

Ziele und Design der DETECT-Studie

(Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment)

Tatjana Stojakovic¹, Hubert Scharnagl¹, Heide Glaesmer², Lars Pieper², Jens Klotsche², Günter K. Stalla³, Hendrik Lehnert⁴, Andreas Michael Zeiher⁵, Sigmund Silber⁶, Uwe Koch⁷, Steffen Böhrer⁸, David Pittrow⁸, Günther Ruf⁹, Winfried März¹ und Hans-Ulrich Wittchen^{2,3}

¹Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 1, A-8036 Graz

²Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Chemnitz Str. 46, 01187 Dresden

³Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinische Psychologie und Epidemiologie, Kraepelinstr. 10, 80804 München

⁴Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Otto-von-Guericke-Universität, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

⁵Abteilung für Kardiologie/Nephrologie, Medizinische Klinik IV, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a. M.

⁶Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Am Isarkanal 36, 81379 München

⁷Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

⁸Institut für Klinische Pharmakologie, Technische Universität Dresden, Fiedlerstr. 27, 01307 Dresden

⁹Klinische Forschung, Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen weltweit einen immer größer werdenden Stellenwert ein und stellen mittlerweile die häufigste Todesursache in den Industrienationen dar. In den nächsten Jahren muss mit einem weiteren dramatischen Anstieg der Zahl dieser Erkrankungen gerechnet werden. Kardiovaskuläre Erkrankungen schließen die koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und periphere Gefäßerkrankungen ein. Eine verbesserte Prophylaxe, Diagnose und Behandlung von Hochrisikokonstellationen für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, sollten zu den Haupt-

zielen aller Gesundheitssysteme gehören. Zahlreiche Ansätze mit nachgewiesener klinischer Effektivität zur Reduktion der bekannten Risikofaktoren wie z. B. Änderung des Lebensstils, medikamentöse Therapie sowie deren Kombination wurden untersucht. Aus den Ergebnissen dieser Studien wurden entsprechende Diagnose- und Therapierichtlinien abgeleitet. Diese Studien beschränken sich aber auf selektierte Patientengruppen (z. B. Patientenkollektive mit nur einer Krankheit, Ausschluss von Multimorbiden, Kindern, gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente etc.). Bisher berücksichtigten nur wenige Studien die Komplexität und den bedeutenden Einfluss von Risikokonstellationen in der medizinischen Grundversorgung in der hausärztlichen Praxis. Die Mortalität an Herzinfarkt und Schlaganfall bleibt hoch. Aufgrund der lückenhaften Datenlage wurde

DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) [1], eine für den primärärztlichen Sektor in Deutschland repräsentative epidemiologische Querschnitts- (Stichtags-) und Längsschnittstudie, ins Leben gerufen.

Ziele

Die Hauptziele von DETECT sind:

I. Querschnittsstudie (deskriptiv-epidemiologisch):

- Bestimmung der Häufigkeit, Form und Schwere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ausgewählten assoziierten Stoffwechselerkrankungen sowie atherosklerotischen Erkrankungen und Syndromen im primären Versorgungsbereich
- Identifikation und Feststellung der Größenordnung von Hochrisikokonstellationen (z. B. Herzinfarkt, Folgemorbidität, Laborindikatoren etc.) im hausärztlichen Bereich
- Feststellung hausärztlicher Diagnose- und Therapien
- Ermittlung der häufigsten primärärztlichen Diagnose- und Therapiestrategien
- Identifikation von Indikatoren der Unter-, Über- und Fehlversorgung

II. Längsschnittstudie:

- Veränderungen der Laborwerte und diagnostischen Beurteilungen der Primärärzte in Abhängigkeit von initialem Diagnose- und Therapiestatus, ausgewählten Interventions- und Versorgungsmerkmalen
- Vergleich von Risikoindeces (z. B. PROCAM, Framingham, ESC-Score etc.)
- Bestimmung von Häufigkeit und Zeitpunkt kritischer Outcomes im Verlauf, z. B. Infarkt, Folgemorbidität, Hospitalisierung, kritische medizinische Interventionen im hausärztlichen Bereich

Design

DETECT ist als mehrstufige Studie konzipiert (siehe Abbildung 1).

Im ersten Schritt, der Vorstudie, wurde im Frühjahr 2003 eine Zufallsauswahl von Ärzten des primärärztlichen Sektors (Allgemeinärzte, Praktische Ärzte und Internisten) angeschrieben und um Teilnahme gebeten. Zunächst erklärten N = 3.795 Ärzte ihre Teilnahmebereitschaft und füllten einen Fragebogen zur Beschreibung und Evaluation der Arzt-, Praxis- und Versorgungscharakteristika aus. Ferner dokumentierten die Ärzte, wie sie Patienten mit KHK, Hypertonie, Diabetes und anderen Hochrisikokonstellationen diagnostizieren und behandeln.

Im Hauptteil der Studie, einer deskriptiv-epidemiologischen Querschnittsstudie, am 16. und 18. September 2003 wurden 55.518 Patienten, die an einem dieser Tage die teilnehmenden Praxen aufsuchten, konsekutiv und unselektiert erfasst. Die Patientendaten zu Diagnosen, zum Therapieschema sowie zur Einschätzung und Beurteilung von therapeutischen Zielwerten wurden von den behandelnden Ärzten erhoben. Gleichzeitig wurden von den Patienten ihre soziodemographischen und sozioökonomischen Daten, ihre Beschwerden und Krankheitsgeschichte aufgenommen. Die Patienten wurden durch Poster und Flugblätter über die freiwillige Teilnahme an der Studie informiert. Alle Patienten unterzeichneten eine Aufklärungs- und Einwilligungserklärung und durchliefen ein standardisiertes Untersuchungsprogramm, das neben einem sechsseitigen Selbstbeurteilungsfragebogen, ein strukturiertes klinisch-ärztliches Interview sowie eine Arztuntersuchung (anthropometrische Maße, Blutdruck, ggf. Labor) einschloss; darüber hinaus wurden aus der Akte ausgewählte Laborwerte ermittelt. Eine Zufallsstichprobe von N = 851 Hauptstudien-Ärzten wurde ferner darum gebeten, zusätzlich bei bis zu zehn Patienten fünf Röhrchen Blut abzunehmen (8 ml Li-Heparin; 8,5 ml Serum; 6 ml EDTA-Plasma/4 ml EDTA-Plasma; 4 ml Na-Fluorid).

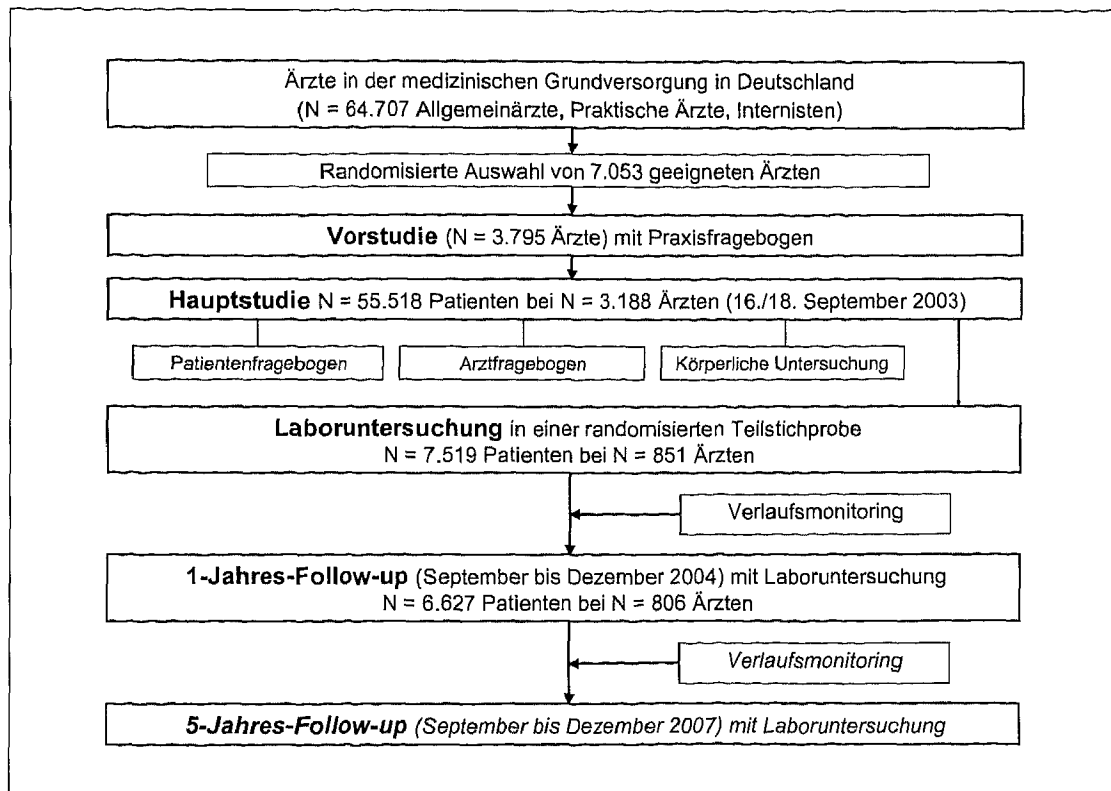


Abbildung 1

Design der DETECT-Studie

Den dritten Teil stellte eine prospektive Längsschnittstudie der Patienten mit Laboruntersuchung dar. Die Folgeuntersuchung nach einem Jahr erfolgte identisch zum Hauptteil der Studie einschließlich des Laborscreeningprogramms. Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten wurden alle Studienärzte der Patienten aus der Laborstichprobe in Dreimonatsabständen gebeten, gravierende gesundheitliche Ereignisse (Tod, Krankenhausaufenthalt etc.) oder andere Statusveränderungen ihrer Patienten dem Studienzentrum mitzuteilen. Mit diesen Maßnahmen konnten die Ausfälle bis zum 12-Monats-Follow-up gering gehalten werden. Zugleich konnten auf diese Weise zeitnah kritische Outcomes verlässlicher und vollständiger dokumentiert werden. Zwölf Monate nach der Hauptstudie konnten von den ursprünglich 7.519 teilnehmenden Patienten der Laborkohorte $N = 6.627$ (93,1%) wieder erreicht werden.

Aktuell findet in jährlichem Abstand ein Monitoring der Patienten der Laborkohorte bezüglich kardiovaskulärer und anderer Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse statt. Im Jahr 2007 – also ca. fünf Jahre nach der Basisuntersuchung – ist eine umfassende abschließende Nachuntersuchung der Laborpatienten analog zur Hauptuntersuchung (Patientenbogen, Arztassessment, Laborscreening) geplant.

Auswahl der Arztpraxen

Die Rekrutierung der teilnehmenden Praxen erfolgte auf Basis einer bundesweiten Auswahl von Ärzten mit Aufgaben in der medizinischen Grundversorgung (Allgemeinmediziner, Praktische Ärzte und Internisten). Die Auswahl basierte auf 1.060 regionalen Bezirken (nach Angaben des Instituts für Medizinische Statistik, Frankfurt am Main),

zusammengefasst in 128 geographische Regionen, für die Adressen der Ärzte zur Verfügung standen. Aus dieser bundesweiten Datenbank wurden 7.053 Mediziner zufällig ausgewählt.

Insgesamt waren 468 Studienmonitore für die Rekrutierung und Unterweisung der Ärzte verantwortlich. Unterstützt durch ein Informationspaket instruierten die Monitore die Teilnehmer über Ablauf und Ziele der Studie. Jeder Monitor sollte bis zu acht Ärzte in die Studie aufnehmen. Dokumentiert wurden neben der Bereitschaft zur Teilnahme auch die Gründe für eine Nichtteilnahme. Alle Ärzte erklärten schriftlich ihre Teilnahme an der Studie und erhielten als Aufwandsentschädigung für jeden dokumentierten Patientenbogen 6 Euro sowie zusätzlich 5 Euro für die zusätzlichen Laboruntersuchungen.

Während des zweiten Studienteils wurden die Ärzte angewiesen, alle Patienten, die am Vormittag des 16. oder 18. Septembers 2003 ihre Praxis aufsuchten, in die Studie aufzunehmen und die Untersuchungen entsprechend dem Studienprotokoll durchzuführen. Das Studienprotokoll verlangte den Einschluss aller freiwilligen Teilnehmer ohne systematische Auswahl von Patienten mit Ausnahme der folgenden Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahren
- akute Erkrankungen, die eine Teilnahme aus ethischen Gründen verbieten
- Demenz oder andere kognitive Einschränkungen
- visuellen Einschränkungen oder Nichtbeherrschung der deutschen Sprache, was das Ausfüllen des Patientenfragebogens unmöglich macht

Um einen typischen Eindruck aus der täglichen Praxis zu erhalten und Selektionseffekte zu vermeiden, wurden die Ärzte angewiesen, weder ihre gewohnten Behandlungsmethoden zu ändern noch Patienten gezielt für den Studientag einzubestellen.

Teilnahme der Ärzte

Von den ursprünglich in Frage kommenden 7.053 Ärzten konnten 3.795 erfolgreich für die Vorstudie rekrutiert werden. Sie erfüllten die Einschlusskriterien, erklärten schriftlich ihre Teilnahme, füllten den Praxiserhebungsbogen aus und waren bereit, am Labor- und *Follow-up-Programm* teilzunehmen. Als Hauptgründe für die Nichtteilnahme wurden angegeben: das Studienprotokoll sei zu umfangreich, kein Interesse, generell keine Teilnahme an klinischen Studien, unzureichende finanzielle Entschädigung und andere Gründe, wie ethische Bedenken, Zeitmangel oder Urlaub im angegebenen Zeitraum. Bis zum Beginn der Hauptstudie haben 607 Ärzte ihr Einverständnis zurückgezogen oder konnten nicht mehr erreicht werden, so dass am zweiten Studienteil insgesamt 3.188 Ärzte teilnahmen.

Aus den Teilnehmern der Hauptstudie wurde eine randomisierte Stichprobe von 1.000 Ärzten für die zusätzlichen Laboruntersuchungen und das *Follow-up-Programm* ausgewählt. Die Teilnahme an diesem dritten Studienteil umfasste bei bis zu zehn zufällig ausgewählten Patienten eine Blutabnahme zur Bestimmung verschiedener Laborparameter und den Einschluss dieser Patienten in die Folgeuntersuchung nach zwölf Monaten. Insgesamt konnten Patienten von 851 Ärzten für den dritten Studienteil rekrutiert werden.

Auswahl und Teilnahme der Patienten

Im vorgegebenen Studienzeitraum (zwei Halbtage am 16. und 18. September 2003) besuchten insgesamt 89.742 Patienten die 3.188 teilnehmenden Arztpraxen. Dies entspricht im Mittel einer Anzahl von 28 Patienten pro Arzt. Ein kleiner Teil der Patienten erfüllte die Ausschlusskriterien und konnte daher nicht berücksichtigt werden. Etwa ein Drittel der Patienten konnte auf Grund von Zeitmangel nicht entsprechend dem Studienprotokoll untersucht bzw. befragt werden. Daher wurden durchschnittlich nur 18 Patienten pro Arzt in die Studie eingeschlos-

sen. Die Ausfüllung des Selbstbeurteilungsfragebogens nahm pro Patient mindestens fünf Minuten in Anspruch. Danach folgte das klinische Assessment durch den behandelnden Arzt, was weitere 15 bis 20 Minuten dauerte. Zur Auswertung standen letztlich vollständige Daten von 55.518 Patienten zur Verfügung. Die Blutabnahme und Bestimmung der Laborparameter erfolgte bei 7.519 Patienten.

Laboruntersuchungen

Jede entnommene Blutprobe wurde durch Kurier innerhalb von 24 Stunden ins Zentrallabor der Medizinischen Universität Graz (Österreich) transportiert. Das Spektrum der Laboruntersuchungen [2] umfasste Parameter aus der Klinischen Chemie, der Hämatologie, sowie dem Lipid- und Glukosestoffwechsel.

Klinische Chemie:

Kreatinkinase (CK)/(CK-MB)
Aspartat-Amino-Transferase (ASAT/GOT)
Alanine-Amino-Transferase (ALAT/GPT)
Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
Alkalische Phosphatase (AP)
Bilirubin
Kreatinin
Harnstoff
Harnsäure
Albumin
High-sensitive C-reaktives Protein (hsCRP)
Troponin
Homocystein

Hämatologie:

Erythrozyten
Hämoglobin
Hämatokrit
Leukozyten
Thrombozyten

Lipidstoffwechsel:

Cholesterin
Triglyzeride
VLDL-Cholesterin
LDL-Cholesterin
HDL-Cholesterin
Lipoprotein (a)

Glukosestoffwechsel:

Glukose
HbA1c

Den Ärzten wurde innerhalb von zwei Wochen ein detaillierter Laborbericht übermittelt.

Alle eingesetzten Materialien sowie weitere Informationen zur Studie sind unter <http://www.detect-studie.abrufbar>.

DETECT ist eine epidemiologische Studie des Instituts für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Technischen Universität Dresden in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München, den Universitätskliniken Frankfurt a. M., Magdeburg, Graz und Hamburg-Eppendorf. Die Studie wurde durch einen *unrestricted educational grant* der Pfizer GmbH, Karlsruhe, ermöglicht. Studienleitung: Prof. Dr. H.-U. Wittchen; Mitarbeiter: Dr. H. Glaesmer, E. Katze, Dipl.-Math. J. Klotsche, Dipl.-Psych. L. Pieper, Dipl.-Psych. A. Bayer, Dipl.-Psych. A. Neumann; Steering Board: Prof. Dr. H. Lehnert (Magdeburg), Prof. Dr. G. Stalla (München), Prof. Dr. M. A. Zeiher (Frankfurt a. M.); Advisory Board: Prof. Dr. W. März (Graz), Prof. Dr. S. Silber (München), Prof. Dr. Dr. U. Koch (Hamburg), PD Dr. D. Pittrow (München/Dresden).

Anmerkungen

1. Pieper, L, Wittchen, H-U, Glaesmer, ., et al. Kardiovaskuläre Hochrisikokonstellationen in der primärärztlichen Versorgung; DETECT Studie 2003 (submitted).

2. Analysemethoden und Interassay-Koeffizienten in: Wittchen H-U, Glaesmer H, März W, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates – the DETECT program. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 619–629.