

Aus dem Funktionsbereich Public Health
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiterin: Univ.-Prof. Dr. Dr. Andrea Icks

**Medikamentenkosten in Abhängigkeit vom
Glukosestoffwechselstatus:
Ergebnisse aus der populationsbasierten KORA-Studie in
Deutschland**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Tepel

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: Univ.-Prof. Dr. Dr. Icks

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Wilm

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Icks A, Claessen H, Strassburger K, Tepel M, Waldeyer R, Chernyak N, Albers B, Baechle C, Rathmann W, Meisinger C, Thorand B, Hunger M, Schunk M, Stark R, Rückert I-M, Peters A, Huth C, Stöckl D, Giani G, Holle R. Drug Costs in prediabetes and undetected diabetes compared to diagnosed diabetes and normal glucose tolerance: Results from the population-based KORA survey in Germany. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):e53-4. doi: 10.2337/dc12-0997.

Claessen H, Strassburger K, Tepel M, Waldeyer R, Chernyak N, Jülich F, Albers B, Bächle C, Rathmann W, Meisinger C, Thorand B, Hunger M, Schunk M, Stark R, Rückert IM, Peters A, Huth C, Stöckl D, Giani G, Holle R, Icks A. Medication costs by glucose tolerance stage in younger and older women and men: results from the population-based KORA survey in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Nov;121(10):614-23. doi: 10.1055/s-0033-1354357. Epub 2013 Oct 11.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Hintergrund	1
1.1 Diabetes mellitus und seine Public Health-Relevanz	1
1.2 Epidemiologie des Diabetes im bevölkerungsbezogenen KORA-Survey	2
1.3 Kosten des Diabetes - Stand der Forschung	3
2. Ziele der Arbeit	6
3. Methoden	7
3.1 Studiendesign und Population	7
3.2 Variablen	9
3.3 Datenanpassung	10
3.4 Statistische Auswertungen	10
4. Ergebnisse	12
4.1 Studienpopulation	12
4.2 Medikamente und assoziierte Kosten	13
4.3 Cost Ratios des Regressionsmodells	15
4.4 Tabellen	18
5. Diskussion	29
5.1 Studienergebnisse und Zusammenhänge	29
5.2 Vergleich mit anderen Studien	30
5.3 Grenzen und Stärken der Studie	32
5.4 Implikationen der Studie	33
6. Zusammenfassung	34
7. Literaturverzeichnis	35
8. Danksagung	39
9. Lebenslauf	40

1. Einleitung und Hintergrund

1.1 Diabetes mellitus und seine Public Health-Relevanz

Mit dem Begriff Diabetes mellitus werden verschiedene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zusammengefasst, die mit erhöhten Blutglukosewerten einhergehen. Die beiden bedeutendsten Formen sind der Typ 1-Diabetes, an dem 5 bis 10 Prozent der Menschen mit Diabetes in Deutschland erkrankt sind, und der Typ 2-Diabetes, auf den circa 90 Prozent der Menschen mit Diabetes entfallen. Andere sekundäre Diabetesformen und der Gestationsdiabetes treten eher selten auf, können dann aber zu diagnostischen und therapeutischen Problemen führen [1, 2]. Bei dem Diabetes mellitus Typ 2, der Gegenstand dieser Untersuchung war, handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung gekennzeichnet ist [3]. Nach WHO-Kriterien (World Health Organization) werden eine abnorme Nüchtern-Glukose (IFG, impaired fasting glucose) durch grenzwertig erhöhte Nüchternblutglukosewerte von 110-125 mg/dl und eine gestörte Glukosetoleranz (IGT, impaired glucose tolerance) durch Blutglukosewerte von 140-199 mg/dl nach 2 Stunden im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) beschrieben [1]. Die Durchführung und Bewertung des OGTT werden im Kapitel 3.1 ausführlich dargestellt. Andere Studien, wie die von Zhang et al., gingen nach ADA-Kriterien (American Diabetes Association) von einem unteren Grenzwert der erhöhten Nüchtern-Glukose von 100 mg/dl aus [4]. IFG und IGT werden auch als „Prädiabetes“ bezeichnet. Der unbekannte Diabetes ist ein nicht diagnostizierter, nicht therapierter Zustand mit erhöhten Blutglukosewerten, der die Definition eines Diabetes erfüllt [5].

Allgemein handelt es sich bei dem Diabetes mellitus um eine der großen Volkskrankheiten weltweit [6]. In Deutschland wird eine kontinuierliche Zunahme der Zahl betroffener Menschen beobachtet, ähnlich der Entwicklung in anderen europäischen Ländern. Meist wird von der Zahl der Menschen mit einem diagnostizierten oder bekannten Diabetes gesprochen. Daneben ist zu beachten, dass vermutlich eine relevante Zahl von Menschen einen Diabetes hat, der jedoch nicht entdeckt ist (unbekannter Diabetes). Ferner haben Menschen bereits erhöhte Blutglukosewerte, die den Grenzwert zur Diabetesdiagnose noch nicht erreichen, aber als „prädiabetische“ Stoffwechsellage betrachtet werden.

Die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus lag im Jahr 1998 nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands bei 6 Prozent und ist seitdem bis zum Jahr 2007 kontinuierlich auf 8,9 Prozent angestiegen [7, 8]. So wurden im Jahr 2007 mehr als 7 Millionen Bundesbürger wegen eines Diabetes mellitus behandelt. Dieser Anstieg ist vor allem durch die Zunahme des Typ-2-Diabetes zu erklären, die man unter anderem auf die Alterung der Bevölkerung zurückführen kann. Des Weiteren wird der Anstieg der Prävalenz mit der stetig steigenden Anzahl von Personen mit Übergewicht und eingeschränktem Bewegungsverhalten begründet. Vermutlich tragen auch eine frühere Diagnosestellung sowie die bessere Behandlung der Erkrankung und ihrer Komplikationen zum Prävalenzanstieg des Diabetes bei. Zu welchen Teilen diese Komponenten den Prävalenzanstieg beeinflussen, kann man aufgrund fehlender Untersuchungen derzeit nicht beantworten [2].

Die Zahlen der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) aus dem Jahr 2009 benannten Deutschland als Land mit der höchsten Diabetesprävalenz in Europa; von den 20- bis 79-Jährigen waren 12 Prozent betroffen, das entspricht 7,5 Millionen Menschen [9]. Allerdings gab es durchaus kritische Stimmen zur Methodik des IDF-Atlas [10].

Leitlinien schlagen ein sorgfältiges Screening für den unbekanntem Diabetes vor, da davon ausgegangen wird, dass man bessere Behandlungsergebnisse erzielen kann, wenn der Diabetes früh identifiziert und angemessen behandelt wird [11, 12]. Es wurde gezeigt, dass bei Menschen mit Prädiabetes die Prävention, im Besonderen die Lifestyle-Intervention, die Inzidenz des Diabetes reduziert [13, 14, 15]. Die Kosteneffektivität der Diabetes-Prävention wurde schon in früheren Studien analysiert [16, 17, 18, 19]. Weitere Daten bezüglich unbekanntem Diabetes und Prädiabetes werden noch benötigt, da diese bisher nur sehr eingeschränkt vorliegen.

1.2 Epidemiologie des Diabetes im bevölkerungsbezogenen KORA-Survey

Die Grundlage meiner Arbeit bildete die KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) S4 Studie, die im Kapitel 3.1 ausführlich beschrieben wird. Die KORA S4 Studie wurde in der Region Augsburg im Jahr 2000 durchgeführt und hat ergeben, dass dort in der Altersgruppe der 55- bis 74-Jährigen auf jede Person

mit bekanntem Diabetes eine Person mit bis dahin nicht diagnostiziertem Diabetes kam. In dieser Altersgruppe erfolgte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) [20].

Altersstandardisiert lagen die Werte für Personen mit bekanntem Diabetes bei 8,7 Prozent, für Personen mit unbekanntem Diabetes bei 8,2 Prozent [20]. Weitere wichtige Ergebnisse dieser Studie waren, dass 16,4 Prozent der untersuchten Personen zusätzlich eine gestörte Glukosetoleranz und 7,2 Prozent eine erhöhte Nüchternblutglukose hatten. Personen mit einer prädiabetischen Stoffwechsellage hatten ein erhöhtes Risiko einen behandlungsbedürftigen Diabetes zu entwickeln [20]. Damit hatten fast 40 Prozent aller Menschen in diesem Alter eine mehr oder minder ausgeprägte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels [20].

In der KORA F4 (Follow-up) Studie in der Region Augsburg aus dem Jahr 2007 wurde auch bei jüngeren Studienteilnehmern ein OGGT durchgeführt. Die Prävalenzwerte in der Altersgruppe der 35- bis 59-Jährigen lagen für Personen mit bekanntem Diabetes bei 2,2 Prozent und für Personen mit unbekanntem Diabetes bei 2 Prozent. Die Prävalenz für Personen mit gestörter Glukosetoleranz lag bei 6,3 Prozent und für Personen mit erhöhter Nüchternblutglukose bei 2,9 Prozent [21].

1.3 Kosten des Diabetes – Stand der Forschung

Wenn man nun die Kosten des Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet, wird deutlich, dass diese vor allem auf zahlreiche Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) entfallen [22, 23, 24]. Die Komorbiditäten kann man in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen einteilen. Die diabetesspezifische Mikroangiopathie führt zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem. Komplikationen wie Retinopathie und Blindheit, Nierenversagen und Polyneuropathie sind die Folge. Die diabetesassoziierte Makroangiopathie geht mit Folgeerkrankungen, die das Herz, das Gehirn und die peripheren Arterien betreffen können, einher. Darunter fallen der Myokardinfarkt, der Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) [25].

Die Anzahl der Studien zu Kosten bei Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes ist begrenzt. Die meisten Studien analysierten die Kosten von Personen mit diagnostiziertem Diabetes und verglichen diese mit nicht-diabetischen Personen [8, 23, 26, 27, 28, 29, 30].

Studien zu Kosten in den Bereichen unbekannter Diabetes und Prädiabetes liegen kaum vor. Die bestehenden Studien konnten den Diabetesstatus nicht exakt definieren, sondern operationalisierten das Stadium vor Diabetes oder ein prädiabetisches Stadium als Zeitraum vor einer Diabetes-Diagnose. Sie identifizierten die Studienteilnehmer anhand von Gelegenheitsblutglukosemesswerten oder Messungen des Nüchternblutglukosespiegels. Die Studien waren nicht populationsbasiert, da sie Daten von niedergelassenen Ärzten oder einzelnen Krankenkassen nutzten [4, 5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Einige der Studien befassten sich mit den inkrementellen Kosten von Personen mit Diabetes, die über bestimmte Zeiträume vor der eigentlichen Diabetes-Diagnose anfielen. Hierbei handelt es sich um die Mehrkosten von zukünftigen Diabetes-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe ohne Diabetes-Erkrankung. Ein Überblick über die genannten Studien wird im Folgenden gegeben:

Nichols et al. kamen nach der Analyse von Krankenkassendaten (Kaiser Permanente Northwest Division) in den USA zu dem Schluss, dass inkrementelle Kosten des Diabetes bereits 8 Jahre vor der eigentlichen Diagnose bestehen. Dies galt besonders für die ambulante Versorgung und die Medikamentenkosten [35].

Icks et al. stellten nach Auswertung von Daten aus 400 Praxen von niedergelassenen Ärzten in Deutschland fest, dass inkrementelle Kosten schon 6 Jahre vor einer Diabetes-Diagnose vorhanden sind. Gerade Medikamente des kardiovaskulären Systems hatten hierbei einen großen Einfluss [34].

Gulliford et al. zeigten anhand von Daten von niedergelassenen Ärzten (General Practice Research Database) in Großbritannien, dass die Anzahl der Arztbesuche und der verschriebenen Medikamente schon 5 Jahre vor der Diabetes-Diagnose anstieg. Folglich stiegen auch die inkrementellen Kosten [33].

Zhang et al. beschrieben die mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes assoziierten Kosten in den USA. Die Einteilung in die Diabetes-Klassen erfolgte nach den ADA-Kriterien. Sowohl Personen mit Prädiabetes als auch Personen mit unbekanntem Diabetes erzeugten höhere Medikamentenkosten als normal glukosetolerante Personen [4, 5].

Nichols und Brown untersuchten ebenso die Kosten der medizinischen Versorgung von Personen mit erhöhten Nüchternblutglukosespiegeln im Vergleich zu Personen mit normalen Blutglukosewerten. Die Teilnehmer mit erhöhten Blutglukosewerten

wurden in 2 Stadien eingeteilt. In Stadium 1 lagen die Nüchternblutglukosewerte der Teilnehmer zwischen 100-109 mg/dl und in Stadium 2 zwischen 110-125 mg/dl. Die Medikamentenkosten der Personen in Stadium 2 waren am höchsten, gefolgt von Personen in Stadium 1. Personen mit normalen Blutglukosewerten hatten die niedrigsten Arzneimittelkosten [36].

Bei einer weiteren Studie von Nichols et al. wurden Teilnehmer in 4 Gruppen unterteilt. Es wurden Medikamentendaten für Teilnehmer mit normalen Blutglukosewerten, mit erhöhten Nüchternblutglukosewerten, mit gestörter Glukosetoleranz und mit einer Kombination aus erhöhter Nüchternblutglukose und gestörter Glukosetoleranz ausgewertet (Einteilung nach ADA-Kriterien). Personen mit normalen Blutglukosewerten oder isoliert erhöhten Nüchternblutglukosewerten hatten signifikant niedrigere Medikamentenkosten als Personen mit isoliert gestörter Glukosetoleranz oder mit der Kombination aus erhöhter Nüchternblutglukose und gestörter Glukosetoleranz [37].

Auch aus den Studien von Dall et al. und Francis et al., die in den USA durchgeführt wurden, geht hervor, dass Teilnehmer mit Prädiabetes mehr medizinische Versorgung in Anspruch nahmen als Teilnehmer ohne Diabetes. Dementsprechend hatten sie auch höhere Medikamentenkosten [31, 32].

Nach meinem besten Wissen gibt es derzeit neben dem KORA-Survey keine weitere Studie, die auf populationsbasierten Daten und auf einer durch einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) bestätigten Diabetes-Diagnose basiert. Dies ist jedoch für valide Kostenschätzungen von großer Bedeutung. Solche werden für die gesundheitsökonomische Evaluation benötigt, wenn es darum geht, Kosten-Nutzen-Verhältnisse der Prävention, des Screenings und der frühen Behandlung des unbekanntes Diabetes und des Prädiabetes abzuschätzen.

2. Ziele

Das Ziel meiner Studie war es, die Medikamentenkosten in Abhängigkeit vom Glukosestoffwechselstatus zu vergleichen. Für die Untersuchung wurden die populationsbasierten Daten des KORA-Surveys genutzt, in denen der Glukosestoffwechselstatus mittels OGTT, der als Goldstandard galt, identifiziert wurde. Zum Vergleich der Medikamentenkosten wurden vier verschiedene Klassen betrachtet. Die Teilnehmer mit normalen Blutglukosewerten wurden von denjenigen mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes unterschieden. Die vierte Klasse bildeten die Teilnehmer mit vorab diagnostiziertem Diabetes.

Es galt, innerhalb dieser Klassen sowohl den Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen, zu bestimmen, als auch die mittleren Medikamentenkosten pro Person und Jahr zu berechnen. Dabei wurden nicht nur die Gesamtmedikation, sondern auch die einzelnen Medikamentengruppen berücksichtigt. In weiteren Analysen wurden die Medikamentenkosten der vier Teilnehmerklassen zueinander ins Verhältnis gesetzt. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die kardiovaskuläre Medikation gelegt, da kardiovaskuläre Erkrankungen häufig mit Diabetes-Erkrankungen assoziiert sind.

3. Methoden

3.1 Studiendesign und Population

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Daten stammten aus der populationsbasierten KORA-Studie des Helmholtz Zentrums München. Die Studienteilnehmer kamen aus Augsburg und 16 umliegenden Gemeinden. Die Region um Augsburg umfasste etwa 600.000 Einwohner, aus welchen per repräsentativer Zufallsstichprobe die möglichen Teilnehmer eingeladen wurden. Zur Datenerhebung konnte man auf die Erfahrung aus der MONICA-Studie (Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) der WHO zurückgreifen [38]. Betrachtet wurden die Baseline-Daten (S4) und die Follow-up-Daten (F4), die zwischen 1999 und 2001 und zwischen 2006 und 2008 erhoben wurden. Unter Verwendung einer Clusterstichprobe nahmen an der Baseline Studie von 6640 zufällig aus der Bevölkerung ausgesuchten Personen 4261 Personen im Alter von 25 bis 74 Jahren teil, was einer Responderrate von 64 Prozent entsprach. Basierend auf standardisierten klinischen Untersuchungen und Interviews wurden soziodemographische, anthropometrische und klinische Variablen erfasst. In der Follow-up Studie konnten 3080 Personen (72 Prozent) der Basisstudie mit eingeschlossen werden. Alle Teilnehmer gaben bezüglich der Untersuchungen eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studienmethoden waren durch das Ethikkomitee der bayerischen Ärztekammer anerkannt [38].

Für die gegenwärtigen Auswertungen wurden sowohl die Baseline (S4)- als auch die Follow-up (F4)-Daten als Querschnittstudie betrachtet.

Von der S4-Studie wurden Teilnehmer zwischen 55-74 Jahren ausgewählt, da in dieser Gruppe für alle Personen ohne bekannten Diabetes ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) angewandt wurde [20]. Dieser Test galt allgemein als Goldstandard zur Diagnosesicherung eines Diabetes mellitus. In der F4-Studie wurde zusätzlich ein OGTT für Teilnehmer im Alter von 31-54 Jahren durchgeführt. Der OGTT fand immer morgens zwischen 7 und 11 Uhr statt. Die Teilnehmer wurden gebeten, in den 10 Stunden vor der Untersuchung zu fasten, schwere körperliche Arbeit zu vermeiden und vor und während des Tests nicht zu rauchen. Ausschlusskriterien für den OGTT waren antidiabetische Medikation oder bekannter

Diabetes, akute Krankheit, wie Infektionen und Fieber, und ein verspäteter Beginn des OGTT nach 11 Uhr morgens.

Zuerst wurde die venöse Nüchternblutglukose bestimmt. Nach der Einnahme von 75g Glukose erfolgte nach zwei Stunden eine weitere Blutglukosemessung. Die Teilnehmer, die nach der Glukosebelastung gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö aufwiesen, wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

Aufgrund dieser Untersuchung wurden die Teilnehmer in die Klassen unbekannter Diabetes, IFG (Impaired Fasting Glucose) und IGT (Impaired Glucose Tolerance) als Prädiabetes und normale Glukosetoleranz (NGT) eingeteilt. Sie wurden entsprechend der WHO Kriterien von 1998 definiert [1]:

- NGT mit Nüchternblutglukosewert ≤ 109 mg/dl und Blutglukosewert im OGTT nach 2 Stunden ≤ 139 mg/dl.
- IFG mit Nüchternblutglukosewert 110-125 mg/dl.
- IGT mit Blutglukosewert im OGTT nach 2 Stunden 140-199 mg/dl.
- Unbekannter Diabetes mit Nüchternblutglukosewert ≥ 126 mg/dl und Blutglukosewert im OGTT nach 2 Stunden ≥ 200 mg/dl.

Diejenigen, die eine von einem Arzt bestätigte Diabetesdiagnose angaben oder antidiabetische Medikamente einnahmen, wurden als Personen mit bekanntem Diabetes definiert.

Drei Gruppen wurden gebildet:

1. S4 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahren (n=1466)
2. F4 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahren (n=1323) – F4 alt
3. F4 Teilnehmer im Alter von 31-54 Jahren (n=1376) – F4 jung

Die drei Gruppen wurden in jeweils vier Klassen unterteilt:

1. Teilnehmer mit normaler Glukosetoleranz (NGT) (n=875, 802 und 1228)
2. Teilnehmer mit abnormer Nüchtern-Glukose (IFG) oder mit gestörter Glukosetoleranz (IGT), zusammengefasst als Prädiabetes (n=348, 303 und 112)
3. Teilnehmer mit unbekanntem Diabetes (n=91, 67 und 15)
4. Teilnehmer mit diagnostiziertem/bekanntem Diabetes (n=152, 151 und 21)

3.2 Variablen

Für die Beschreibung der Studienpopulation wurden die Variablen Alter, Geschlecht, BMI (Body Mass Index), Hypertonie, SES (Socioeconomic Status) und einige Komorbiditäten basierend auf der medizinischen Vorgeschichte (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris) berücksichtigt.

Eine Person wurde in der Studie als hyperten klassifiziert, wenn sie einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg (nach WHO/ISH-Leitlinien von 1999) besaß oder sie bereits eine antihypertensive medikamentöse Therapie durchführte. Der sozioökonomische Status wurde mit Hilfe des Helmer-Scores bestimmt [39]. Für die Berechnung des Scores wurden die berufliche Ausbildung, die Berufsgruppe und das Haushaltseinkommen ausgewertet. Einzelne Schichten wurden zusammengefasst und so ein 3-Klassen-Index gebildet.

Die Teilnehmer der KORA-Studie wurden gebeten, ihre Medikamente mit den Verpackungen zur Untersuchung mitzubringen. Es wurden sowohl vom Arzt rezeptierte Präparate als auch freiverkäufliche Selbstmedikation erfasst. Es wurden nur Medikamente berücksichtigt, die regelmäßig eingenommen wurden, ausgenommen waren Bedarfsmedikation oder Medikamente mit unbekanntem Einnahmemodus. Die von nichtärztlichem, medizinisch geschultem Untersuchungspersonal durchgeführte Erfassung der Medikamentendaten erfolgte als computergestützte standardisierte Arzneimittelanamnese für einen Zeitraum von 7 Tagen vor der Befragung.

Dabei ermöglichte es die in die Erfassungssoftware (IDOM) integrierte Arzneimitteldatenbank des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO-Stammdatei), ein Präparat unter Nutzung der Pharmazentralnummer (PZN) eindeutig zu identifizieren und die Zuordnung des betreffenden Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikations-Code (ATC-Code) zu automatisieren [40]. Hierbei handelt es sich um ein internationales Klassifikationssystem für die Unterteilung von Arzneistoffen hinsichtlich ihrer Zielorgane. Erfasst wurden neben dem Medikamentennamen und der PZN auch die Packungsgröße, die Darreichungsform, der ATC-Code, der Preis, das Einnahmeintervall, der Einnahmemodus, die Dosisseinheit und die Daily-Drug-Dose (DDD).

3.3 Datenanpassung

Die vom Helmholtz Zentrum München erhaltenen Daten der KORA-Studie unterteilten sich in die Baseline-Daten (S4) und die Follow-up-Daten (F4).

Wenn die Teilnehmer regelmäßig Medikamente einnahmen, konnte mit Hilfe des Einnahmeintervalls, der Tagesdosis, der Dosisseinheit und der DDD die Wochendosis der Medikamente festgelegt werden. Mittels Packungsgröße und Medikamentenpreis wurden passend zur Wochendosis die Wochenkosten berechnet. Darauf folgte die Hochrechnung der Kosten für ein Jahr.

Bei fehlender Packungsgröße (S4: n=276; F4: n=149) wurde die größte verfügbare Packung angenommen. Die Medikamentenpreise entstammten dem offiziellen Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, der Roten Liste. Der S4-Survey erfasste die Preise zum 1. April 2001, der F4-Survey zum 1. April 2008.

Im Zuge der Erhebung der Medikamentenkosten kam es auch zu Missings, die sich wie folgt darstellten:

Im S4-Survey wurden 3538 regelmäßig eingenommene Medikamente ausgewertet, wobei für 13 Medikamente, aufgrund von fehlenden Preisangaben, keine Kosten bestimmt werden konnten.

Im F4-Survey wurden 5672 regelmäßig eingenommene Medikamente betrachtet. Davon konnten für 28 Medikamente keine Kosten berechnet werden. Dies beruhte auf 7 fehlenden Angaben zur Dosis und 21 fehlenden Preisen.

3.4 Statistische Auswertungen

Alle Methoden wurden auf die drei oben genannten Gruppen mit den jeweils vier Klassen angewendet.

Für alle stetigen Variablen der Studienpopulation wurde ein Mittelwert berechnet und die Standardabweichung bestimmt. Bei den kategorialen Variablen wurden die Proportionen der einzelnen Klassen mit exaktem 95%-Konfidenzintervall ermittelt.

Der Anteil der Personen, die Medikamente einnahmen, und die mittleren Medikamentenkosten pro Person in Euro pro Jahr wurden erfasst. Für die Medikamentenkosten wurden 95%-Konfidenzintervalle mit der BCA-Bootstrap-Methode geschätzt, da die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt war [41, 42].

Sowohl die gesamte Anzahl an Medikamenten als auch die einzelnen ATC-Klassen wurden analysiert. Zusätzlich wurde eine Klasse gebildet, die alle Medikamente ausschließlich der antihyperglykämischen Medikation (ATC A10) erfasste.

Die Beziehung zwischen den Kosten (gesamt, gesamt ohne antihyperglykämische Medikation, kardiovaskuläre Medikation) als abhängiger Variable und dem Diabetes-Status als Haupteinflussfaktor wurde in multivariaten Analysen untersucht. Aufgrund eines relativ hohen Anteils von Studienteilnehmern ohne Kosten wurden hierzu Two-Part-Modelle verwendet, adjustiert für Alter und Geschlecht [43, 44].

In zusätzlichen Two-Part-Modellen erfolgten weitere Adjustierungen, nacheinander für BMI, Hypertonie und SES.

Im ersten Teil der Two-Part-Modelle wurde das relative Risiko für das Auftreten von Kosten, das Risiko, Medikamente zu nehmen, mittels multipler log-binomialer Regression geschätzt [45]. Im zweiten Teil wurden erwartete Cost Ratios unter den Personen mit Kosten mittels Gamma-Regression mit einer log-link-Funktion als generalisiertes lineares Modell geschätzt, da die Voraussetzungen für eine Gamma-Verteilung erfüllt waren [46, 47]. Die Verwendung der log-binomialen Regression im ersten Teil des Modells war vorteilhaft, weil beide Teile des Modells kombiniert werden konnten, um die erwarteten Cost Ratios für die ganze Studienpopulation zu schätzen. Die erwarteten Kosten unter allen Personen wurden als Produkt der Wahrscheinlichkeit, ein Medikament zu nehmen, und den erwarteten Kosten aller, die Medikamente einnehmen, definiert. Deshalb ergaben sich die korrespondierenden Cost Ratios für alle Studienteilnehmer als Produkt des geschätzten relativen Risikos, ein Medikament zu nehmen, und den erwarteten Cost Ratios der Personen, die Medikamente einnahmen. Analog konnte die Varianz der kombinierten Schätzer und der daraus resultierenden 95% Konfidenzintervalle konstruiert werden, indem die Varianz der beiden Schätzer auf der Log Skala addiert wurde. Die Konfidenzintervalle für die Cost Ratios erhielt man dann durch Rücktransformation der Konfidenzintervalle der logarithmierten Kosten.

Alle Analysen wurden mit Hilfe des Statistischen Analyse Systems SAS (SAS for Windows 7 Professional, Release 9.2 TS2M2, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) in Kooperation mit dem Biometriker der Arbeitsgemeinschaft des Diabeteszentrums durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Die Tabellen 1a-1c (s. S. 18-20) beschreiben die Teilnehmer der KORA S4-/F4-Surveys anhand ihres Diabetesstatus. Des Weiteren werden die Variablen Geschlecht, Alter, BMI, Hypertonie, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall und SES deskriptiv dargestellt.

Tabelle 1a: KORA S4 (55-74 Jahre)

Personen mit Diabetes waren im Vergleich zu Personen mit normaler Glukosetoleranz eher männlich, älter, hatten einen stark erhöhten BMI und größtenteils einen Hypertonus (rund 80 versus 45 Prozent). Betrachtet man diese beiden Klassen, zeigten Personen mit Diabetes zudem eine erhöhte Prävalenz für Herzinfarkt und Schlaganfall. Für das Symptom Angina Pectoris bestand in den Klassen bekannter Diabetes, Prädiabetes und NGT kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit (jeweils um 9 Prozent). Auffällig war jedoch, dass in der Klasse der Teilnehmer mit unbekanntem Diabetes der Anteil der Angina Pectoris Beschwerden fast doppelt so hoch ausfiel. Über die Hälfte der Teilnehmer mit Diabetes hatte einen niedrigen sozialen Status. Personen mit unbekanntem Diabetes oder Prädiabetes scheinen in den untersuchten Variablen Personen mit Diabetes insgesamt ähnlicher zu sein als Personen mit normaler Glukosetoleranz. Zusätzlich fanden sich auch Abstufungen zwischen Personen mit unbekanntem Diabetes und Prädiabetes, da die Ausprägung der erfassten Variablen bei Personen mit unbekanntem Diabetes der Klasse der Personen mit Diabetes noch näher kam.

Tabelle 1b: KORA F4 (55-74 Jahre)

Es fanden sich ähnliche Ergebnisse wie in der S4-Population. Teilnehmer mit Diabetes waren im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Glukosetoleranz eher männlich, älter, hatten einen stark erhöhten BMI (Adipositas: rund 58 versus 22 Prozent) und größtenteils einen Hypertonus. Genauso wie in der S4-Population gaben sie häufiger an, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten zu haben oder dass Angina Pectoris Beschwerden bestanden. Knapp die Hälfte der Personen mit Diabetes hatte einen niedrigen sozialen Status. Personen mit unbekanntem Diabetes

kamen denen mit Diabetes in den Ausprägungen der meisten Variablen sehr nahe. In Bezug auf die Prävalenz von Angina Pectoris jedoch unterschieden sich die beiden Diabetes-Klassen deutlich voneinander. Die Verteilungen der Variablen der Menschen mit Prädiabetes entsprachen in den Bereichen Geschlecht, Alter, BMI, Angina Pectoris und Schlaganfall in etwa den Werten derer mit Diabetes, im Bereich SES den Personen mit normaler Glukosetoleranz. Bezogen auf Hypertonie und Myokardinfarkt lagen deren Werte zwischen den Personen mit unbekanntem Diabetes und denen mit normaler Glukosetoleranz.

Tabelle 1c: KORA F4 (31-54 Jahre)

In dieser Altersklasse waren die Fallzahlen der Teilnehmer mit Diabetes, mit unbekanntem Diabetes und mit Prädiabetes im Vergleich zu den normal glukosetoleranten Personen erwartungsgemäß eher klein. Mehr als die Hälfte aller Personen mit Diabetes oder mit normaler Glukosetoleranz waren Frauen. Teilnehmer mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes waren eher Männer.

Die drei Diabetes-Klassen waren, im Vergleich zu den Personen mit normaler Glukosetoleranz, älter und hatten einen erhöhten bis stark erhöhten BMI. Jeweils etwa 60 Prozent aller Personen mit Diabetes und unbekanntem Diabetes hatten eine Hypertonie, gefolgt von etwa 40 Prozent der Personen mit Prädiabetes und etwa 15 Prozent der Personen mit normaler Glukosetoleranz. Bezüglich Myokardinfarkt und Schlaganfall waren aufgrund der geringen Fallzahl keine großen Unterschiede festzustellen. Angina Pectoris Beschwerden waren in den drei Diabetesklassen stärker vertreten als bei Personen mit normalen Blutglukosewerten. In allen vier Klassen hatten die Teilnehmer einen eher mittleren bis hohen sozialen Status.

4.2 Medikamente und assoziierte Kosten

In den Tabellen 2a-2c (s. S. 21-26) werden der Anteil der Personen, die Medikamente einnahmen, und die mittleren Kosten jedes Teilnehmers in Euro pro Jahr als rohe Werte dargestellt. Auf die Präsentation von standardisierten Werten wurde wegen der bereits großen schon vorliegenden Datenmenge verzichtet. Stattdessen werden im Folgenden (s. Kapitel 4.3) die Cost Ratios des Regressionsmodells beschrieben.

Die Kosten sowohl für alle Medikamente, einmal mit und einmal ohne antihyperglykämische Medikation, als auch für die einzelnen ATC-Gruppen wurden berechnet. Hierbei wurden Medikamente aus den folgenden Bereichen betrachtet:

- ATC A – Alimentäres System und Stoffwechsel
- ATC B – Blut und blutbildende Organe
- ATC C – Kardiovaskuläres System
- ATC D – Dermatika
- ATC G – Urogenitalsystem und Sexualhormone
- ATC H – Hormone
- ATC J – Antiinfektiva
- ATC L – Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
- ATC M – Muskel- und Skelettsystem
- ATC N – Nervensystem
- ATC P – Antiparasitäre Substanzen
- ATC R – Respirationstrakt
- ATC S – Sinnesorgane
- ATC V – Verschiedene Substanzen

Sowohl in der jüngeren (s. Tab. 2c) als auch in den älteren Studienpopulationen (s. Tab. 2a/2b) war der Anteil der Teilnehmer, die Medikamente einnahmen, sowie die mittleren Medikamentenkosten in der Klasse der Teilnehmer mit Diabetes am höchsten, gefolgt von Teilnehmern mit unbekanntem Diabetes und mit Prädiabetes. Am wenigsten Medikamente nahmen die normal glukosetoleranten Personen ein und erzeugten die geringsten Kosten. Im Mittel nahmen Personen der älteren Populationen mehr Medikamente ein und verursachten höhere Kosten als Personen aus der jüngeren Population. Eine Ausnahme bildeten Personen mit bekanntem Diabetes, welche in der jüngeren Population in den meisten ATC-Gruppen besonders hohe Kosten aufwiesen (s. S. 25/26).

Die meisten Medikamente und die höchsten Kosten konnte man dem Bereich kardiovaskuläres System zuordnen, gefolgt von den Bereichen Stoffwechsel und Nervensystem. Besonders in der Kategorie Stoffwechsel war der Anteil der Personen mit Diabetes, die die entsprechenden Medikamente einnahmen, deutlich höher als bei den anderen Gruppen, mit den insgesamt höchsten Kosten in den beiden F4-Populationen. Die Medikamenteneinnahme und assoziierte Kosten in den Bereichen

Respirationstrakt, Urogenitalsystem, Muskel- und Skelettsystem, Blut, Hormone und Sinnesorgane lagen im mittleren Segment. Der Anteil der Teilnehmer, die Antiinfektiva und antineoplastische/immunmodulierende Substanzen einnahmen, war eher gering, die damit verbundenen Kosten waren allerdings recht hoch.

Die wenigsten Medikamente und die niedrigsten Kosten entfielen auf die Bereiche Dermatika, antiparasitäre Substanzen und verschiedene Substanzen.

4.3 Cost Ratios des Regressionsmodells

In Tabelle 3 (s. S. 27) werden die multivariaten Cost Ratios zwischen den einzelnen Klassen, adjustiert für Alter und Geschlecht, aufgezeigt.

Wenn man Personen mit Diabetes mit denen mit normalen Glukosewerten vergleicht (Spalte 1), fällt auf, dass Personen mit Diabetes für alle untersuchten Populationen signifikant höhere Kosten verursachten. Dies galt nicht nur für die gesamten Medikamentenkosten, sondern auch, wenn man antihyperglykämische Medikamente ausschloss oder nur die kardiovaskulären Medikamente betrachtete. Gerade im Bereich kardiovaskuläres System waren die Kosten der Teilnehmer mit Diabetes der älteren Populationen zwei- bis dreifach, bei der jüngeren Population sogar mehr als sechsfach so hoch wie die Kosten der Teilnehmer mit normaler Glukosetoleranz.

Wenn man die Personen mit unbekanntem Diabetes und die mit Prädiabetes betrachtet (Spalten 2/3), waren die Medikamentenkosten sowohl unter Einschluss als auch unter Ausschluss der antihyperglykämischen Medikamente weitestgehend höher als bei Personen mit normalen Glukosewerten. Im Bereich der kardiovaskulären Medikamente waren die Kosten sogar signifikant erhöht. Die Cost Ratios waren in der jüngeren Population wiederum höher, jedoch, eventuell bedingt durch die geringe Fallzahl, nur für Personen mit Prädiabetes signifikant. Lediglich in der F4-Population, im Alter von 55-74 Jahren, bestanden keine Kostenunterschiede zwischen Teilnehmern mit Prädiabetes und denen mit normaler Glukosetoleranz in Anbetracht aller Medikamente und aller Medikamente ohne die Antidiabetika.

Betrachtet man die Kosten der Personen mit Prädiabetes und mit unbekanntem Diabetes, waren sie im Vergleich mit Personen mit bekanntem Diabetes durchweg niedriger (Spalten 4/5). In den älteren Populationen waren die Kosten der Teilnehmer mit Prädiabetes sogar signifikant niedriger, dagegen waren die Kosten derer mit unbekanntem Diabetes nur bezüglich der Gesamtmedikation signifikant niedriger.

Die Cost Ratios für Personen mit Prädiabetes waren im Vergleich zu denen mit unbekanntem Diabetes in den älteren Populationen um 20 bis 30 Prozent erniedrigt (Spalte 6). Sie waren jedoch nur in der S4-Population signifikant niedriger. In der jüngeren Population waren die Cost Ratios eher ungewiss, was man auf die geringe Fallzahl zurückführen kann.

Im Folgenden wird auf die Cost Ratios in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen noch einmal gesondert eingegangen.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre bei S4 und F4 alt; ≥ 45 Jahre bei F4 jung; s. Tab. 1a-c) hatten im Vergleich zu den jüngeren innerhalb ihrer Population sowohl für alle Medikamente, Medikamente ohne antihyperglykämische Medikation als auch für kardiovaskuläre Medikation höhere Kosten. Diese waren bei S4 und F4 alt für alle drei Medikamentenklassen und bei F4 jung nur für die Klasse der kardiovaskulären Medikamente signifikant erhöht. So ergaben sich zum Beispiel für die kardiovaskuläre Medikation Cost Ratios (mit jeweiligem 95% Konfidenzintervall) von 1,32 (1,11;1,58) für S4, von 1,72 (1,43;2,06) für F4 alt und von 2,35 (1,42;3,90) für F4 jung.

Bezüglich des Geschlechts waren dagegen keine konsistenten Unterschiede der Cost Ratios zwischen Frauen und Männern erkennbar.

In Tabelle 4 (s. S. 28) werden die multivariaten, alters- und geschlechtsadjustierten Cost Ratios für die kardiovaskuläre Medikation (ATC C) dargestellt, mit nacheinander zusätzlicher Adjustierung für BMI, Hypertonie oder SES. Weitere Adjustierungen für Myokardinfarkt, Angina Pectoris und Schlaganfall konnten aufgrund fehlender Konvergenz in den Two-Part-Modellen nicht erfolgen. In der jüngeren Population konnten wegen der geringen Fallzahlen bezüglich unbekanntem ($n=15$) sowie bekanntem Diabetes ($n=21$) keine Modelle durchgeführt werden. Aufgrund eines sehr geringen Anteils von Teilnehmern ohne Medikamente unter Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes ließen sich diese Modelle nicht auf die Bereiche „alle Medikamente“ und „alle Medikamente außer der Antidiabetika“ anwenden, da keine Konvergenz bestand. Deshalb erfolgte die Berechnung der Two-Part-Modelle ausschließlich für die S4- und F4-Populationen im Alter von 55-74 Jahren mit dem Endpunkt kardiovaskuläre Medikation.

Im Vergleich zum rein für Alter und Geschlecht adjustierten Modell bewirkte die zusätzliche Adjustierung für BMI oder Hypertonie eine Abschwächung der gefundenen Effekte. Dies führte insbesondere bei Adjustierung für Hypertonie dazu,

dass die Kosten für Prädiabetes und unbekanntem Diabetes im Vergleich zu Personen mit normalen Glukosewerten teilweise nicht mehr signifikant erhöht waren. Das weist darauf hin, dass ein Teil der höheren Kosten der Personen mit bekanntem und unbekanntem Diabetes sowie mit Prädiabetes im Vergleich zu denen mit normaler Glukosetoleranz auf diese Komponente (Arterielle Hypertonie) zurückzuführen war. Die zusätzliche Adjustierung für sozioökonomischen Status hatte dagegen nur unwesentlichen Einfluss auf die Cost Ratios.

4.4 Tabellen

Tabelle 1a Studienpopulation, KORA Survey S4, 55 - 74 Jahre, Augsburg, Deutschland

	NGT (n=875)	Prädiabetes (n=348)	Unbekannter Diabetes (n=91)	Diabetes (n=152)
Geschlecht männlich (%) (95% CI*)	47,5 (44,2;50,9)	58,6 (53,2;63,8)	59,3 (48,5;69,5)	55,3 (47,0;63,3)
Durchschnittsalter (Jahre) (SD**)	63,4 (5,6)	65,0 (5,3)	65,8 (5,4)	65,0 (4,8)
Alter < 65 Jahre (%) (95% CI*)	57,6 (54,2;60,9)	48,9 (43,5;54,2)	42,9 (32,5;53,7)	43,4 (35,4;51,7)
Alter ≥ 65 Jahre (%) (95% CI*)	42,4 (39,1;45,8)	51,1 (45,8;56,5)	57,1 (46,3;67,5)	56,6 (48,3;64,6)
Mittelwert BMI (kg/m ²) (SD**)#	27,7 (4,1)	29,5 (4,0)	30,2 (3,9)	31,8 (5,0)
Unter-/Normalgewicht (BMI < 25 kg/m ²) (95% CI*)	24,6 (21,8;27,6)	10,6 (7,6;14,4)	6,6 (2,5;13,8)	5,9 (2,7;10,9)
Übergewicht (BMI 25-30 kg/m ²) (95% CI*)	52,2 (48,9;55,6)	48,3 (42,9;53,7)	49,4 (38,8;60,1)	34,9 (27,3;43,0)
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²) (95% CI*)	23,2 (20,4;26,1)	41,1 (35,9;46,5)	44,0 (33,6;54,8)	59,2 (51,0;67,1)
Hypertonie (%) (95% CI*)#	45,1 (41,8;48,5)	69,3 (64,1;74,1)	78,0 (68,1;86,0)	80,9 (73,8;86,8)
MI*** (%) (95% CI*)#	3,6 (2,4;5,0)	4,9 (2,9;7,7)	5,5 (1,8;12,4)	9,9 (5,6;15,8)
Angina pectoris (%) (95% CI*) #	8,0 (6,3;10,0)	9,5 (6,6;13,1)	16,5 (9,5;25,7)	9,3 (5,2;15,1)
Schlaganfall (%) (95% CI*)#	1,7 (1,0;2,8)	4,6 (2,7;7,4)	6,6 (2,5;13,8)	3,9 (1,5;8,4)
SES niedrig (%)**** (95% CI*)#	37,2 (34,0;40,5)	38,8 (33,6;44,1)	44,0 (33,6;54,8)	54,4 (46,0;62,5)
SES mittel (%)**** (95% CI*)#	32,3 (29,2;35,5)	32,2 (27,3;37,4)	29,6 (20,5;40,2)	24,8 (18,1;32,6)
SES hoch (%)**** (95% CI*)#	30,5 (27,5;33,7)	29,0 (24,3;34,1)	26,4 (17,7;36,7)	20,8 (14,6;28,2)

*CI: Konfidenzintervall

**SD: Standardabweichung

***MI: Myokardinfarkt

****niedrigste Tertile: 3-10 Punkte, mittlere Tertile: 11-15 Punkte, höchste Tertile: 16-27 Punkte [39]

7 fehlende Werte bzgl. BMI, 4 fehlende Werte bzgl. Hypertonie, 2 fehlende Werte bzgl. MI, 6 fehlende Werte bzgl. Angina pectoris, 2 fehlende Werte bzgl. Schlaganfall, 7 fehlende Werte bzgl. SES

Tabelle 1b Studienpopulation, KORA Survey F4, 55 - 74 Jahre, Augsburg, Deutschland

	NGT (n=802)	Prädiabetes (n=303)	Unbekannter Diabetes (n=67)	Diabetes (n=151)
Geschlecht männlich (%) (95% CI*)	46,5 (43,0;50,0)	51,2 (45,4;56,9)	58,2 (45,5;70,2)	56,3 (48,0;64,3)
Durchschnittsalter (Jahre) (SD**)	63,5 (5,6)	65,0 (5,7)	64,0 (6,1)	66,2 (5,3)
Alter < 65 Jahre (%) (95% CI*)	57,0 (53,5;60,4)	44,6 (38,9;50,3)	53,7 (41,1;66,0)	33,8 (26,3;41,9)
Alter ≥ 65 Jahre (%) (95% CI*)	43,0 (39,6;46,5)	55,4 (49,8;61,1)	46,3 (34,0;58,9)	66,2 (58,1;73,7)
Mittelwert BMI (kg/m ²) (SD**)#	27,4 (4,2)	30,0 (4,8)	31,5 (4,4)	31,8 (5,8)
Unter-/Normalgewicht (BMI < 25 kg/m ²) (95% CI*)	29,1 (25,9;32,3)	12,2 (8,7;16,4)	6,0 (1,7;14,6)	12,6 (7,7;19,0)
Übergewicht (BMI 25-30 kg/m ²) (95% CI*)	48,7 (45,2;52,3)	44,9 (39,2;50,7)	32,8 (21,8;45,4)	29,8 (22,6;37,8)
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²) (95% CI*)	22,2 (19,4;25,2)	42,9 (37,3;48,7)	61,2 (48,5;72,9)	57,6 (49,3;65,6)
Hypertonie (%) (95% CI*)#	42,3 (38,8;45,8)	59,1 (53,3;64,7)	79,1 (67,4;88,1)	78,2 (70,7;84,5)
MI*** (%) (95% CI*)	2,9 (1,8;4,3)	4,0 (2,1;6,8)	6,0 (1,7;14,6)	10,6 (6,2;16,6)
Angina pectoris (%) (95% CI*) #	6,7 (5,1;8,7)	12,9 (9,3;17,2)	3,1 (0,4;10,7)	11,3 (6,7;17,4)
Schlaganfall (%) (95% CI*)	2,5 (1,5;3,8)	2,3 (0,9;4,7)	6,0 (1,7;14,6)	3,3 (1,1;7,6)
SES niedrig (%)**** (95% CI*)#	34,2 (30,9;37,6)	32,0 (26,8;37,6)	38,8 (27,1;51,5)	46,3 (38,2;54,6)
SES mittel (%)**** (95% CI*)#	35,5 (32,1;38,9)	36,6 (31,2;42,3)	37,3 (25,8;50,0)	31,8 (24,5;39,9)
SES hoch (%)**** (95% CI*)#	30,3 (27,2;33,6)	31,4 (26,2;36,9)	23,9 (14,3;35,9)	21,9 (15,5;29,3)

*CI: Konfidenzintervall

**SD: Standardabweichung

***MI: Myokardinfarkt

****niedrigste Tertile: 3-10 Punkte, mittlere Tertile: 11-15 Punkte, höchste Tertile: 16-27 Punkte [39]

5 fehlende Werte bzgl. BMI, 2 fehlende Werte bzgl. Hypertonie, 2 fehlende Werte bzgl. Angina pectoris, 4 fehlende Werte bzgl. SES

Tabelle 1c Studienpopulation, KORA Survey F4, 31 - 54 Jahre, Augsburg, Germany

	NGT (n=1228)	Prädiabetes (n=112)	Unbekannter Diabetes (n=15)	Diabetes (n=21)
Geschlecht männlich (%) (95% CI*)	44,6 (41,8;47,5)	59,8 (50,1;69,0)	53,3 (26,6;78,7)	42,9 (21,8;66,0)
Durchschnittsalter (Jahre) (SD**)	43,6 (6,1)	47,4 (5,4)	48,3 (4,3)	47,7 (5,6)
Alter < 45 Jahre (%) (95% CI*)	56,2 (53,4;59,0)	29,5 (21,2;38,8)	33,3 (11,8;61,6)	28,6 (11,3;52,2)
Alter ≥ 45 Jahre (%) (95% CI*)	43,8 (41,0;46,6)	70,5 (62,2;78,8)	66,7 (38,4;88,2)	71,4 (47,8;88,7)
Mittelwert BMI (kg/m ²) (SD**)#	25,9 (4,4)	29,5 (5,2)	31,2 (4,7)	30,3 (5,5)
Unter-/Normalgewicht (BMI < 25 kg/m ²) (95% CI*)	47,0 (44,2;49,9)	18,8 (12,0;27,2)	13,3 (1,7;40,5)	19,1 (5,4;41,9)
Übergewicht (BMI 25-30 kg/m ²) (95% CI*)	37,9 (35,1;40,6)	37,5 (28,5;47,1)	26,7 (7,8;55,1)	23,8 (8,2;47,2)
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²) (95% CI*)	15,1 (13,1;17,2)	43,7 (34,4;53,4)	60,0 (32,3;83,7)	57,1 (34,0;78,2)
Hypertonie (%) (95% CI*)#	14,2 (12,3;16,3)	39,3 (30,2;49,0)	60,0 (32,3;83,7)	61,9 (38,4;81,9)
MI*** (%) (95% CI*)	0,5 (0,2;1,1)	0,0 (0,0;3,2)	0,0 (0,0;21,8)	4,8 (0,1;23,8)
Angina pectoris (%) (95% CI*)	2,9 (2,1;4,0)	4,5 (1,5;10,1)	6,7 (0,2;31,9)	9,5 (1,2;30,4)
Schlaganfall (%) (95% CI*)	0,2 (0,1;0,7)	0,0 (0,0;3,2)	0,0 (0,0;21,8)	0,0 (0,0;16,1)
SES niedrig (%)**** (95% CI*)#	18,8 (16,7;21,1)	23,4 (15,9;32,4)	33,3 (11,8;61,6)	14,3 (3,0;36,3)
SES mittel (%)**** (95% CI*)#	38,0 (35,3;40,8)	35,1 (26,3;44,8)	40,0 (16,3;67,7)	61,9 (38,4;81,9)
SES hoch (%)**** (95% CI*)#	43,2 (40,4;46,0)	41,5 (32,2;51,2)	26,7 (7,8;55,1)	23,8 (8,2;47,2)

*CI: Konfidenzintervall

**SD: Standardabweichung

***MI: Myokardinfarkt

****niedrigste Tertile: 3-10 Punkte, mittlere Tertile: 11-15 Punkte, höchste Tertile: 16-27 Punkte [39]

1 fehlender Wert bzgl. BMI, 3 fehlende Werte bzgl. Hypertonie, 2 fehlende Werte bzgl. SES

Tabelle 2a Medikamenteneinnahme und Medikamentenkosten (mit 95 % Konfidenzintervall)

		Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen in % (95% CI)				Mittlere Medikamentenkosten pro Person in € pro Jahr (95% CI#)			
		NGT (n=875)	Prädiabetes (n=348)	Unbekannter Diabetes (n=91)	Diabetes (n=152)	NGT (n=875)	Prädiabetes (n=348)	Unbekannter Diabetes (n=91)	Diabetes (n=152)
Survey S4 (55-74 Jahre)									
Alle Medikamente		68,9 (65,7;72,0)	71,3 (66,2;76,0)	75,8 (65,7;84,2)	90,1 (84,2;94,4)	343,40 (308,61;383,79)	416,37 (360,00;487,08)	630,03 (470,62;881,79)	906,43 (778,28;1130,02)
Alle Medikamente außer der Antidiabetika*		68,9 (65,7;72,0)	71,3 (66,2;76,0)	75,8 (65,7;84,2)	80,9 (73,8;86,8)	343,40 (308,61;383,79)	416,37 (360,00;487,08)	630,03 (470,62;881,79)	664,35 (559,39;806,45)
ATC A**		16,1 (13,7;18,7)	14,4 (10,9;18,5)	11,0 (5,4;19,3)	71,7 (63,8;78,7)	37,70 (29,69;47,73)	47,57 (32,74;73,57)	31,21 (13,46;63,78)	270,69 (214,72;403,61)
ATC B**		7,8 (6,1;9,7)	11,8 (8,6;15,6)	12,1 (6,2;20,6)	23,7 (17,2;31,3)	4,30 (2,44;9,32)	13,97 (5,30;31,56)	28,22 (5,42;82,47)	9,86 (3,80;38,36)
ATC C**		35,3 (32,1;38,6)	53,4 (48,1;58,8)	52,7 (42,0;63,3)	69,1 (61,1;76,3)	136,38 (119,16;155,99)	198,76 (167,99;235,23)	290,11 (213,12;401,13)	415,77 (345,28;502,55)
ATC D**		0,3 (0,1;1,0)	0,6 (0,1;2,1)	0,0 (0,0;4,0)	0,7 (0,0;3,6)	2,94 (0,15;12,99)	5,85 (0,00;26,54)	0,00 (0,00;10,00)	3,33 (0,00;10,00)
ATC G**		21,1 (18,5;24,0)	17,2 (13,4;21,6)	8,8 (3,9;16,6)	11,2 (6,7;17,3)	38,28 (32,33;45,26)	33,70 (25,08;45,68)	17,47 (7,71;35,78)	25,82 (13,12;51,02)
ATC H**		16,0 (13,6;18,6)	13,5 (10,1;17,6)	18,7 (11,3;28,2)	22,4 (16,0;29,8)	9,27 (6,48;19,43)	6,85 (4,68;11,48)	14,65 (7,35;30,38)	10,18 (7,30;14,10)
ATC J**		1,4 (0,7;2,4)	1,1 (0,3;2,9)	1,1 (0,0;6,0)	0,7 (0,0;3,6)	17,93 (7,48;39,15)	10,06 (0,83;33,02)	39,99 (0,00;119,98)	1,45 (0,00;4,35)
ATC L**		1,3 (0,6;2,2)	0,6 (0,1;2,1)	2,2 (0,3;7,7)	0,7 (0,0;3,6)	11,64 (3,98;39,92)	5,20 (0,00;22,13)	77,51 (0,00;232,54)	18,54 (0,00;55,62)
ATC M**		9,0 (7,2;11,1)	11,2 (8,1;15,0)	13,2 (7,0;21,9)	15,1 (9,8;21,8)	20,26 (14,38;29,01)	19,18 (12,12;30,48)	32,47 (7,19;128,91)	16,67 (8,63;35,58)

Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen in % (95% CI)			Mittlere Medikamentenkosten pro Person in € pro Jahr (95% CI)#					
	NGT (n=875)	Prädiabetes (n=348)	Unbekannter Diabetes (n=91)	Diabetes (n=152)	NGT (n=875)	Prädiabetes (n=348)	Unbekannter Diabetes (n=91)	Diabetes (n=152)
Survey S4 (55-74 Jahre)								
ATC N**	15,0 (12,7;17,5)	17,5 (13,7;21,9)	17,6 (10,4;27,0)	28,3 (21,3;36,2)	30,85 (22,03;45,49)	45,41 (28,55;93,54)	61,77 (26,51;161,23)	72,61 (46,69;112,98)
ATC P**	0,1 (0,0;0,6)	0,0 (0,0;1,1)	0,0 (0,0;4,0)	0,7 (0,0;3,6)	0,36 (0,00;1,07)	0,00	0,00	0,38 (0,00;1,13)
ATC R**	5,0 (3,7;6,7)	2,9 (1,4;5,2)	6,6 (2,5;13,8)	4,6 (1,9;9,3)	25,76 (16,78;41,91)	14,56 (6,43;30,27)	33,69 (11,92;82,89)	47,74 (12,03;179,93)
ATC S**	6,1 (4,6;7,8)	5,2 (3,1;8,1)	6,6 (2,5;13,8)	9,2 (5,1;15,0)	7,67 (4,89;12,82)	15,27 (6,07;44,53)	2,93 (1,02;6,86)	13,40 (6,01;27,25)
ATC V**	0,1 (0,0;0,6)	0,0 (0,0;1,1)	0,0 (0,0;4,0)	0,0 (0,0;2,4)	0,06 (0,00;0,19)	0,00	0,00	0,00

*ohne ATC A10

**ATC A: Alimentäres System und Stoffwechsel; ATC B: Blut und blutbildende Organe; ATC C: Kardiovaskuläres System; ATC D: Dermatika; ATC G: Urogenitalsystem und Sexualhormone; ATC H: Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone); ATC J: Antinfektiva für systemische Gabe; ATC L: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen; ATC M: Muskel- und Skelettsystem; ATC N: Nervensystem; ATC P: Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien; ATC R: Respirationstrakt; ATC S: Sinnesorgane; ATC V: Verschiedene Substanzen
unter Verwendung der BCA-Bootstrap-Methode

Tabelle 2b Medikamenteneinnahme und Medikamentenkosten (mit 95 % Konfidenzintervall)

		Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen in % (95% CI)					Mittlere Medikamentenkosten pro Person in € pro Jahr (95% CI#)				
		NGT (n=802)	Prädiabetes (n=303)	Unbekannter Diabetes (n=67)	Diabetes (n=151)	NGT (n=802)	Prädiabetes (n=303)	Unbekannter Diabetes (n=67)	Diabetes (n=151)	Diabetes (n=151)	
Survey F4 (55-74 Jahre)											
Alle Medikamente		69,1 (65,8;72,3)	77,2 (72,1;81,8)	91,0 (81,5;96,6)	94,0 (89,0;97,2)	438,25 (372,20;576,83)	455,50 (383,97;551,69)	607,42 (461,77;846,04)	1143,19 (968,58;1389,77)		
Alle Medikamente außer der Antidiabetika*		69,1 (65,8;72,3)	77,2 (72,1;81,8)	91,0 (81,5;96,6)	90,1 (84,1;94,3)	438,25 (372,20;576,83)	455,50 (383,97;551,69)	607,42 (461,77;846,04)	807,00 (653,88;1028,59)		
ATC A**		19,2 (16,5;22,1)	15,5 (11,6;20,1)	17,9 (9,6;29,2)	78,8 (71,4;85,0)	48,48 (39,81;59,36)	49,64 (34,40;71,48)	87,19 (27,67;353,29)	414,72 (339,95;508,64)		
ATC B**		15,0 (12,6;17,6)	17,2 (13,1;21,9)	29,9 (19,3;42,3)	37,1 (29,4;45,3)	20,84 (13,59;32,93)	24,74 (12,96;45,15)	6,19 (3,87;9,81)	64,95 (37,13;106,18)		
ATC C**		41,3 (37,8;44,8)	53,5 (47,7;59,2)	71,6 (59,3;82,0)	80,1 (72,9;86,2)	126,52 (109,10;151,49)	179,78 (149,30;220,59)	232,06 (176,97;307,39)	292,29 (239,17;402,52)		
ATC D**		0,4 (0,1;1,1)	0,7 (0,1;2,4)	1,5 (0,0;8,0)	0,0 (0,0;2,4)	0,95 (0,22;2,57)	0,97 (0,00;3,58)	5,93 (0,00;17,79)	0,00		
ATC G**		13,1 (10,8;15,6)	11,2 (7,9;15,3)	13,4 (6,3;24,0)	15,2 (9,9;22,0)	28,21 (20,95;45,73)	26,08 (16,57;41,39)	58,29 (22,59;147,70)	46,35 (26,23;78,41)		
ATC H**		21,4 (18,7;24,5)	23,1 (18,5;28,3)	22,4 (13,1;34,2)	25,2 (18,5;32,9)	12,75 (10,84;15,94)	13,47 (10,62;17,00)	12,19 (6,96;19,52)	16,26 (11,93;21,57)		
ATC J**		1,4 (0,7;2,4)	1,7 (0,5;3,8)	0,0 (0,0;5,4)	1,3 (0,2;4,7)	48,47 (10,47;217,83)	12,69 (3,14;37,10)	0,00	10,71 (0,00;50,65)		
ATC L**		1,5 (0,8;2,6)	2,3 (0,9;4,7)	3,0 (0,4;10,4)	1,3 (0,2;4,7)	15,59 (6,94;32,11)	40,61 (11,83;125,19)	31,77 (0,00;156,17)	59,70 (0,00;238,79)		
ATC M**		10,1 (8,1;12,4)	12,5 (9,0;16,8)	22,4 (13,1;34,2)	17,2 (11,6;24,2)	26,22 (19,66;34,88)	18,88 (12,36;29,33)	30,30 (13,91;62,53)	24,53 (13,17;53,45)		

	Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen in % (95% CI)				Mittlere Medikamentenkosten pro Person in € pro Jahr (95% CI#)			
	NGT (n=802)	Prädiabetes (n=303)	Unbekannter Diabetes (n=67)	Diabetes (n=151)	NGT (n=802)	Prädiabetes (n=303)	Unbekannter Diabetes (n=67)	Diabetes (n=151)
Survey F4 (55-74 Jahre)								
ATC N**	12,7 (10,5;15,2)	15,2 (11,3;19,7)	14,9 (7,4;25,7)	21,2 (15,0;28,6)	69,91 (41,08;185,93)	44,57 (29,71;69,24)	63,51 (25,82;147,84)	103,54 (61,43;193,61)
ATC P**	0,2 (0,0;0,9)	0,0 (0,0;1,2)	0,0 (0,0;5,4)	0,0 (0,0;2,4)	0,26 (0,00;0,65)	0,00	0,00	0,00
ATC R**	5,6 (4,1;7,4)	5,9 (3,6;9,2)	9,0 (3,4;18,5)	11,9 (7,2;18,2)	32,23 (21,94;48,31)	31,36 (16,53;56,91)	58,71 (12,71;227,70)	76,58 (41,27;139,47)
ATC S**	4,0 (2,7;5,6)	4,6 (2,5;7,6)	10,4 (4,3;20,3)	6,6 (3,2;11,8)	6,12 (3,60;11,44)	12,49 (6,43;26,15)	21,27 (7,33;49,09)	8,44 (3,44;19,01)
ATC V**	0,1 (0,0;0,7)	0,3 (0,0;1,8)	0,0 (0,0;5,4)	0,7 (0,0;3,6)	1,70 (0,00;5,09)	0,22 (0,00;0,65)	0,00	25,12 (0,00;75,36)

*ohne ATC A10

**ATC A: Alimentäres System und Stoffwechsel; ATC B: Blut und blutbildende Organe; ATC C: Kardiovaskuläres System; ATC D: Dermatika; ATC G: Urogenitalsystem und Sexualhormone; ATC H: Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone); ATC J: Antinfektiva für systemische Gabe; ATC L: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen; ATC M: Muskel- und Skelettsystem; ATC N: Nervensystem; ATC P: Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellentien; ATC R: Respirationstrakt; ATC S: Sinnesorgane; ATC V: Verschiedene Substanzen
unter Verwendung der BCA-Bootstrap-Methode

Tabelle 2c Medikamenteneinnahme und Medikamentenkosten (mit 95 % Konfidenzintervall)

		Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen in % (95% CI)				Mittlere Medikamentenkosten pro Person in € pro Jahr (95% CI#)			
		NGT (n=1228)	Prädiabetes (n=112)	Unbekannter Diabetes (n=15)	Diabetes (n=21)	NGT (n=1228)	Prädiabetes (n=112)	Unbekannter Diabetes (n=15)	Diabetes (n=21)
Survey F4 (31-54 Jahre)									
Alle Medikamente		34,6 (31,9;37,3)	51,8 (42,1;61,3)	53,3 (26,6;78,7)	95,2 (76,2;99,9)	173,12 (136,98;241,11)	407,98 (238,85;822,69)	321,13 (68,82;1017,65)	1273,65 (725,22;3136,99)
Alle Medikamente außer der Antidiabetika*		34,6 (31,9;37,3)	51,8 (42,1;61,3)	53,3 (26,6;78,7)	85,7 (63,7;97,0)	173,12 (136,98;241,11)	407,98 (238,85;822,69)	321,13 (68,82;1017,65)	758,26 (368,66;2130,07)
ATC A**		5,2 (4,0;6,6)	8,0 (3,7;14,7)	6,7 (0,2;31,9)	81,0 (58,1;94,6)	12,47 (9,13;17,29)	25,73 (11,42;50,55)	9,95 (0,00;29,86)	749,76 (361,20;2156,40)
ATC B**		2,2 (1,5;3,2)	4,5 (1,5;10,1)	0,0 (0,0;21,8)	14,3 (3,0;36,3)	5,73 (2,17;14,86)	9,43 (0,27;54,72)	0,00 (0,00;9,65)	3,19 (0,62;9,65)
ATC C**		8,7 (7,2;10,4)	24,1 (16,5;33,1)	33,3 (11,8;61,6)	66,7 (43,0;85,4)	23,32 (17,58;31,54)	99,84 (43,85;243,90)	122,19 (24,47;425,98)	200,48 (115,90;326,78)
ATC D**		0,4 (0,1;0,9)	0,0 (0,0;3,2)	0,0 (0,0;21,8)	0,0 (0,0;16,1)	1,39 (0,44;3,85)	0,00 (0,00;3,85)	0,00 (0,00;3,85)	0,00 (0,00;3,85)
ATC G**		10,3 (8,6;12,1)	8,9 (4,4;15,8)	13,3 (1,7;40,5)	23,8 (8,2;47,2)	20,48 (16,62;25,60)	20,90 (9,72;41,17)	28,73 (0,00;74,95)	45,24 (17,49;111,64)
ATC H**		9,4 (7,9;11,2)	8,9 (4,4;15,8)	6,7 (0,2;31,9)	19,0 (5,4;41,9)	7,23 (5,20;13,48)	7,65 (3,46;18,60)	5,24 (0,00;15,71)	17,81 (5,67;51,21)
ATC J**		1,4 (0,8;2,2)	1,8 (0,2;6,3)	0,0 (0,0;21,8)	0,0 (0,0;16,1)	23,94 (10,56;71,34)	119,78 (0,00;484,39)	0,00 (0,00;484,39)	0,00 (0,00;484,39)
ATC L**		0,4 (0,1;0,9)	0,0 (0,0;3,2)	0,0 (0,0;21,8)	0,0 (0,0;16,1)	22,40 (2,74;94,72)	0,00 (0,00;94,72)	0,00 (0,00;94,72)	0,00 (0,00;94,72)
ATC M**		3,1 (2,2;4,2)	7,1 (3,1;13,6)	0,0 (0,0;21,8)	4,8 (0,1;23,8)	9,69 (6,35;15,18)	11,46 (3,79;29,52)	0,00 (0,00;29,52)	17,22 (0,00;51,66)

Anteil der Personen, die Medikamente einnehmen in % (95% CI)		Mittlere Medikamentenkosten pro Person in € pro Jahr (95% CI)#						
	NGT (n=1228)	Prädiabetes (n=112)	Unbekannter Diabetes (n=15)	Diabetes (n=21)	NGT (n=1228)	Prädiabetes (n=112)	Unbekannter Diabetes (n=15)	Diabetes (n=21)
Survey F4 (31-54 Jahre)								
ATC N**	3,8 (2,8;5,1)	6,3 (2,5;12,5)	6,7 (0,2;31,9)	14,3 (3,0;36,3)	28,59 (17,22;48,45)	77,06 (22,54;258,34)	68,80 (0,00;206,40)	158,82 (48,17;380,14)
ATC P**	0,0 (0,0;0,3)	0,0 (0,0;3,2)	0,0 (0,0;21,8)	0,0 (0,0;16,1)	0,00	0,00	0,00	0,00
ATC R**	3,8 (2,8;5,1)	3,6 (1,0;8,9)	20,0 (4,3;48,1)	14,3 (3,0;36,3)	15,69 (10,68;23,37)	30,25 (8,47;84,50)	80,46 (3,03;344,68)	65,95 (5,42;268,14)
ATC S**	1,2 (0,7;2,0)	1,8 (0,2;6,3)	6,7 (0,2;31,9)	9,5 (1,2;30,4)	2,20 (0,94;5,10)	5,88 (0,00;28,36)	5,77 (0,00;17,31)	15,17 (0,00;40,07)
ATC V**	0,0 (0,0;0,3)	0,0 (0,0;3,2)	0,0 (0,0;21,8)	0,0 (0,0;16,1)	0,00	0,00	0,00	0,00

*ohne ATC A10

**ATC A: Alimentäres System und Stoffwechsel; ATC B: Blut und blutbildende Organe; ATC C: Kardiovaskuläres System; ATC D: Dermatika; ATC G: Urogenitalsystem und Sexualhormone; ATC H: Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone); ATC J: Antinfektiva für systemische Gabe; ATC L: Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen; ATC M: Muskel- und Skelettsystem; ATC N: Nervensystem; ATC P: Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien; ATC R: Respirationstrakt; ATC S: Sinnesorgane; ATC V: Verschiedene Substanzen
unter Verwendung der BCA-Bootstrap-Methode

Tabelle 3 Multivariate Cost Ratios der Medikamentenkosten (mit 95 % Konfidenzintervall) - Ergebnisse des Two-Part-Modells #

	Diabetes vs. NGT		Unbekannter Diabetes vs. NGT		Prädiabetes vs. NGT		Prädiabetes vs. Diabetes		Unbekannter Diabetes vs. Diabetes		Prädiabetes vs. Unbekannter Diabetes	
	Diabetes vs. NGT	Unbekannter Diabetes vs. NGT	Prädiabetes vs. NGT	Prädiabetes vs. Diabetes	Prädiabetes vs. Diabetes	Unbekannter Diabetes vs. Diabetes	Prädiabetes vs. Diabetes	Unbekannter Diabetes vs. Diabetes	Prädiabetes vs. Diabetes	Unbekannter Diabetes vs. Diabetes	Prädiabetes vs. Unbekannter Diabetes	Unbekannter Diabetes vs. Diabetes
Survey S4 (55-74 Jahre)												
Alle Medikamente	2,42* (2,00;2,93)	1,73* (1,32;2,27)	1,22* (1,04;1,44)	0,50* (0,41;0,63)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)	0,71* (0,53;0,97)
Alle Medikamente außer der Antidiabetika**	1,84* (1,50;2,25)	1,73* (1,32;2,27)	1,22* (1,04;1,44)	0,66* (0,53;0,83)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)	0,94 (0,68;1,28)
ATC C***	2,79* (2,22;3,51)	2,01* (1,45;2,79)	1,38* (1,13;1,68)	0,49* (0,39;0,63)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)	0,72 (0,50;1,03)
Survey F4 (55-74 Jahre)												
Alle Medikamente	2,33* (1,90;2,87)	1,24 (0,93;1,67)	0,99 (0,83;1,19)	0,42* (0,34;0,53)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)	0,53* (0,39;0,74)
Alle Medikamente außer der Antidiabetika**	1,68* (1,35;2,08)	1,24 (0,93;1,67)	0,99 (0,83;1,19)	0,59* (0,46;0,74)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)	0,73 (0,52;1,01)
ATC C***	1,95* (1,57;2,43)	1,66* (1,21;2,27)	1,29* (1,04;1,60)	0,66* (0,52;0,85)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)	0,85 (0,61;1,19)
Survey F4 (31-54 Jahre)												
Alle Medikamente	4,19* (1,86;9,42)	2,09 (0,80;5,45)	2,23* (1,49;3,33)	0,42 (0,17;1,00)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)	0,36 (0,11;1,22)
Alle Medikamente außer der Antidiabetika**	3,57* (1,94;6,55)	2,09 (0,80;5,45)	2,23* (1,49;3,33)	0,62 (0,31;1,26)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)	0,59 (0,19;1,79)
ATC C***	6,44* (3,29;12,64)	4,60* (1,41;15,05)	3,19* (1,76;5,78)	0,50 (0,22;1,11)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)	0,71 (0,19;2,64)

* Test auf signifikante Abweichung von 1 bei $p < 0,05$

** ohne ATC A10

*** ATC C: Kardiovaskuläres System

adjustiert für Alter, Geschlecht

Tabelle 4 Multivariate Cost Ratios der Medikamentenkosten (mit 95 % Konfidenzintervall) - Ergebnisse des Two-Part-Modells

	Diabetes vs. NGT		Unbekannter Diabetes vs. NGT		Prädiabetes vs. NGT		Prädiabetes vs. Unbekannter Diabetes vs. Diabetes		Prädiabetes vs. Unbekannter Diabetes	
	NGT	Diabetes	Diabetes	vs. NGT	NGT	Diabetes	vs. Diabetes	vs. Diabetes	Prädiabetes	Unbekannter Diabetes
Survey S4 (55-74 Jahre)										
ATC C** #	2,79* (2,22;3,51)	2,01* (1,45;2,79)	1,38* (1,13;1,68)	0,49* (0,39;0,63)	0,72 (0,50;1,03)	0,69* (0,49;0,96)				
ATC C** ###	2,60* (2,05;3,30)	1,85* (1,33;2,57)	1,31* (1,07;1,60)	0,50* (0,39;0,64)	0,71 (0,50;1,01)	0,71* (0,51;0,99)				
ATC C** ####	1,94* (1,56;2,42)	1,43* (1,04;1,96)	1,07 (0,88;1,29)	0,55* (0,44;0,69)	0,74 (0,52;1,03)	0,75 (0,54;1,03)				
ATC C** #####	2,81* (2,23;3,55)	2,01* (1,45;2,80)	1,37* (1,13;1,68)	0,49* (0,38;0,62)	0,72 (0,50;1,02)	0,68* (0,49;0,96)				
Survey F4 (55-74 Jahre)										
ATC C** #	1,95* (1,57;2,43)	1,66* (1,21;2,27)	1,29* (1,04;1,60)	0,66* (0,52;0,85)	0,85 (0,61;1,19)	0,78 (0,56;1,09)				
ATC C** ##	1,72* (1,36;2,16)	1,45* (1,05;2,01)	1,20 (0,96;1,49)	0,70* (0,55;0,89)	0,85 (0,61;1,18)	0,82 (0,59;1,15)				
ATC C** ###	1,29* (1,05;1,59)	1,13 (0,83;1,52)	1,10 (0,91;1,34)	0,85 (0,68;1,07)	0,87 (0,63;1,21)	0,98 (0,71;1,35)				
ATC C** ####	2,02* (1,62;2,51)	1,78* (1,29;2,44)	1,27* (1,02;1,57)	0,63* (0,49;0,80)	0,88 (0,63;1,23)	0,71* (0,51;0,99)				

*Test auf signifikante Abweichung von 1 bei p<0,05

**ATC C: Kardiovaskuläres System

adjustiert für Alter, Geschlecht

adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI

adjustiert für Alter, Geschlecht, Hypertonie

adjustiert für Alter, Geschlecht, SES

5. Diskussion

5.1 Studienergebnisse und Zusammenhänge

Es gibt nur wenige Studien, die Medikamentenkosten von Teilnehmern mit Diabetes im Vergleich zu denen ohne Diabetes untersucht haben. Noch seltener sind Studien, die Medikamentenkosten von Teilnehmern mit unbekanntem Diabetes oder Prädiabetes beurteilt haben. Alle bisherigen Studien nutzten Daten von niedergelassenen Ärzten oder von Krankenkassen.

Meiner Studie lagen populationsbasierte Daten zugrunde, in denen der Diabetesstatus mittels OGTT bestimmt wurde. So konnten die Medikamentenkosten nicht nur für Personen mit bekanntem Diabetes und mit normaler Glukosetoleranz, sondern auch für Personen mit nach Goldstandard (OGTT) definiertem unbekanntem Diabetes und Prädiabetes ermittelt werden. Nach Auswertung der Medikamentendaten zeigte sich erwartungsgemäß, dass Personen mit Diabetes signifikant höhere Medikamentenkosten hatten als Personen mit normalen Blutglukosewerten. Dies galt auch, wenn man die antihyperglykämische Medikation ausschloss oder nur die kardiovaskuläre Medikation betrachtete. Personen mit unbekanntem Diabetes oder Prädiabetes hatten niedrigere Kosten als diejenigen mit Diabetes, aber verursachten in den meisten Fällen signifikant höhere Kosten als Personen mit normaler Glukosetoleranz. Bemerkenswert war, dass die Einteilung in die verschiedenen Klassen nach dem Glukosestoffwechselstatus mittels OGTT zu erheblichen Unterschieden in der Medikamentenkostenstruktur führte. Da Personen mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes definitionsgemäß ebenso keine Antidiabetika einnahmen wie diejenigen mit normalen Blutglukosewerten, waren ihre höheren Medikamentenkosten allein auf andere Medikamentenklassen zurückzuführen. Gerade Medikamente aus dem Bereich kardiovaskuläres System (ATC C) scheinen hierbei einen bedeutenden Einfluss zu haben, da sie unter anderem zur Therapie einiger Komponenten des metabolischen Syndroms (abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, essenzielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung/Diabetes mellitus Typ 2) eingesetzt werden. Dieser Zusammenhang stellte sich auch in den Two-Part-Modellen (s. Tab. 4) dar.

Die weiteren Adjustierungen für BMI und besonders für Hypertonie ließen die Unterschiede in den Cost Ratios zu den normal glukosetoleranten Personen geringer

werden. Somit scheinen die höheren Medikamentenkosten zum Teil auf eben diese Komorbiditäten zurückzuführen zu sein.

5.2 Vergleich mit anderen Studien

Eine Studie, die Daten von deutschen Arztpraxen zugrunde legte, zeigte, dass die Medikamentenkosten bei Personen mit Diabetes 1,5-fach höher lagen als bei denen mit normalen Glukosewerten. Hierbei waren die antihyperglykämischen Medikamente ausgeschlossen worden. Dieser Unterschied war hauptsächlich auf die kardiovaskulären Medikamente zurückzuführen [48]. Betrachtet man in dem hier vorliegenden Modell alle Medikamente unter Ausschluss der antihyperglykämischen Medikamente, kam man in den älteren Populationen zu ähnlichen Ergebnissen. In KORA S4 hatten die Teilnehmer mit Diabetes im Vergleich mit denen mit normalen Glukosewerten 1,8-fach höhere und in KORA F4 1,7-fach höhere Medikamentenkosten.

Bei der KoDiM Studie (Kosten des Diabetes mellitus), die auf den Krankenkassendaten der AOK Hessen aus dem Jahre 2001 basierte, lagen die Medikamentenkosten der Personen mit Diabetes im Mittel bei 1006 Euro pro Person und Jahr. Die Kosten der Kontrollgruppe waren 445 Euro [23], also etwa halb so hoch wie die der Versicherten mit Diabetes. Ähnliche Werte wurden auch in den Auswertungen der KORA Studie für die älteren Populationen erzielt. In KORA S4 hatten Teilnehmer mit Diabetes jährliche Medikamentenkosten von 906 Euro und Teilnehmer mit normaler Glukosetoleranz Kosten von 343 Euro. In KORA F4 lagen die Medikamentenkosten für Personen mit Diabetes bei 1143 Euro pro Jahr und für diejenigen mit normalen Blutglukosewerten bei 438 Euro. Im Vergleich dazu waren die Kosten der Teilnehmer mit Diabetes in der jüngeren Population KORA F4 (31-54 Jahre) mit 1274 Euro pro Jahr höher, die Kosten derjenigen ohne Diabetes mit 173 Euro deutlich niedriger.

Letzteres ließ sich mit dem jüngeren Alter der Population erklären, die entsprechend weniger Medikamente einnahm. Die hohen Kosten der Personen mit Diabetes der jungen Population waren eher ungewiss, bedingt durch die geringe Fallzahl.

Dagegen waren die medizinischen Gesamtkosten von Teilnehmern mit Diabetes, die in der CODE-2®-Studie (Costs of Diabetes in Europe – Type 2) über den Zeitraum eines Jahres erfasst wurden, im Vergleich zu den Ergebnissen der KoDiM- und KORA-Studien niedriger. 27 Prozent dieser Kosten entfielen auf Medikamente, wobei die Diabetes-Medikation nur 7 Prozent ausmachte. Die durchschnittlichen Kosten aller Medikamente pro Jahr und Patient betragen 1496 DM [29]. Die oben beschriebenen Kostenunterschiede zwischen den Studien könnten auf die unterschiedlichen Studiendesigns zurückzuführen sein, da die CODE-2®-Studie sich rein auf Patienteninterviews von primär versorgenden Ärzten bezog [29].

In Italien hatten medikamentös behandelte Personen mit Diabetes oder diejenigen mit Diabetes, die nur ihren Lebensstil umstellten, zusammengefasst 2,8-fach erhöhte Kosten im Vergleich mit Personen ohne Diabetes-Diagnose [28]. Im Vergleich dazu hatten in der vorliegenden Studie die Teilnehmer mit Diabetes der älteren Populationen 2,4-fach höhere Kosten als diejenigen mit normalen Blutglukosewerten. Die Kosten der Personen im Alter von 31-54 Jahren mit Diabetes waren um das 4,2-fache höher.

Betrachtet man unbekanntes Diabetes oder Prädiabetes, hatten einige Studien die Kosten von Personen vor einer Diabetes-Diagnose ausgewertet [33, 34, 35]. In neueren Studien von HMO (Health Maintenance Organization) Daten, wurden Teilnehmer mittels Nüchternblutglukoseuntersuchungen eingeteilt [36, 37]. Nichols und Kollegen erfassten für Alter und Geschlecht adjustierte Medikamentenkosten von 937, 1057 und 1174 US Dollar bei Personen mit normalen Glukosewerten und solchen mit gestörter Nüchternblutglukose im Stadium 1 (100-109mg/dl) und Stadium 2 (110-125mg/dl). Diese Kosten unterschieden sich signifikant voneinander, was auch auf die sehr hohen Fallzahlen in den untersuchten Gruppen zurückzuführen war. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in dieser Studie erzielt. Teilnehmer mit Prädiabetes der F4-Studie (55-74 Jahre) hatten zwar annähernd gleiche Medikamentenkosten, diejenigen der S4-Studie und der F4-Studie (31-54 Jahre) hatten aber signifikant höhere Kosten als normal glukosetolerante Teilnehmer.

5.3 Grenzen und Stärken der Studie

Verschiedene Einschränkungen müssen berücksichtigt werden.

Die Selbstangabe der Studienteilnehmer über die Inanspruchnahme medizinischer Versorgung mag nur begrenzt valide sein. Jedoch besteht dieses Problem vor allem bei der Angabe der Häufigkeit ambulanter Kontakte von Patienten, die über längere Zeiträume befragt wurden [49]. In der KORA-Studie wurden die Teilnehmer dazu aufgefordert, ihre Medikamentenpackungen zur Untersuchung mitzubringen. Nur die Medikation der vorausgegangenen Woche wurde erfasst. Für diesen Zeitraum liegt eine ausreichende Übereinstimmung zwischen Selbstangabe und externer Validierung im Bezug auf Medikamenteneinnahme vor [50, 51].

Besonders in der Gruppe der jungen Studienteilnehmer waren die Fallzahlen in den Klassen Diabetes, unbekannter Diabetes und Prädiabetes eher klein. Als Konsequenz waren die Kostenschätzungen eher ungewiss. Doch war dies auch nach meinem besten Wissen die erste Studie in Deutschland, die Daten für Personen mit unbekanntem Diabetes oder Prädiabetes für diese Altersklassen liefert.

In den beiden älteren Teilnehmergruppen waren die Fallzahlen groß genug, um Unterschiede zwischen den einzelnen Klassen aufzuzeigen.

Dies traf nicht nur für das für Alter und Geschlecht adjustierte Modell zu (s. Tab. 3), sondern auch bei der gesonderten Betrachtung der kardiovaskulären Medikamente (s. Tab. 4) mit weiterführenden Adjustierungen des Modells bezüglich der Variablen BMI, Hypertonie und SES.

Die genutzten Daten stammten von einer einzigen Region in Deutschland, so dass Ergebnisse aus anderen Regionen davon abweichen können.

Die folgenden Stärken der Studie sind zu beachten.

Es handelte sich um eine wohl definierte populationsbasierte Studie [52]. Für die Auswertung konnte man sowohl auf die Baseline (S4)- als auch auf die Follow-up (F4)-Daten zurückgreifen. Der Diabetesstatus wurde mittels validierter Diagnose oder OGTT als Goldstandard erfasst [53]. So konnten die Medikamentenkosten nicht nur von Personen mit Diabetes und denjenigen mit normalen Glukosewerten, sondern auch von Personen mit unbekanntem Diabetes oder Prädiabetes beschrieben werden.

Durch die genaue Medikamentenerfassung mit der IDOM-Software konnte man sowohl die Gesamtkosten für alle Medikamente, als auch die Kosten für einzelne ATC-Gruppen darstellen. Somit war eine hohe Datenqualität gewährleistet, da die in den KORA-Studien seit vielen Jahren angewendeten Standards der Erfassung und Aufbereitung von Medikamentendaten sich als sehr gut einsetzbar erwiesen haben [54].

5.4 Implikationen der Studie

Die Auswertung der Daten der KORA-Studien führte zu folgenden Ergebnissen:

Die Medikamentenkosten waren bei Personen mit Diabetes am höchsten, gefolgt von Personen mit unbekanntem Diabetes und Prädiabetes. Die niedrigsten Kosten lagen bei den Personen mit normaler Glukosetoleranz.

Doch werden weitere Studien zu den Kosten des Diabetes benötigt, da Daten in den Bereichen unbekannter Diabetes und Prädiabetes noch begrenzt vorliegen. Die Wechselwirkungen der Komponenten des metabolischen Syndroms und deren Einflüsse auf die Medikamentenkosten sollten zusätzlich näher untersucht werden.

Es bedarf solcher Daten für die Modellierung bei gesundheitsökonomischer Evaluation. Zunehmend gefordert werden auch Kosteneffektivitätsanalysen zu den Themen Prävention, Screening und frühe Behandlung des Diabetes, wenn die Wirksamkeit der Interventionen gut belegt ist.

6. Zusammenfassung

Daten zu Kosten des unbekanntem Diabetes und des Prädiabetes sind rar. Diese sind jedoch für Kosteneffektivitätsanalysen bei möglichen Präventionsmaßnahmen erforderlich. Das Ziel meiner Studie war es, die Medikamentenkosten in Abhängigkeit vom Glukosestoffwechselstatus zu vergleichen. Hierfür wurden Daten der populationsbasierten KORA-Studie genutzt. Es erfolgte die Auswertung der Baseline-Daten (S4) und die Follow-up-Daten (F4), die zwischen 1999 und 2001 und zwischen 2006 und 2008 erhoben wurden. Die Teilnehmer wurden mittels eines oralen Glukosetoleranztests den einzelnen Glukosestoffwechsel-Klassen zugeordnet. Neben verschiedenen soziodemographischen und klinischen Variablen wurden die Medikamenteneinnahme und die Medikamentenkosten von Personen mit normalen Blutglukosewerten, mit Prädiabetes, mit unbekanntem Diabetes und mit diagnostiziertem Diabetes erfasst. Anschließend wurden die einzelnen Diabetesklassen im Hinblick auf alle Medikamente, alle Medikamente ausschließlich der antihyperglykämischen Medikamente und kardiovaskuläre Medikamente verglichen. Zu diesem Zweck wurden mittels Two-Part-Regressionsmodellen für Alter und Geschlecht adjustierte Cost Ratios mit 95% Konfidenzintervallen geschätzt. Im Vergleich mit Personen mit normalen Blutglukosewerten waren die Medikamentenkosten von Personen mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes sowohl unter Einschluss als auch unter Ausschluss der antihyperglykämischen Medikamente weitestgehend höher, im Bereich der kardiovaskulären Medikamente sogar signifikant höher. Die Cost Ratios waren in der jüngeren Population am höchsten, was vor allem auf die kardiovaskulären Medikamente zurückzuführen war. Im Vergleich mit den Teilnehmern mit diagnostiziertem Diabetes waren die Kosten der Teilnehmer mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes niedriger. Zusammenfassend konnten die Medikamentenkosten von Personen mit Prädiabetes und unbekanntem Diabetes im Vergleich mit denen mit normaler Glukosetoleranz und Diabetes bestimmt werden. Die Auswahl der Studienteilnehmer war populationsbasiert und der Diabetesstatus basierte auf den Ergebnissen des OGTT als Goldstandard. Die vorliegenden Zahlen und Ergebnisse können unter anderem als eine Grundlage für die Analyse der Kosteneffektivität des Screenings, der frühen Behandlung und der Prävention des Diabetes dienen.

7. Literaturverzeichnis

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53.
2. Hauner H. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011: Diabetesepidemie und Dunkelziffer:8-13
3. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2009;4:32-64.
4. Zhang Y, Dall TM, Mann SE, Chen Y, Baldwin A, Yang W, Mann S, Moore V, Le Nestour E, Quick W. Medical cost associated with prediabetes. Population Health Management 2009;12:157-163.
5. Zhang Y, Dall TM, Chen Y, Mann SE, Chen Y, Martin J, Moore V, Baldwin A, Reidel VA, Quick W. The economic cost of undiagnosed diabetes. Population Health Management 2009;12:95-101.
6. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. Fourth Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2009.
7. Hauner H, Köster I, von Ferber. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Dtsch Med Wochenschr 2003;128:2632-2638.
8. Köster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert I. Direct costs of Diabetes Mellitus in Germany – CoDiM 2000-2007. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011;119:377-385.
9. Danne T. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011: Diabetes kann jeden gefangen nehmen – über die Notwendigkeit einer Nationalen Diabetes-Strategie:5-7
10. Schulze MB, Rathmann W, Giani G, Joost HG. Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. Dtsch Arztebl 2010; 107(36): A 1694–6
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. Diabetes Care. 2011 Jan;34 Suppl 1:S11-61.
12. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, Sharp SJ, Simmons RK, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. Lancet. 2011 Jul 9;378(9786):156-67.
13. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007 Feb 10;334(7588):299.

14. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1872-94.
15. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué I Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD003054.
16. Bertram MY, Lim SS, Barendregt JJ, Vos T. Assessing the cost-effectiveness of drug and lifestyle intervention following opportunistic screening for pre-diabetes in primary care. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):875-81.
17. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 16;143(4):251-64.
18. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ, Hsu RT, Davies MJ, Khunti K. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2008 May 24;336(7654):1180-5.
19. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 1;142(5):323-32.
20. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA Survey 2000. *Diabetologia* 2003;46:182-189.
21. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, Rathmann W. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabet Med*. 2010 Mar;27(3):360-2.
22. Hauner H. Die Kosten des Diabetes und seiner Komplikationen in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:240-242.
23. Köster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany - the CoDiM Study. *Diabetologia* 2006;49:1498-1504.
24. Pelletier EM, Smith PJ, Boye KS, Misurski DA, Tunis SL, Minshall ME. Direct medical costs for type 2 diabetes mellitus complications in the US commercial payer setting: a resource for economic research. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6(2-3):103-12.
25. Kerner W, Brückel J, Böhm BO. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004:1-11.
26. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):917-32.

27. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):596-615.
28. Bruno G, Karaghiosoff L, Merletti F, Costa G, De Maria M, Panero F, Segre O, Cavallo-Perin P, Gnani R. The impact of diabetes on prescription drug costs: the population-based Turin study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):795-801.
29. Liebl A, Neiß A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görtz A. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2®-Studie. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:585-589.
30. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G Trends in outpatient prescription drug costs in diabetic patients in Germany, 1994-2004. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):848-53.
31. Dall TM, Zhang Y, Chen YJ, Quick WW, Yang WG, Fogli J. The economic burden of diabetes. *Health Aff (Millwood)*. 2010 Feb;29(2):297-303.
32. Francis BH, Andrews LM, Purkayastha D, Princic N, Sedgley R, Rudolph AE. Progression to type 2 diabetes, healthcare utilization, and cost among pre-diabetic patients with or without comorbid hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2011 Apr;27(4):809-19.
33. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Increased utilization of primary care 5 years before diagnosis of type 2 diabetes: a matched cohort study. *Diabetes Care*. 2005 Jan; 28(1):47-52.
34. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Incremental prescription and drug costs during the years preceding diabetes diagnosis in primary care practices in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Jul;114(7):348-55.
35. Nichols GA, Glauber HS, Brown JB. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the 8 years preceding diagnosis. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1654-9.
36. Nichols GA, Brown JB. Higher medical care costs accompany impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2223-9.
37. Nichols GA, Arondekar B, Herman WH. Medical care costs one year after identification of hyperglycemia below the threshold for diabetes. *Med Care*. 2008 Mar;46(3):287-92.
38. Holle R, Happich M, Löwel H, Wichmann HE. KORA - A Research Platform for Population Based Health Research. *Gesundheitswesen*. 2005 Aug;67 Suppl 1:S19-25.
39. Helmert U, Buitkamp M. Gesundheitsmonitor der Bertelsmann Stiftung 2009. Bildung eines Schichtindex (SES) mit den Daten des Gesundheitsmonitors der Bertelsmann Stiftung. 12.10.2009.
40. Mühlberger N, Behrend C, Stark R, Holle R. Database-supported identification and entry of drug data in health studies – experience with the IDOM software. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 2003;34:601-611.

41. Barker N. A practical introduction to the bootstrap using the SAS system. Oxford Pharmaceutical Sciences LTD. Wallingford UK. 2005.
42. Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the Bootstrap. Chapman & Hall/CRC 1993 (ISBN: 0-412-04231-2).
43. Buntin MB, Zaslavsky AM. Too much ado about two-part models and transformation? Comparing methods of modeling Medicare expenditures. *Journal of Health Economics* 2004;23:525-542.
44. Welsh AH, Zhou XH. Estimating the retransformed mean in a heteroscedastic two-part model *Journal of Statistical Planning and Inference* 2006;136:860-881.
45. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the Relative Risk in Cohort Studies and Clinical Trials of Common Outcomes. *Am J Epidemiol* 2003;157:940–943.
46. Barber J, Thompson S. Multiple regression of cost data: use of generalized linear models. *Journal of Health Services Research & Policy* 2004;9(4):197-204.
47. Manning WG, Basu A, Mullahy J. Generalized modeling approaches to risk adjustment of skewed outcomes data. Technical Working Paper 293 October 2003.
48. Rathmann W, Haastert B, Roseman JM, Gries FA, Giani G. Prescription drug use and costs among diabetic patients in primary health care practices in Germany. *Diabetes Care*. 1998 Mar;21(3):389-97.
49. Bhandari A, Wagner T. Self-reported utilization of health care services: improving measurement and accuracy. *Med Care Res Rev*. 2006; 63(2):217–235.
50. Evans C, Crawford B. Patient self-reports in pharmaco-economic studies. Their use and impact on study validity. *Pharmacoeconomics*. 1999 Mar;15(3):241-56.
51. Gama H, Correia S, Lunet N. Questionnaire design and the recall of pharmacological treatments: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Mar;18(3):175-87.
52. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med*. 2009 Dec;26(12):1212-9.
53. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Herder C, Kolb H, Holle R, Mielck A, Meisinger C, Wichmann HE, Giani G. The diabetes epidemic in the elderly population in Western Europe: data from population-based studies. *Gesundheitswesen*. 2005 Aug;67 Suppl 1:S110-4.
54. Heier M, Thorand B, Stark R, Holle R. Effiziente Erfassung und Aufbereitung von Medikamentendaten in Bevölkerungssurveys - Erfahrungen aus den KORA-Studien. Kongress Medizin und Gesellschaft 2007. Augsburg, 17.-21.09.2007. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2007.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Andrea Icks für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die stets freundliche Unterstützung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Stefan Wilm für die Übernahme des Korreferats.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch beim gesamten Team des Deutschen Diabetes Zentrums für den immer netten und hilfsbereiten Umgang miteinander.

Frau Maria Narres danke ich für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten. Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Dr. Heiner Claessen und Herrn Dr. Klaus Straßburger für die Hilfestellung bei den statistischen Auswertungen.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Jutta Genz, die mir immer mit Rat und Tat bezüglich der verwendeten Methoden und Programme zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie. Dank ihrer liebevollen Unterstützung war es mir möglich, sowohl das Medizinstudium als auch meine Promotion erfolgreich abzuschließen.

9. Lebenslauf

Name: Michael Tepel

Anschrift: Himmelgeister Straße 79
40225 Düsseldorf

E-Mail: Michael.Tepel@uni-duesseldorf.de

Geburtsdatum: 09.07.1985

Geburtsort: Peine

Familienstand: Ledig

Berufsweg:

01/2013 Assistenzarzt in der internistischen Abteilung im St. Josef Krankenhaus Haan

01/2012 Assistenzarzt im Diabeteszentrum Rheinland Haan

03/2011 Wissenschaftliche Hilfskraft im Deutschen Diabetes Zentrum in Düsseldorf am Institut für Biometrie und Epidemiologie

01/2011 Erteilung der Approbation als Arzt

Promotion:

03.-12.2011 Doktorarbeit am Funktionsbereich Public Health bei Frau Prof. Dr. Dr. Icks

Thema:

Medikamentenkosten in Abhängigkeit vom

Glukosestoffwechselstatus:

Ergebnisse aus der populationsbasierten KORA-Studie in Deutschland

Studium:

10/2004 – 11/2010 Studium der Humanmedizin an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

11/2010 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote „gut“ (2,17)

08/2009 – 07/2010 Praktisches Jahr:

1. Terial: Internistische Notaufnahme und Kardiologie
Uniklinik Düsseldorf

2. Terial: Allgemein-/Viszeral-/Kinderchirurgie und
Chirurgische Intensivstation
Uniklinik Düsseldorf

3. Terial: Anästhesie: Mund-/Kiefer-/Gesichtschirurgie
und Urologie
Uniklinik Düsseldorf

09/2006 Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote „gut“ (2,5)

Schullaufbahn:

06/2004 Abitur, Note 1,3

Abiturfächer: Mathematik, Geschichte, Französisch, Deutsch

08/1995 – 06/2004 Wilhelm-Dörpfeld-Gymnasium in Wuppertal

08/1991 – 06/1995 Grundschule Birkenhöhe in Wuppertal

Sprachen:

Englisch (fließend)

Französisch (Schulkenntnisse)

EDV:

MS Word, MS Excel, MS Power Point, Internet

Düsseldorf, 31.05.2013

Michael Tepel

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

31.05.2013, Michael Tepel