im Rahmen des Projektes „SAHRA – Smart Analysis Health Research Access“ [7] durch die AOK Nordost gefördert. Innerhalb des Projektes wurden erstmals Routinedaten der AOK Nordost (Abrechnungsdaten) mit ambulanten Behandlungsdaten von zwei MVZs in Rostock mit fachübergreifenden Ambulanzen und Dialyseeinrichtungen rechtssicher zusammengefügt und analysiert. Für die Umsetzung dieses Vorhabens wurde eine entsprechende Genehmigung der zuständigen Aufsichtsbehörde nach §75 SGB X eingeholt.

Für das Forschungsprojekt lieferte die AOK Nordost Versichertenstammdaten, Leistungsdaten aus dem Krankenhaus-Sektor, ambulante Daten sowie Daten aus dem Arzneimittelsektor. Die ambulanten Behandlungsdaten der MVZs enthielten Informationen zu Versichertenstammdaten, Labordaten, Infektionsstatus, Diagnosen und Medikation.

Für den Analysezeitraum 2010-2016 konnten 6.098 Patienten erfolgreich verknüpft werden. Bedingung für eine datenschutzsichere Umsetzung des Projektes war die vollständige Entfernung des Personenbezuges in den zusammenzuspielenden Daten. Die Einbindung einer Vertrauensstelle gewährleistete, dass die an der Projektentwicklung beteiligten Institutionen und Personen keine Möglichkeit hatten, einen Personenbezug herzustellen. Die SAHRA-Plattform diente als Analyseinfrastruktur des Projekts. Hier wurde der zusammengeführte und anonymisierte Datensatz den berechtigten Projektpartnern über einen VPN-gesicherten Web-Zugang zur Verfügung gestellt und analysiert.

Vergleich der Nierenfunktionsparameter aus dem Labor mit administrativen Diagnosedaten

Im Fokus der Analysen stand der Einfluss verschiedener Laborparameter und Komorbiditäten auf die verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Zur Bestimmung der CKD Stadien dienen zum einen die ICD-N 18.x Codes, die in den Abrechnungsdaten der AOK enthalten sind [8]. Zum anderen wurden auf Basis der von zwei MVZs zur Verfügung stehenden Laborwerte CKD Schweregrade errechnet. Die selbst berechneten CKD Schweregrade basieren auf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR), und wurden daher als GFR-N18.x bezeichnet. Die Berechnung der GFR-N18.x erfolgte nach Levey et al. [9] auf Basis von Geschlecht und Serum-Kreatinin Level.

Die Einteilung der GFR-N18.x in die verschiedenen CKD Schweregrade erfolgte auf Basis der Klinischen Praxisleitlinie für die Bewertung und Behandlung von chronischen Nierenerkrankungen der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [10], die die in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellte Stadieneinteilung vorschlägt. Da in den AOK Routinedaten nicht zwischen CKD Stadien 3a und 3b unterschieden wird, wurden diese beiden Teilstadien zu einem Stadium 3 zusammengefasst.

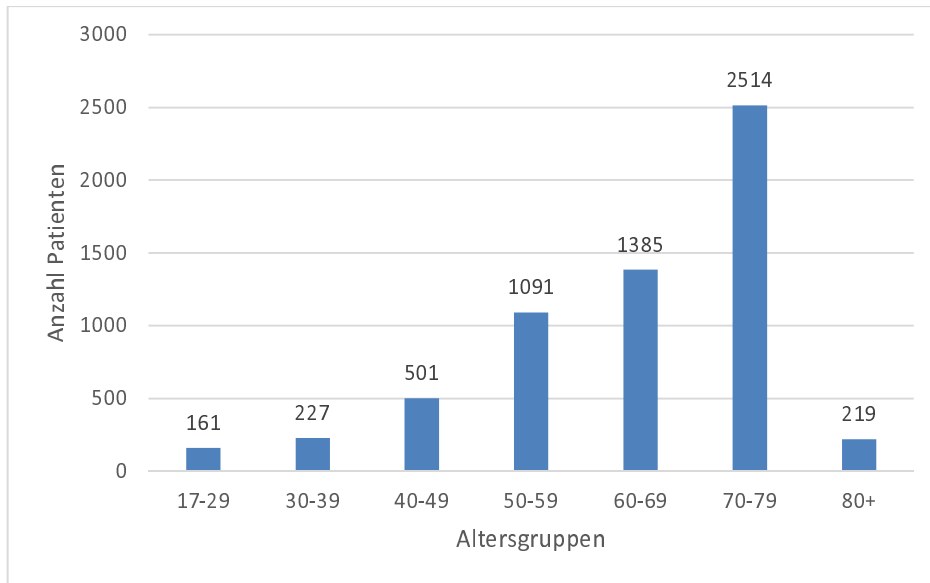
Tabelle 1: Einteilung der berechneten GFR-N18.x in die verschiedenen CKD Schweregrade

ICD-N18.x	berechnete GFR N18.x	GFR (ml/min/1,73m ²)	CKD-Stadium	
N18.1	GFR-N18.1	≥90	G1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR
N18.2	GFR-N18.2	60-89	G2	Leichtgradige Niereninsuffizienz
N18.3	GFR-N18.3	30-59	G3a + G3b	Leichtgradige bis moderate bis schwere Niereninsuffizienz
N18.4	GFR-N18.4	15-29	G4	schwere Niereninsuffizienz
N18.5	GFR-N18.5	<15	G5	Terminale Niereninsuffizienz

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an KDIGO 2012 (Braun, F., Brinkkötter P. 2017; KDIGO 2013)

Von den 6.098 im Datensatz enthaltenen Personen waren 45% Männer (N=2.740) und 55% Frauen (N=3.358). Erwartungsgemäß nimmt die Anzahl der Patienten mit dem Alter zu und ist am höchsten in der Altersgruppe der 70-79-jährigen (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Es sind nur noch wenige über 80-jährige im Datensatz enthalten (N=219). Dies ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die meisten Patienten aufgrund ihrer Krankheitsschwere dieses Alter nicht erreicht haben werden.

Abbildung 1: Anzahl der Patienten nach Alter (Baseline)

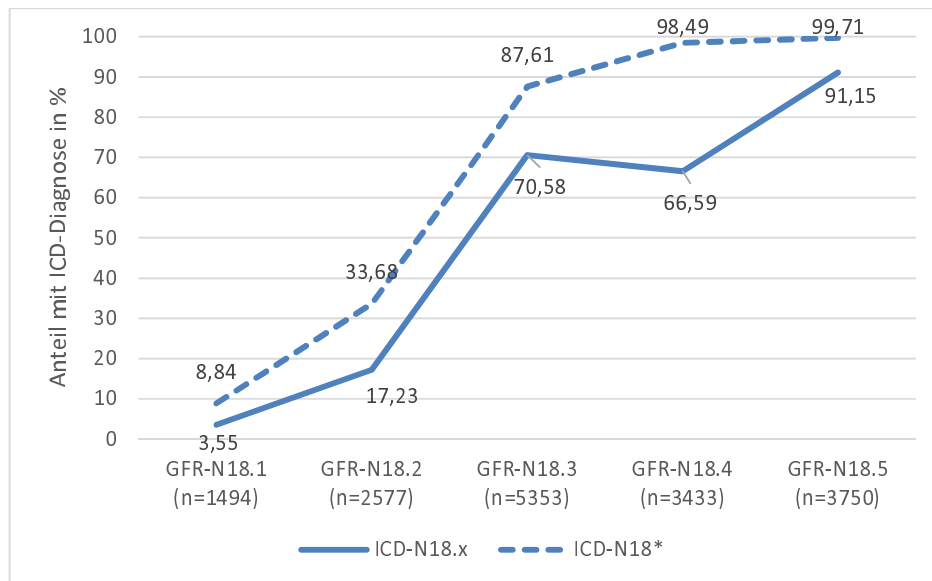


Datenquelle: AOK Nordost Abrechnungsdaten und MVZ Behandlungsdaten 2010-2016; N=6.098;
Min_{Alter}=17; Max_{Alter}=84

Zur Beantwortung der Frage, ob Patienten, deren Laborwerte auf eine Nierenschädigung hinweisen, auch eine ärztliche Diagnose erhalten haben, wurden die ICD-N 18.x-Diagnosen aus den AOK-Abrechnungsdaten mit den selbst errechneten CKD-Schweregraden auf Basis der Laborwerte (GFR-N18.x) verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass weniger Patienten mit einer ICD-N18.x Diagnose in den Abrechnungsdaten aufgeführt waren, als aufgrund der Laborwerte zu erwarten gewesen wäre (Abbildung 2). Für das erste CKD-Stadium lagen insgesamt 1.494 Quartale vor, in denen anhand der Laborwerte ein Nierenschaden 1. Grades (GFR-N18.1) festgestellt wurde. Die prozentuale Übereinstimmung mit den ICD N18.1 Diagnosen aus dem AOK Datensatz (durchgezogene Linie) betrug nur 3,55%, d.h. in nur 3,55% der Quartale haben Patienten, für die aufgrund auffälliger Laborwerte eine GFR-N18.1 bestimmt wurde, auch eine gesicherte ICD-N18.1 Diagnose.

Zieht man als Vergleich nicht nur die ICD-N18.1 Diagnose heran, sondern alle ICD-N18 Diagnosen (dies beinhaltet auch höhere Schweregrade sowie die nicht näher bezeichnete chronische Nierenkrankheit), ergibt sich eine Übereinstimmung von 8,84% (gestrichelte Linie). Mit zunehmendem CKD Schweregrad steigt auch das Maß der Übereinstimmung. Für die CKD-Stadien GFR-N18.2 - GFR-N18.5 ergab sich eine Übereinstimmung von 17,2 %, 70,6 %, 66,6% und 91,2%.

Abbildung 2: Vergleich der ICD-N 18.x Diagnosen (AOK Abrechnungsdaten) mit den selbst berechneten CKD Schweregraden auf Basis der Laborwerte (GFR-N18.x)



Datenquelle: AOK Nordost Abrechnungsdaten und MVZ Behandlungsdaten 2010-2016;
GFR-N18.x = selbst berechnetes CKD Stadium auf Basis der Laborwerte

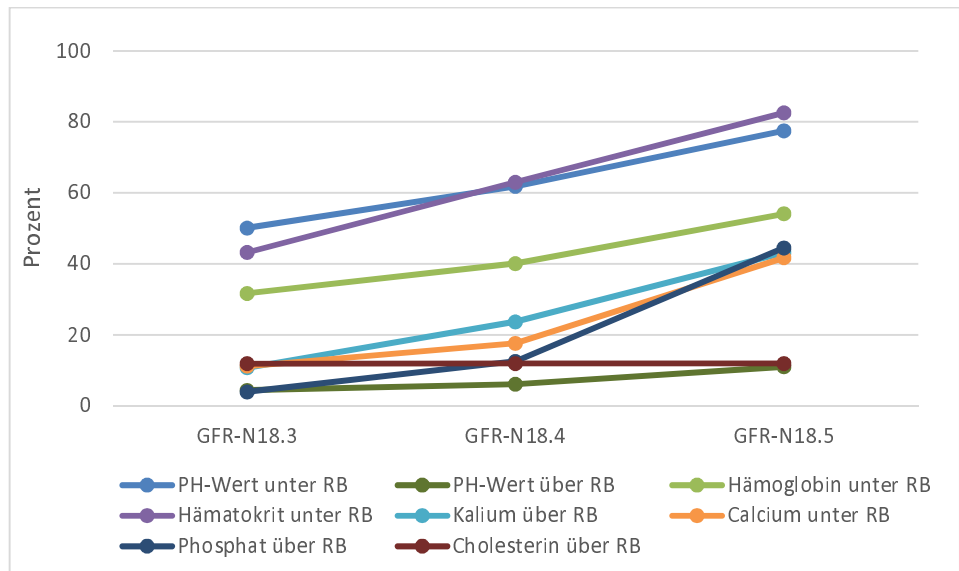
Gemäß S3-Leitlinie zur Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis [11] wird zur Abgrenzung vom akuten Nierenversagen und von interindividuellen Schwankungen der eGFR zur Diagnose der CKD eine zweimalige Messung im Abstand von 3 Monaten empfohlen. Um diese Schwankungen zu berücksichtigen, wurden in einer Sensitivitätsanalyse drei Varianten zur Validierung der Kodierung einer chronischen Nierenerkrankung basierend auf der glomerulären Filtrationsrate getestet. Hierbei zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zu den in Abbildung 2 präsentierten Ergebnissen.

Kritische Laborwerte noch nicht gut unter Kontrolle

Die Analyse des Einflusses verschiedener Laborparameter und Komorbiditäten auf die Stadien 3 bis 5 der chronischen Niereninsuffizienz erfolgte mit Methoden der Ereignisdatenanalyse (Cox Proportional Hazard Models). Bei den Komorbiditäten sind insbesondere Alter, Diabetes, Adipositas, Herzinsuffizienz, Proteinurie, akutes Nierenversagen und ein schon bestehender CKD-Schweregrad mit dem Übergang in die jeweils nächste CKD Stufe assoziiert. Ebenso haben Patienten, bei denen bereits ein akutes Nierenversagen vorlag, ein erhöhtes Risiko, einen chronischen Nierenschaden zu erleiden und bedürfen daher regelmäßiger Verlaufskontrollen. Gleiches gilt für Diabetiker, Bluthochdruckpatienten und übergewichtige Patienten, insbesondere, wenn diese Risikofaktoren gemeinsam auftreten. Beim Übergang von einem CKD-Stadium ins nächst schwerere zeigte sich, dass kritische Laborwerte noch nicht gut unter Kontrolle sind. Insbesondere die für die CKD Progression relevanten Laborwerte Hämatokrit und der pH-Wert lagen außerhalb der Normwerte. Knapp die Hälfte der Patienten mit Übergang zum

CKD Stadium 3 hatte einen zu niedrigen PH-Wert, bei 40% der Patienten war der Hämatokrit-Wert zu niedrig. Mit zunehmender Erkrankungsschwere stieg auch der Anteil der Patienten mit auffälligen Laborwerten (Abbildung 3). Diese Begleiterscheinungen sind in der Regel auch bei fortgeschrittenem Nierenversagen gut behandelbar.

Abbildung. 3: Anteil der Patienten mit auffälligen Laborwerten beim Übergang ins GFR-N18 Stadium 3 bis 5



Datenquelle: AOK Nordost Abrechnungsdaten und MVZ Behandlungsdaten 2010-2016; RB=Referenzbereich

Diskussion

Eine gute Einstellung der Grunderkrankungen – insbesondere des Diabetes und der Hypertonie – ist essentiell um die Entwicklung bzw. Progression einer chronischen Niereninsuffizienz möglichst lange zu verhindern. Es ist wichtig individuelle Ursachen für einen Nierenfunktionsverlust rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Sofern Risikofaktoren vorliegen, sollten die Nierenwerte regelmäßig überprüft und eine fachärztliche Mitbetreuung veranlasst werden. Insbesondere besteht in den frühen CKD-Stadien 1 bis 3 ein hohes Potential das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Medikamentöse Behandlungsstrategien sollten dabei zwei Aspekte umfassen. Zum einen sollte die Anwendung von Arzneimitteln, die progressionsfördernd auf die CKD wirken, stets kritisch hinterfragt werden. Zum anderen können progressionshemmende Arzneimittel für die Therapie in Erwägung gezogen werden.

Unter Berücksichtigung der indikationsspezifischen GFR-Schwellen, können zum Beispiel SGLT-2 Inhibitoren eine Option sein. Mitte dieses Jahres erfolgte für Dapagliflozin die Zulassung in der Indikation CKD. Der Wirkstoff kann seitdem auch unabhängig vom Vorliegen eines Typ-2-Diabetes mellitus angewendet werden. In Abhängigkeit von der vorliegenden Grunderkrankung und der Ausprägung der Niereninsuffizienz ist abzuwägen ob der Einsatz von SGLT-2 Inhibitoren sinnvoll ist. Da die Erfahrungswerte zum Einsatz bei nichtdiabetischer Nephropathie noch gering sind, sollte der Verlauf aktueller Studien zu dieser

Substanzklasse weiterhin aufmerksam verfolgt werden. Prinzipiell ist es sinnvoll Therapieeskalationen interdisziplinär abzustimmen.

Eine unabdingbare Voraussetzung für eine Verbesserung der therapeutischen Ansätze ist es aber, dass die Patienten rechtzeitig identifiziert werden. Die vorliegenden Studienergebnisse deuten darauf hin, dass dies gegenwärtig nicht in vollem Umfang geschieht und Patienten, insbesondere in frühen Stadien, in denen die CKD-Progression durch medikamentöse Therapie noch verhindert oder gebremst werden kann, nicht korrekt erfasst bzw. im richtigen Stadium verortet werden. Auch besteht noch Potenzial bei der Nutzung therapeutischer Möglichkeiten zur Regulierung kritischer Laborwerte.

Auch unterteilen die gängigen Leitlinien zur Behandlung von chronischer Nierenerkrankung das Stadium 3 in Stadium 3a und 3b, da diese Einteilung von nicht unerheblicher klinischer Relevanz ist. Patienten in Stadium 3b haben beispielsweise ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko und damit verbunden andere Therapieoptionen als Patienten im Stadium 3a. Dieser Unterschied findet allerdings im ICD-Katalog keine Berücksichtigung. Hier wird das CKD Stadium 3 (ICD-N 18.3) nicht weiter unterteilt. Eine bessere Zuordnung wäre wünschenswert, um die klinische Realität genauer abzubilden und passende Behandlungskonzepte zielgerichteter einleiten zu können. Daher wäre es wünschenswert diese Unterteilung zukünftig auch in den ICD-Katalog aufzunehmen.

Die Ergebnisse des vorliegenden Projektes legen den Schluss nahe, dass es noch Defizite bei der Früherkennung und optimalen Versorgung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gibt. Bisher gibt es aber kaum (Forschungs-)Datenbestände, die die Analyse von CKD Krankheitsverläufen im Zusammenhang mit medizinischen Behandlungsdaten erlauben und es ist uns kein anderer Forschungsansatz bekannt, der Routinedaten mit Labordaten verknüpft, um den Progressionsverlauf einer CKD zu analysieren. Die vorliegende Studie zeigt Behandlungsdefizite und liefert Ansatzpunkte zur Korrektur, zum Beispiel verbesserte Mindeststandards für Prävention und gezieltere Schulung der beteiligten Hausärzte. Um zukünftig die Diagnostik und Therapiequalität zu erhöhen, bedarf es einer Datengrundlage, die für Forschungszwecke zugänglich ist, und eine Analyse unter Einbeziehung klinischer Behandlungsdaten und Labordaten ermöglicht. Bestehende DMP-Programme bieten dafür möglicherweise einen passenden Ansatz.

Zukünftig wäre es interessant zu untersuchen, inwieweit Patienten bereits eine adäquate progressionshemmende Therapie erhalten. Denn für eine erfolgreiche Therapie ist es entscheidend, dass ein Medikament verordnet wird und die Dosierung so lange angepasst wird, bis die Patienten optimal eingestellt sind. Hierbei kann die AOK Nordost mit ihrem digitalen Angebot eLiSa – electronic Life Saver- unterstützen: Der spezifische flächendeckende und sektorübergreifende AOK-Prozess unterstützt die Ärzte bei der Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit auf Basis eines qualitätsgesicherten softwaregestützten Medikationsmanagements mit integriertem Medikationscheck.

Literatur:

- [1] Liyanage, Thaminda; Ninomiya, Toshiharu; Jha, Vivekanand; Neal, Bruce; Patrice, Halle Marie; Okpechi, Ikechi et al. (2015): Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease. A systematic review. In: *The Lancet* 385 (9981), S. 1975–1982. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
- [2] Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. Online verfügbar unter <https://www.dgfn.eu/> (zuletzt geprüft am 28. Juli 2021).
- [3] Die Nephrologen. Online verfügbar unter <http://www.die-nephrologen.de/nieren-nierenerkrankungen-und-nierenpatienten.html> (zuletzt geprüft am 28. Juli 2021).
- [4] ERA-EDTA PRESS OFFICE. The hidden epidemic: Worldwide, over 850 million people suffer from kidney diseases. Pressemitteilung vom 27. Juni 2018, online verfügbar unter <https://www.era-edta.org/en/journal-press/newsletter-press-releases/press-releases/#toggle-id-3> (zuletzt geprüft am 28. Juli 2021).
- [5] Girndt, Matthias; Trocchi, Pietro; Scheidt-Nave, Christa; Markau, Silke; Stang, Andreas (2016): The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (6), S. 85–91. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0085.
- [6] Ritz, E, Kühn, KW und Küttemeyer, H. (2002): Chronische Niereninsuffizienz. Patienten werden zu spät zum Nephrologen überwiesen. In: *Deutsches Arzteblatt* 99 (39), A2528-2529.
- [7] <https://www.sahra-plattform.de/>
- [8] DIMDI (Hg.) (2018): ICD-10-WHO Version 2019. Kapitel XIV Krankheiten des Urogenitalsystems (N00-N99). Online verfügbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-n17-n19.htm>, zuletzt aktualisiert am 24.08.2018, zuletzt geprüft am 19.04.2021.
- [9] Levey, Andrew S.; Jong, Paul E. de; Coresh, Josef; El Nahas, Meguid; Astor, Brad C.; Matsushita, Kunihiro et al. (2011): The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. In: *Kidney international* 80 (1), S. 17–28. DOI: 10.1038/ki.2010.483.
- [10] KDIGO (2013): KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of. In: *Kidney International Supplements* 3 (1). Online verfügbar unter <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>, zuletzt geprüft am 19.04.2021.
- [11] Weckmann, G; Chenot, J-F; Stracke, S. (2009): Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-048. DEGAM-Leitlinie Nr. 22. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V., AWMV online