

Evidenz und Versorgungsrealität von kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

– Eine Versorgungsanalyse auf der Basis von Sekundärdaten –



Frankfurt am Main, im Jahr 2009

vom Fachbereich 14 - Biochemie, Chemie und Pharmazie der

Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Dieter Steinhilber

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Theo Dingermann
Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske (Universität Bremen)

Datum der Disputation: 15. Februar 2010

Bildnachweis Titelseite:

Insulin Hexamer: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human-insulin-hexamer-3D-ribbons.png>
(letzter Zugriff: 11.06.2009)

Non semper ea sunt, quae videntur.

(Phädrus, fabulae 4, 2, 5)

Danksagung

Diese Dissertation sowie die hiermit in Verbindung stehenden Publikationen wären ohne die Anregungen und Unterstützung durch viele Kollegen, Freunde und Organisationen nicht möglich gewesen. Ihnen möchte ich an dieser Stelle danken.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. rer. nat Gerd Glaeske und Prof. Dr. rer. nat. Theo Dingermann, die diese Arbeit in vielerlei Hinsicht erst ermöglichten. Überaus dankbar bin ich Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die es mir ermöglichte weitere Einblicke in die Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung zu nehmen. Für das Korrekturlesen der kompletten Arbeit, die zahlreichen Hinweise und konstruktiven Diskussionen sowie die zahlreichen Mittagspausen danke ich im besonderen Dr. P.H. Falk Hoffmann. Herzlicher Dank gilt auch dem gesamten Arbeitskreis in Bremen sowie den Projektbeteiligten Krankenkassen, allen voran der GEK, die mir durch den Zugriff auf ihre Daten erst viele Analysen ermöglichten.

Ein ganz herzlicher Dank gilt auch meinen Eltern, meiner Schwester und Ihrem Mann sowie meinen Freunden, die alle auf Ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	1
Zusammenfassung	2
1 Einleitung.....	4
2 Diabetes mellitus	9
2.1 DEFINITION UND KLASSIFIKATION.....	9
2.2 PATHOPHYSIOLOGIE	10
2.3 BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN	11
2.4 EPIDEMIOLOGIE.....	12
2.5 THERAPIE DES TYP-2 DIABETES MELLITUS IN DEUTSCHLAND	15
2.6 KOSTEN DES TYP-2 DIABETES MELLITUS.....	17
2.7 VERSORGUNGSSITUATION VON PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS.....	20
2.7.1 Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland.....	21
2.7.2 Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit Antidiabetika	25
3 Insulin und kurzwirksame Insulinanaloga.....	28
3.1 INSULIN	29
3.1.1 Entdeckung des Insulins	29
3.1.2 Molekularer Aufbau von Insulin.....	30
3.1.3 Biosynthese des Insulins	31
3.1.4 Signalübertragung auf Effektorzellen	32
3.1.5 Wirkung von Insulin	33
3.1.6 Regulation des Blutglukosespiegels.....	34
3.1.7 Entwicklung von tierischem Insulin über Humaninsulin hin zu Analoginsulinen .	35
3.2 KURZWIRKSAME INSULINANALOGA	40
3.2.1 Insulin lispro	44
3.2.2 Insulin aspart	45
3.2.3 Insulin glulisin	46
3.3 MARKTANALYSE.....	47
3.3.1 Vergleich GKV vs. PKV	50
3.3.2 Produkt-Lebenszyklus und Marktdurchdringung	53
3.3.3 Finanzielle Aufwendungen.....	58
3.3.4 Nutzenbewertungen und deren Konsequenzen.....	60
3.3.4.1 Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.....	62

3.3.4.2 Änderung der Arzneimittel-Richtlinie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss	64
3.3.4.3 Auswirkungen des G-BA Beschlusses.....	65
4 Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga anhand von publizierter Literatur ...	69
4.1 EVIDENCE BASED MEDICINE / EVIDENCE BASED HEALTHCARE IM KONTEXT DER GKV	70
4.1.1 Externe Validität und Einzel- vs. Gruppennutzen	73
4.1.2 Die Nutzendefinition.....	76
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	79
4.2 ANFORDERUNGEN AN ASSESSMENT UND APPRAISAL	91
4.2.1 Evidenzrecherche	91
4.2.2 Evidenzbewertung.....	93
4.2.3 „Best available evidence“	94
4.2.3.1 Evidenzstufen.....	94
4.2.3.2 Studientypen	98
4.2.3.3 Übersichtsarbeiten (Reviews).....	99
4.2.3.4 Randomised controlled trial (RCT)	103
4.2.3.5 „Best available evidence“	107
4.3 NUTZENBEWERTUNG VON KURZWIRKSAMEN INSULINEN AUF BASIS DER PUBLIZIERTEN LITERATUR	110
4.3.1 Forschungsfrage	110
4.3.2 Methodik	110
4.3.3 Evidenzrecherche	112
4.3.4 Selektion und Bewertung der aufgefundenen Evidenz	116
4.3.4.1 Davey et al., 1997.....	118
4.3.4.2 Siebenhofer et al., 2006.....	128
4.4 ZWISCHENFAZIT	140
4.4.1 Metaanalysen im Vergleich zum IQWiG-Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus.....	142
4.4.2 EbM im Kontext der GKV	145
4.4.3 Zusammenfassung	149
5 Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga anhand von Leitlinien.....	151
5.1 LEITLINIEN	152
5.1.1 Definition	156
5.1.2 Ziele und Aufgaben.....	158
5.1.3 Leitlinienentwicklung und –implementierung	159
5.2 QUALITÄTSMBEWERTUNG VON LEITLINIEN	160

5.2.1	Leitlinien-Clearingbericht Diabetes mellitus Typ-2.....	162
5.2.2	„Critical appraisal“ von Leitlinien.....	163
5.3	NUTZENBEWERTUNG VON KURZWIRKSAMEN INSULINEN AUF DER BASIS VON LEITLINIEN.....	165
5.3.1	Forschungsfrage.....	166
5.3.2	Methodik.....	166
5.3.2.1	Einschlusskriterien.....	166
5.3.2.2	Ausschlusskriterien.....	167
5.3.2.3	Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien.....	167
5.3.3	Qualitätsbewertung.....	168
5.3.3.1	Bewertung der methodischen Qualität und der inhaltlichen Empfehlungen von Leitlinien.....	168
5.3.3.2	Bewertung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Primärliteratur.....	169
5.3.4	Evidenzrecherche.....	170
5.3.5	Selektion der aufgefundenen Evidenz.....	171
5.3.6	Ergebnisse.....	172
5.3.7	Diskussion.....	182
6	Versorgungssituation von inzidenten Nutzern (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins.....	187
6.1	HINTERGRUND.....	188
6.2	METHODIK UND DATENGRUNDLAGE.....	188
6.2.1	Methodik.....	188
6.2.2	Klassifikationssysteme.....	194
6.2.2.1	Arzneimittel-Klassifikation (ATC-/DDD-Systematik).....	194
6.2.2.2	ICD-10.....	195
6.2.3	Statistische Auswertung.....	197
6.2.4	Routinedaten der Gmünder ErsatzKasse (GEK).....	198
6.2.4.1	Stammdaten.....	199
6.2.4.2	Arzneimitteldaten.....	201
6.2.4.3	Ambulante Daten.....	203
6.2.4.4	Stationäre Daten.....	205
6.2.4.5	B-Datensätze der DMP.....	206
6.2.4.6	Heil- und Hilfsmittel.....	210
6.2.5	Definition der Analysenpopulation.....	211
6.3	BASELINE CHARAKTERISTIKA (ARZNEIMITTEL- UND STAT.-DATEN).....	219
6.4	WEITERE BASELINE CHARAKTERISTIKA (AMBULANTE-, DMP- UND HILFSMITTELDATEN).....	225
6.5	BEHANDLUNGSVERLAUF VOR DER ERSTVERORDNUNG.....	231

6.6	ERSTVERORDNUNGEN AUF ARZTEBENE	234
6.7	AUSWIRKUNGEN DES G-BA BESCHLUSSES AUF DIE VERSORGUNGSSITUATION	237
6.7.1	Untersuchungskollektiv	237
6.7.2	Auswirkungen auf die Versorgungssituation	241
6.8	DISKUSSION.....	248
6.8.1	Interne Validität	248
6.8.2	Externe Validität	248
6.8.3	GKV vs. PKV	252
6.8.4	Nutzenbewertung und deren Konsequenz	253
6.8.5	Metaanalysen, Leitlinien und HTAs im deutschen Versorgungskontext.....	260
6.8.6	„Best available evidence“	264
7	DISKUSSION UND FAZIT	266
7.1	IN DEUTSCHLAND MUSS DIE VERSORGENGSFORSCHUNG AUSGEBAUT	267
7.2	VERFÜGBARE DATEN MÜSSEN STÄRKER MITEINANDER VERKNÜPFT	271
7.3	DIE OUTCOME-FORSCHUNG MUSS GESTÄRKT UND GANGBARE WEGE	273
7.4	DER MARKTZUGANG MUSS UND WIRD SICH IN DEUTSCHLAND IN DEN	278
8	Anhang.....	288
8.1	LITERATURVERZEICHNIS	288
8.2	ANHANG A: ST.-VINCENT-DEKLARATION	319
8.3	ANHANG B: LITERATURSTELLEN IN LEITLINIEN ZU KURZWIRKSAMEN	322
8.4	ANHANG C: LITERATURSTELLEN IN METAANALYSEN, HTAs UND	323
8.5	ANHANG D: LEBENS LAUF: MATTHIAS S. PFANNKUCHE	328

Glossar

95%-KI	95% Konfidenzintervall	HI	Humaninsulin
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	HR	Hazard Ratio
AAP	American Academy of Pediatrics	K(B)V	Kassenärztliche (Bundes-) Vereinigung
ADA	American Diabetes Association	KHK	Koronare Herzkrankheit
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin	KWI	kurzwirkendes Insulin
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation	ICD-10	International Classification of Diseases
AHRQ	Agency for Health Care Research and Quality (ehemals AHCPR)	ICT	Intensivierte Insulintherapie (intensified conventional therapy)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	IDF	International Diabetes Federation
AI	Analoginsulin	IE	Internationale Einheit
AMG	Arzneimittelgesetz	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
AMR	Arzneimittel-Richtlinie	HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin A1C
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse	HTA	Health Technology Assessment
ARR	Absolute Risikoreduktion	MeSH	Medical Subject Heading
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code	MHS	Michigan Health System
ATP	Adenosin Triphosphat	MW	Mittelwert
AVP	Apothekenverkaufspreis	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
AVR	Arzneiverordnungs-Report	NNH	Number needed to harm
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	NNT	Number needed to treat
BÄK	Bundesärztekammer	NVL	Nationale Versorgungs-Leitlinie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	NZGG	New Zealand Guidelines Group
BMG	Bundesministerium für Gesundheit	OAD	Orale(s) Antidiabetika(um)
BMI	Body Maß Index	OR	Odds Ratio
BOT	Basalunterstützte orale Therapie	PBAC	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
CDA	Canadian Diabetes Association	PEI	Paul Ehrlich Institut

CT	Konventionelle Insulintherapie (conventional therapy)	PICO	Patient, Intervention, Controll, Outcome – ein Tool des CEbM zur Formulierung von klinischen Fragen
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	PKV	Private Krankenversicherung
DDB	Deutscher Diabetiker Bund	PZN	Pharmazentralnummer
DDD	Defined daily dose	RCT	Randomised Controlled Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft	RSA-ÄndV	Risikostrukturausgleich-Änderungsverordnung
DDU	Deutsche Diabetes Union	SD	Standardabweichung (standard deviation)
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung	SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
DMP	Disease Management Programm(e)	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	SIT	Supplementäre Insulintherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure	SMBG	Blutzucker Selbstmessung (self monitoring blood glucose)
DPM	Der pharmazeutische Markt	SVR	Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen
EbM	Evidence based Medicine	T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
EbHC	Evidence based Healthcare	T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
FDA	U.S. Food and Drug Administration	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	UN	United Nations
GEK	Gmünder ErsatzKasse	WHO	World Health Organisation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz	ZeS	Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz		

Abstract

Hintergrund

Sowohl innerhalb der primären (Klinische Studien) und sekundären (Metaanalysen, HTAs, Leitlinien) klinischen Evidenz, als auch im Vergleich zu Studien zur Pharmakokinetik und –dynamik herrscht bzgl. des Zusatznutzens von kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eine Diskrepanz, die weiterer Analysen im deutschen Versorgungskontext bedarf.

Methodik und Daten

Es wurde ein systematischer Review zu Metaanalysen wie auch zu Leitlinien durchgeführt. In einem zweiten Schritt, wurde die Versorgungsrealität, abgebildet über Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung Gmünder ErsatzKasse, untersucht und abschließend mit den Angaben aus der publizierten klinischen Evidenz abgeglichen.

Ergebnisse

Im Vergleich der verschiedenen Datensätze zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen Studienpatienten auf der einen und Patienten im deutschen Versorgungskontext auf der anderen Seite. Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit die nicht ausreichende Evidenzbasis für einen Zusatznutzen der Analoga erneut bestätigen und weiteren Forschungsbedarf aufzeigen.

Fazit

Die kurzwirksamen Insulinanaloga sind nur ein Beispiel für Arzneistoffe (-klassen), bei denen Fragen zur Kosten-Nutzen-Relation aufgrund hoher Tagestherapiekosten und eines gleichzeitig beschränkten Budgets der GKV relevant sind. Die Zukunft unseres Gesundheitssystems wird mit davon abhängen, wie das Verfahren der Kosten-Nutzen-Bewertung konkret in Deutschland umgesetzt wird bzw. wie der Marktzugang geregelt werden soll. Eine Grundbedingung ist hierbei, dass die Versorgungs- wie auch die Outcomeforschung in Deutschland ausgebaut, der Umgang mit fehlenden Daten umfassend diskutiert wird und die verfügbaren Daten stärker miteinander verknüpft werden.

Zusammenfassung

Hintergrund

In den letzten Jahren ist der Diabetes mellitus zunehmend in den Fokus des weltweiten Interesses gerückt. Zahlreiche Arbeiten konnten eindrucksvoll aufzeigen, dass der Diabetes mellitus mit einer erhöhten Morbidität, einer verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung sowie mit enormen Kosten für den einzelnen sowie die Gesellschaft verbunden ist. Um dieser „Lawine“ entgegenzutreten, sind in den letzten Jahren zahlreiche Anstrengungen unternommen worden. Eine war die Einführung zahlreicher neuer Wirkstoffe und Wirkstoffklassen, wie beispielsweise der kurzwirksamen Insulinanaloga. Aus pathophysiologischer Sicht bieten die Insulinanaloga gegenüber dem entsprechenden kurzwirksamen Humaninsulin zahlreiche Vorteile. Seit Einführung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas steht aber auch die Frage im Raum, ob und in wie weit die erheblichen Mehrkosten, die eine Therapie mit Insulinanaloga im Vergleich zu kurz wirksamem Humaninsulin verursachen, durch einen Zusatznutzen gerechtfertigt sind. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2006 sowie eine Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2005 bescheinigten den kurzwirksamen Insulinanaloga nur einen geringen bzw. keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Humaninsulin. Werden neben dem IQWiG-Bericht weitere Quellen herangezogen, die Aussagen zum Nutzen von Medikamenten machen, wie beispielsweise Leitlinien, finden sich zum Teil widersprüchliche Aussagen, obwohl alle zuvor genannten Publikationen für sich in Anspruch nehmen, die Grundlagen der Evidence based Medicine zu berücksichtigen. Sowohl innerhalb der primären (Klinische Studien) und sekundären (Metaanalysen, HTAs, Leitlinien) klinischen Evidenz, als auch im Vergleich zu Studien zur Pharmakokinetik und –dynamik herrscht eine Diskrepanz, die weiterer Analysen im deutschen Versorgungskontext bedarf.

Methodik und Daten

Es wurde ein systematischer Review zu Metaanalysen über den Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga vs. kurzwirksamem Humaninsulin wie auch zu Leitlinien hinsichtlich Empfehlungen zur Anwendung von kurzwirksamen Humaninsulin bzw. Insulinanaloga in der

Behandlung von Typ-2-Diabetikern durchgeführt. Die identifizierten Publikationen wurden nach internationalen Kriterien und mit Methoden der EbM bewertet. In einem zweiten Schritt, wurde die Versorgungsrealität, abgebildet über Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung Gmünder ErsatzKasse, untersucht. Hierfür wurden sowohl die Stammdaten, Arzneimitteldaten, Stationäre- und ambulante Daten sowie Daten aus den Disease Management Programmen verwendet. Die Identifikation von Typ-2-Diabetikern die erstmals ein kurzwirkendes Insulin nutzten, erfolgte über ein mehrstufiges Prinzip, welches eine Erweiterung der „internen Diagnosevalidierung“ nach Ferber und Kollegen darstellt. In einem abschließenden dritten Schritt werden die Ergebnisse aus dem deutschen Versorgungskontext mit den Angaben aus der publizierten klinischen Evidenz abgeglichen.

Ergebnisse

Neben dem Abschlussbericht des IQWiG konnten über die systematische Evidenzrecherche zwei weitere systematische Reviews inklusiver Metaanalyse sowie 16 Leitlinien identifiziert und in die Untersuchungen eingeschlossen werden. Im Vergleich der verschiedenen Datensätze zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen Studienpatienten auf der einen und Patienten im deutschen Versorgungskontext auf der anderen Seite. Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit die nicht ausreichende Evidenzbasis für einen Zusatznutzen der Analoga erneut bestätigen und weiteren Forschungsbedarf aufzeigen.

Fazit

Die kurzwirksamen Insulinanaloga sind nur ein Beispiel für Arzneistoffe (-klassen), bei denen Fragen zur Kosten-Nutzen-Relation aufgrund hoher Tagestherapiekosten und eines gleichzeitig beschränkten Budgets der GKV relevant sind. Die Zukunft unseres Gesundheitssystems wird mit davon abhängen, wie das Verfahren der Kosten-Nutzen-Bewertung konkret in Deutschland umgesetzt wird bzw. wie der Marktzugang geregelt werden soll. Eine Grundbedingung ist hierbei, dass die Versorgungs- wie auch die Outcomeforschung in Deutschland ausgebaut, der Umgang mit fehlenden Daten umfassend diskutiert wird und die verfügbaren Daten stärker miteinander verknüpft werden.

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ-2 ist eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörungen charakterisiert ist. Die Diagnose erfolgt üblicherweise ab dem 40. Lebensjahr kann jedoch auch schon zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen. Der Diabetes mellitus Typ-2 kann für lange Jahre unentdeckt bleiben, so dass in vielen Fällen bereits zum Diagnosezeitpunkt Folgekomplikationen vorliegen. Weltweit werden dem Typ-2-Diabetes 85-95% aller Diabetes-Fälle zugeschrieben (IDF, 2006; Häussler et al., 2006).

In den letzten Jahren ist der Diabetes mellitus zunehmend in den Fokus des weltweiten Interesses gerückt. Zahlreiche Arbeiten konnten eindrucksvoll aufzeigen, dass der Diabetes mellitus mit einer erhöhten Morbidität, einer verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung sowie mit enormen Kosten für den einzelnen sowie die Gesellschaft verbunden ist (IDF, 2006; Häusler et al., 2006). Da gleichzeitig für die nächsten Jahre eine weltweit steigende Prävalenz, die zum Teil als epidemisch bezeichnet wird, zu erwarten ist, wird der Diabetes mellitus als eines der ernsthaftesten Gesundheitsprobleme des 21. Jahrhunderts bezeichnet (DDU, 2008; IDF, 2006; UN, 2006; Wild et al., 2004). Für Deutschland wird die Prävalenz des Diabetes mellitus mit ca. 8% angegeben, was in etwa 6,5 Millionen Frauen und Männern entspricht (IDF, 2006; DDU, 2008). Bis zum Jahr 2010 gehen Schätzungen von einem Anstieg auf 10 Millionen Bundesbürger aus, was zu einem Kostenanstieg im System der Gesetzlichen Krankenversicherung von ca. 25 Mrd. Euro auf über 40 Mrd. Euro führen würde (DDU, 2007). Um dieser „Lawine“ entgegenzutreten, sind in den letzten Jahren zahlreiche Anstrengungen unternommen worden. Auf politischer Ebene wurde u.a. von den Vereinten Nationen eine Resolution verabschiedet, welche die weltweite Bedrohung durch die Diabetes-Epidemie anerkennt und zu geeigneten Gegenmaßnahmen aufruft (UN, 2006). In Deutschland wurden im Jahr 2003, vor allem aufgrund der Arbeiten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR), die Disease Management Programme (DMP) eingeführt, um die Versorgung chronisch Kranker sicherer, transparenter und qualitativ besser zu gestalten (Schaich-Walch, 2003; SVR,

2001). Zusammen mit dem DMP Brustkrebs war das Modul Diabetes mellitus Typ-2, das erste dieser Art, welches in Deutschland eingeführt wurde (Pfannkuche, 2007). Durch die Gründung des Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus im Jahr 2004 wurde zusätzlich der Versuch unternommen, die Anstrengungen und Maßnahmen in Deutschland hinsichtlich der Prävention, Früherkennung, Versorgung und Prävention von Folgekomplikationen zu koordinieren, zu vernetzen sowie transparenter und effektiver zu gestalten (DDU, 2007; 2008). Von Pharmazeutischen Herstellern wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Wirkstoffe und Wirkstoffklassen, wie beispielsweise die Glitazone, Glinide, Glitpine, Inkretinmimetika oder die kurz- und langwirkenden Insulinanaloga, entwickelt, zugelassen und erfolgreich in die Therapie eingeführt. Sowohl von ärztlicher Seite als auch, oder vor allem, durch Pharmazeutische Unternehmen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien zum Diabetes mellitus durchgeführt, die sich vielen verschiedenen Bereichen der Therapie widmeten. Beispielsweise stehen für Typ-2-Diabetiker, die eine Insulintherapie benötigen, in der heutigen Zeit verschiedene Therapieregime, wie die Supplementäre Insulintherapie (SIT), die Basalunterstützte Orale Therapie (BOT), die Konventionelle Therapie (CT), die Intensivierte Konventionelle Therapie (ICT) sowie in seltenen Fällen auch eine Pumpentherapie (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) zur Verfügung (Bottermann, 2006). Zwei der wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre waren hierbei zum einen, dass eine intensivierete Diabetes-Therapie gegenüber einer konventionellen Therapie das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen senken kann (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a), und zum anderen, dass für die Senkung der bei Typ-2-Diabetikern deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität i.d.R. eine multifaktorielle Therapie vonnöten ist, die neben der Behandlung des Diabetes mellitus auch die optimale Therapie der häufig mit dem Diabetes mellitus assoziierten arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und Hyperkoagulopathie umfasst (Gaede et al., 1999; 2003; 2008; Matthaei et al.; 2008; Wittchen et al., 2003). Während die letztgenannte Erkenntnis noch nicht flächendeckend in der Versorgung angekommen ist (Icks et al., 2006; Pfannkuche, 2007; Uebel et al., 2004), wird die erstgenannte zunehmend in der Praxis um- bzw. eingesetzt (Schwabe & Paffrath, 1998-2008). Die verordneten Tagesdosen von Insulinen, und innerhalb dieser vor allem von kurzwirksamen

Insulinen, sind in den letzten Jahren stetig angestiegen. Ein besonders dynamisches Wachstum konnten vor allem die im Jahr 1996 erstmalig in die Therapie eingeführten kurzwirksamen Insulinanaloga verzeichnen (Pfannkuche & Schick Tanz, 2006; Schwabe & Paffrath, 1998-2008). Aktuell sind drei kurzwirksame Insulinanaloga von der EMEA zugelassen: Insulin lispro (Humalog®, Liprolog®), Insulin aspart (NovoRapid®) und Insulin glulisin (Apidra®). Sie werden gentechnisch durch Modifikationen der Aminosäuresequenz des Humaninsulins hergestellt (Dingermann, 1999). Aus pathophysiologischer Sicht bieten die Insulinanaloga gegenüber dem entsprechenden kurzwirksamen Humaninsulin zahlreiche Vorteile. Durch eine geringere Tendenz zur Selbstassoziation erfolgt nach einer subkutanen Injektion eine deutlich schnellere Resorption, die in der Folge zu einem größeren Wirkmaximum, einem schnelleren Wirkeintritt und einer kürzeren Wirkdauer führt. Die kurzwirksamen Insulinanaloga versprechen eine Therapie, die sich eher an der physiologischen Insulinsekretion orientiert als eine mit entsprechenden Humaninsulinen. Der für Humaninsulin notwendige Spritz-Ess-Abstand entfällt, die postprandialen Blutzuckerspiegel sind niedriger, die Stoffwechseleinstellung kann besser kontrolliert werden, Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien entfallen, die Rate von Hypoglykämien kann reduziert werden, und für den Patienten wird ein höheres Maß an Lebensqualität durch eine größere Flexibilität beschrieben (Bethel & Feinglos, 2002; Bolli et al., 1999; Bretzel & Schatz, 2006; Daily et al., 2004; Feinglos et al., 1997; Forst, 2001; Heinemann & Heise, 2001; Hirsch, 2005; Periello et al., 2005). Seit Einführung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas steht aber auch die Frage im Raum, ob und in wie weit die erheblichen Mehrkosten, die eine Therapie mit Insulinanaloga im Vergleich zu kurz wirksamem Humaninsulin verursachen, durch einen Zusatznutzen gerechtfertigt sind (a-t, 1996; 1999; 2005; Berger & Heinemann, 1997; G-BA, 1999; Schwabe & Paffrath, 2002). Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2004 (Siebenhofer et al., 2004), der im Jahr 2006 geupdatet wurde (Siebenhofer et al., 2006) sowie die Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2005 (IQWiG, 2005) bescheinigten den kurzwirksamen Insulinanaloga nur einen geringen bzw. keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Humaninsulin, was letztendlich in einem Beschluss zur Arzneimittel-Richtlinie (AMR) des

Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Ende des Jahres 2006 mündete (G-BA, 2006a, 2006b, 2006c). In diesem wird der Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga unter den aktuellen Bedingungen und unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes (§ 12, SGB V) nur noch als gerechtfertigt angesehen, wenn der Preis der Analoga nicht über dem der entsprechenden Humaninsuline liegt bzw. wenn bestimmte Ausnahmetatbestände, wie beispielsweise eine Allergie gegen Humaninsulin, vorliegen (G-BA, 2006b). Im Vorfeld und im Nachgang der Veröffentlichung des IQWiG-Berichts bzw. des G-BA-Beschlusses, kam es in Deutschland zu vielfältigen und zum Teil sehr heftigen Reaktionen von Betroffenen, Pharmazeutischen Herstellern sowie aus Teilen der medizinischen Wissenschaften, die dem IQWiG unter anderem vorwarfen, zum einen nicht gänzlich unabhängig zu sein und sich desweiteren nicht an den „Standards“ der EbM zu orientieren (Pfannkuche & Schicktanz, 2007). Werden neben dem IQWiG-Bericht weitere Quellen herangezogen, die Aussagen zum Nutzen von Medikamenten machen, wie beispielsweise Leitlinien, finden sich zum Teil widersprüchliche Aussagen. Im Gegensatz zu den vom IQWiG bzw. dem G-BA gezogenen Schlüssen findet sich in der aktuellen Leitlinie der Internationalen Diabetes Federation (IDF) (IDF, 2005), wie auch anderen Leitlinien (z.B. Harris et al., 2003; Rodbard et al., 2007; Stevens et al., 2006) die Empfehlung, Insulinanaloga den Vorzug in der Therapie zu geben. Dieser Widerspruch ist verwunderlich, da alle zuvor genannten Publikationen für sich in Anspruch nehmen, die Grundlagen der EbM zu berücksichtigen. Sowohl innerhalb der primären (Klinische Studien) und sekundären (Metaanalysen, HTA-Berichte, Leitlinien) klinischen Evidenz, als auch im Vergleich zu Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik herrscht eine Diskrepanz, die weiterer Analysen im deutschen Versorgungskontext bedarf.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern und der Evidenz der kurzwirksamen Insulinanaloga sowie dem hieraus abgeleiteten bzw. abzuleitenden Nutzen bzw. der Kosten-Nutzen-Effizienz dieser im Kontext der sozialen Sicherungssysteme der Bundesrepublik Deutschland. In Kapitel zwei wird zunächst auf verschiedene Grundlagen zum Diabetes mellitus, wie z.B. die Definition, Pathophysiologie, Begleit- und Folgeerkrankungen, Epidemiologie, Therapie, auf die mit der Erkrankung

verbundenen Kosten sowie auf die Versorgungssituation eingegangen. Kapitel drei beginnt mit einer kurzen Einführung in die Arzneistoffklasse der Insuline und im Speziellen der kurzwirksamen Insulinanaloga. Nachfolgend werden die sich aus molekularbiologischen- / pathophysiologischen Überlegungen heraus abgeleiteten theoretischen Vorteile der entsprechenden Insulinanaloga besprochen, bevor eine umfassende Marktanalyse folgt. Die Methoden der EbM wie auch deren Implementierung in die sozialen Sicherungssysteme in Deutschland werden im vierten Kapitel vorgestellt. Anschließend folgt eine systematische Recherche und kritische Bewertung von Metaanalysen zum Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga vs. kurzwirksamem Humaninsulin. Im Kapitel fünf wird eine systematische Recherche nach Leitlinien vorgestellt, die in einer kritischen Analyse der in diesen zum Nutzen von kurzwirksamen Insulinanaloga bzw. Humaninsulin zitierten Literaturstellen mündet. Das Kernstück der vorliegenden Arbeit stellt Kapitel sechs dar. In diesem werden zunächst die der Sekundärdatenanalyse zugrunde liegenden Methoden sowie die genutzten Datenquellen vorgestellt und diskutiert. Es folgt eine umfassende Untersuchung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin im Kontext der deutschen sozialen Sicherungssysteme. Diese für die deutsche Versorgungssituation relevanten Daten werden im weiteren Verlauf genutzt, um neben der internen Validität verschiedener Evidenzquellen, die Aussagen zum Nutzen von kurzwirksamen Insulinanaloga tätigen, auch die externe Validität dieser überprüfen zu können. Die Arbeit endet mit Kapitel sieben, in dem die Daten zusammenhängend diskutiert und Implikationen für die Praxis der Kosten-Nutzen-Bewertung gezogen werden.

2 Diabetes mellitus

2	Diabetes mellitus.....	9
2.1	DEFINITION UND KLASSIFIKATION.....	9
2.2	PATHOPHYSIOLOGIE.....	10
2.3	BEGLEIT- UND FOLGEERKRANKUNGEN.....	11
2.4	EPIDEMIOLOGIE.....	12
2.5	THERAPIE DES TYP-2 DIABETES MELLITUS IN DEUTSCHLAND.....	15
2.6	KOSTEN DES TYP-2 DIABETES MELLITUS.....	17
2.7	VERSORGUNGSSITUATION VON PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS	20
2.7.1	Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland.....	21
2.7.2	Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit Antidiabetika	25

Der Name der Erkrankung Diabetes mellitus leitet sich von den typischen Symptomen der „Zuckerkranken“, Durst und eine sehr hohe Urinausscheidung, ab. Ein Teil des Wortes stammt aus dem Griechischen („diabainein“ ≈ hindurchfließen) der Zweite aus dem lateinischen („mellitus“ ≈ honigsüß). Das Krankheitsbild wurde vermutlich um das Jahr 1550 v. Chr. in Ägypten das erste Mal beschrieben (www.diabetesinfo.de/geschichte/index.php).

2.1 Definition und Klassifikation

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einer unzureichenden Insulinsekretion, einer unzureichenden Insulinwirksamkeit (verminderte Insulinsensitivität) oder beiden Störungen gemeinsam beruht. Das Leitsymptom der Erkrankung sind Hyperglykämien. Neben den Störungen im Glukosestoffwechsel sind auch der Protein-, Lipid- und Elektrolytstoffwechsel betroffen. Die Folgen chronischer Hyperglykämien sind Mikroangiopathien (Nephropathie und Retinopathie), Neuropathien und, bedingt durch Makroangiopathien, Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und peripheren Arterien (Matthaei et al., 2008; WHO, 2006).

Nach der WHO wird beim Diabetes mellitus unterschieden zwischen (WHO, 2006):

- Typ-1-Diabetes mellitus, bei dem eine Zerstörung der Beta-Zellen gewöhnlich zum absoluten Insulinmangel führt,
- Typ-2-Diabetes mellitus, der von vorherrschender Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu vorherrschender Insulinsekretionsstörung mit Insulinresistenz reicht,
- Gestationsdiabetes und
- anderen spezifischen Typen des Diabetes mellitus.

Die in der Vergangenheit genutzten Begriffe insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) werden nicht mehr verwendet, da sie nur therapeutisch- / klinische Maßnahmen und nicht die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen widerspiegeln (ADA, 1998). Der ehemals benutzte Begriff „Prä-Diabetes“ (synonym für beeinträchtigte Glukosetoleranz (IGT)), der einen metabolischen Status zwischen „normalem“ Glukosestoffwechsel und Diabetes darstellt, und als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes oder die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen gilt, wird seit dem Jahr 2006 durch die Bezeichnung „Intermediäre Hyperglykämie“ ersetzt, da viele Betroffene trotz „Prä-Diabetes“ keinen manifesten Diabetes entwickeln und die Betroffenen hierdurch unnötig stigmatisiert würden (WHO, 2006).

2.2 Pathophysiologie

Dem Diabetes mellitus Typ-2 liegt eine Insulinresistenz im Bereich von Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe in Verbindung mit einer gestörten Insulinsekretion zugrunde. Zu Beginn der Krankheit liegt üblicherweise ein relativer Insulinmangel vor (hohe Insulinwerte bei normaler oder erhöhter Blutzuckerkonzentration) (Matthaei et al., 2008). Bereits vor der klinischen Manifestation des Diabetes mellitus kann eine veränderte Insulinsekretion nachgewiesen werden. Typischerweise setzt die erste Phase der Insulinsekretion, die nach oraler Glukoseaufnahme ca. 10 Minuten andauert und zwischen der dritten und fünften Minute einen steilen Anstieg erfährt, verspätet oder unzureichend ein. Es kommt lediglich zu einem langsamen, lang anhaltenden

Anstieg des Insulinspiegels. In der Spätphase kann die Sekretion ganz zum Erliegen kommen (Kellerer et al., 2006). Als Ursachen für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) gelten sowohl genetische als auch exogene Faktoren. In Bezug auf die genetischen Ursachen gilt als gesichert, dass es sich beim T2DM um eine polygenetische Erkrankung handelt. Die Suche nach den genetischen Faktoren der Erkrankung dauert noch an (Kellerer et al., 2006). Als die wichtigsten exogenen Faktoren gelten Überernährung und Übergewicht (Adipositas) sowie körperliche Inaktivität (Mutschler et al., 2008).

2.3 Begleit- und Folgeerkrankungen

Begleitend zum T2DM liegen oftmals weitere Erkrankungen vor. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung treten beispielsweise Hypertonie, Hyperlipidämie und Adipositas unter Diabetikern gehäuft auf, die gemeinsam unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst werden (DDU, 2008). Der zeitliche Ablauf der Entwicklung einzelner Komponenten (inkl. des Diabetes mellitus) scheint variabel zu sein, wobei der Diabetes mellitus und die Koronare Herzkrankheit (KHK) häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt manifest werden (Hauner, 2006). Gemein ist den Begleiterkrankungen, dass sie sich gegenseitig verstärken und ungünstige Einflüsse auf das Gefäßsystem vor allem an Herz, Gehirn, den Beinen, der Niere und den Augen haben. Es sind Risikofaktoren für das Auftreten der unter Diabetikern gehäuft vorkommenden Folgeerkrankungen, wie dem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Beinamputationen, Nieren- und Augenkomplikationen (Giani et al., 2004).

Komplikationen		Rel. Risiko (95%-KI)
Myokardinfarkt	Männer	3,7 (3,5-3,9)
	Frauen	5,9 (5,5-6,4)
Tod durch Herz-Kreislauf-Krankheit	Diagnose vor d. 30. Lebensjahr	9,1 (6,6-12,2)
	Diagnose nach d. 30. Lebensjahr	2,3 (2,1-2,5)
Apoplex		2-4 (k.A.)
Erblindung		5,2 (3,8-7,1)
Terminale Niereninsuffizienz bei Männern		12,7 (10,5-15,49)
Amputation der unteren Extremitäten		22,2 (13,6-36,2)

Tabelle 1 Risikoerhöhung für ausgewählte Spätschäden und Begleiterkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern bzw. zur Bevölkerung (Icks et al., 2005)

Verschiedene epidemiologische Arbeiten haben sich in den letzten Jahren mit der Risikoerhöhung für ausgewählte Spätschäden und Begleiterkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern bzw. zur Bevölkerung beschäftigt. Eine Übersicht zu den wichtigsten Erkenntnissen gibt Tabelle 1.

Die mit dem Diabetes mellitus assoziierten Folgeerkrankungen tragen erheblich zur Verminderung der Lebensqualität und Verkürzung der Lebensdauer bei (Giani et al., 2004). Beispielsweise ist die Mortalität von Diabetikern etwa 2-27-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung bzw. ist die Lebenserwartung von Diabetikern abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose um 3-20 Jahre im Vergleich zu Nicht-Diabetikern reduziert¹ (Häussler et al., 2006).

2.4 Epidemiologie

Zur Diabetesprävalenz in Deutschland liegen einzelne Schätzungen auf der Grundlage verschiedener Datenquellen wie Primärerhebungen (Bevölkerungsbefragungen und –untersuchungen) oder aus sekundär aufbereiteten Datenquellen, wie beispielsweise Krankenkassendaten oder Patientenakten, vor. Eine mittlerweile ältere Schätzung basiert auf den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys aus dem Jahr 1998 (Thefeld, 1999) und konnte eine Diabetesprävalenz von 4,7% für Männer und 5,6% für Frauen ermitteln. Für beide Geschlechter ist mit steigendem Alter eine Zunahme in der Prävalenz feststellbar.

Eine weitere Datenquelle, die für eine Prävalenzschätzung genutzt wurde, stellt die Versichertenstichprobe der AOK / KV Hessen dar (Hauner et al., 2003, 2007). Nach Standardisierung auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der deutschen Bevölkerung konnte für den Zeitraum 1998-2001 ein Anstieg in der Prävalenz von 6,0% im Jahr 1998 auf 6,9% im Jahr 2001 ermittelt werden. Die Diabetesprävalenz stieg nach dem 40. Lebensjahr deutlich an und lag zwischen dem 40. und 69. Lebensjahr bei Männern höher als bei Frauen, wohingegen sich dieser Trend im höheren Lebensalter umkehrte (Hauner et al., 2003). Hauner und Kollegen haben ihre

¹ Die vorliegenden Daten (< 1999) weisen für die jüngeren Altersklassen (bis 40 Jahre vornehmlich Typ-1-Diabetiker) eine hohe, aber auch bis zum Alter von 70 Jahren nennenswerte Anzahl verlorener Lebensjahre auf. Es ist zu vermuten, dass sich die Lebenserwartung durch verbesserte Therapiebedingungen in den letzten Jahren erhöht hat, wobei entsprechende (aktuelle) Daten für Deutschland nicht vorliegen.

Arbeit für den Zeitraum 1998-2001 im Jahr 2007 bis auf das Jahr 2004 ausgedehnt. Sie konnten zeigen, dass auch zwischen den Jahren 2001 und 2004 ein weiterer Anstieg in der Prävalenz des Diabetes mellitus auftrat. Für das Jahr 2004 konnte eine Diabetesprävalenz von 7,9% ermittelt werden (Männer: 7,6%; Frauen: 8,1%). Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung würde dies ca. 6,5 Millionen Diabetikern entsprechen (Hauner et al., 2007; Hauner, 2008; IDF, 2006). In zwei hausarztbasierten Querschnittsstudien (HYDRA und DETECT) aus den Jahren 2001 bzw. 2003 konnte eine Diabetesprävalenz von 15,6% (Lehnert et al., 2005) bzw. 14,7% (Pittrow et al., 2006) entdeckt werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass erstens eine Punktprävalenz-Schätzung, basierend auf einem Kollektiv, welches den Hausarzt kontaktiert, für die gesamte Bundesrepublik nicht repräsentativ ist, da es sich im Nenner um ein „kränkeres“ Kollektiv mit häufig komplexen Komorbiditätsmustern handelt (SVR, 2007; Wittchen et al., 2003), sowie zweitens in der HYDRA-Studie nicht zwischen dem Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes mellitus differenziert wurde. Es muss festgehalten werden, dass die „wahre“ Diabetesprävalenz nur in einem gewissen Rahmen geschätzt werden kann, da die verschiedenen zur Verfügung stehenden Daten alle gewisse Limitationen aufweisen (Pittrow et al., 2006). Kontrovers diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch die Rate der undiagnostizierten Diabetesfälle, die nach dem KORA-Survey (Rathmann et al., 2003) in etwa so hoch lag, wie die Prävalenz des Diabetes an sich (8,2% bzw. 8,6%).

Hinsichtlich der Prävalenz der Diabetes Typen wird geschätzt, dass ca. 5% aller Diabetiker an einem Typ-1-Diabetes leiden. Für weitere 5-10% wird ein verzögert auftretender Diabetes mellitus Typ-1 angenommen. 80-90% der diagnostizierten Diabetesfälle entfallen auf den T2DM (Häussler et al., 2006). Nach den nationalen Gesundheitssurveys 1984-1991 (SVR, 2005) tritt in der Diabetesprävalenz neben alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden auch eine Abhängigkeit von der Sozialschicht auf (Tabelle 2), die allerdings keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt, sondern in Verbindung mit einer signifikant höheren Anzahl Übergewichtiger und selten sportlich aktiver Personen in den unteren Schichten zu sehen ist (Knopf et al., 1999; Kurth & Schaffrath-Rosario, 2007; Lampert et al., 2007).

Für die Diabetesinzidenz liegen keine aktuellen Informationen vor. Nach dem Weißbuch Diabetes lag die Diabetesinzidenz in der ehemaligen DDR im Jahr 1986 bei 420 pro 100.000 Frauen und bei 313 pro 100.000 Männer. Es wird damit gerechnet, dass pro Jahr ca. 300 Tsd. bis 500 Tsd. Personen neu an einem T2DM erkranken (Häussler et al., 2006).

	Odds Ratio ¹ für Diabetes ²				
	Soziale Schicht ³				
	obere Schicht ⁴	obere Mittelschicht	mittlere Mittelschicht	untere Mittelschicht	untere Schicht
Männer	1,00	1,46	1,39	1,70	1,85
Frauen	1,00	1,44	1,63	1,89	2,07

¹ Kontrollierte Variablen: Alter, Body-Mass-Index (BMI)

² Lebenszeit-Prävalenz (jemals aufgetreten)

³ Index aus Schulbildung, beruflicher Stellung und Einkommen

⁴ Vergleichsgruppe

Tabelle 2 Prävalenz des Diabetes mellitus in Abhängigkeit von der sozialen Schicht (SVR, 2005)

Auffällig ist, dass der ehemals als „Altersdiabetes“ bezeichnete Typ-2-Diabetes mittlerweile vermehrt bereits im Jugendalter auftritt (Lipscombe & Hux, 2007). In Deutschland wird für die Gruppe der 5-19-jährigen beispielsweise eine jährliche Inzidenz von 1,57 pro 100.000 Kindern und Jugendlichen angenommen, was in etwa 210 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht (Danne & Heinze, 2006). Die Prävalenz des T2DM wird nach Reinehr in der Altersgruppe der 9-20-jährigen mit einem Typ-2-Diabetiker pro 1.000 angegeben (Reinehr, 2007), wohingegen das Diabetesregister des Landes Baden-Württemberg eine Prävalenz von 2,36 pro 100.000 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren nennt (Kapellen et al., 2007b). Für die nächsten Jahre wird, insbesondere aufgrund der immer wieder zu beobachtenden Zunahme der Anzahl übergewichtiger Kinder sowie des Ausmaßes des Übergewichts, eine deutliche Zunahme des T2DM im Kindes- und Jugendalter befürchtet (Reinehr, 2007; Kapellen et al., 2007a), was sich auch zu bestätigen scheint, wenn die bislang veröffentlichten Ergebnisse des KIGGS² näher betrachtet werden (Kurth & Schaffrath-Rosario, 2007; Lampert et al., 2007). Nach einer aktuellen Untersuchung auf der Basis von Daten der GEK kann dies für die Zeit bis zum Jahr 2007 allerdings für Deutschland noch nicht bestätigt werden (Pfannkuche & Schicktanz, 2008a).

² Der Kinder und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) des Robert-Koch-Instituts ist eine bundesweit repräsentative, umfassende Untersuchung zur gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen in Deutschland aus dem Jahr 2007.

Weltweit wird aufgrund einer steigenden Inzidenz, einer älter werdenden Gesellschaft, einer sinkenden Mortalität sowie einem Anstieg in der Prävalenz von Risikofaktoren, wie Übergewicht und körperlicher Inaktivität, ein Anstieg der Diabetesprävalenz von 171 Millionen im Jahr 2000 auf 366 Millionen im Jahr 2030 erwartet (Wild et al., 2004) und für Deutschland auf über 8 Millionen Menschen bzw. einem Anstieg auf 9,4% (IDF, 2006; Häussler et al., 2006; Lipscombe & Hux, 2007; Icks et al., 2005).

2.5 Therapie des Typ-2 Diabetes mellitus in Deutschland

Hinsichtlich der Therapie des T2DM existieren in Deutschland verschiedene Leitlinien bzw. Empfehlungen (Tabelle 3). Grundlage jeder Diabetestherapie bilden in allen pathophysiologischen Stadien stets die nicht pharmakologischen Therapiemaßnahmen wie die Ernährungs- und Bewegungstherapie, die Schulung des Patienten und ggf. seiner Angehörigen sowie die Selbstkontrolle. Ziele der Therapie sind die Symptombefreiheit, Verbesserung der Lebensqualität sowie die Vermeidung von Spätkomplikationen (Matthaei et al., 2008).

Leitlinie	Herausgeber
Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes mellitus	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2	Nationales Programm für Versorgungsleitlinien
Hausärztliche Leitlinie Diabetes mellitus Typ-2	Leitliniengruppe Hessen
RSaV – Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ-2 (§137f Abs. 2 SGB V)	Gesetzgeber / Selbstverwaltung

Tabelle 3 Verschiedene deutsche Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ-2

Beim T2DM werden nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen kombiniert, wobei sich der Einsatz von Arzneimitteln an einem Stufenschema, entsprechend der jeweiligen Stoffwechseleinstellung, orientiert (Matthaei et al., 2008) (Abbildung 1). Als Zielwert für den HbA_{1C}-Wert wird von der DDG ein Bereich von < 6,5% empfohlen (IDF, 2005; Matthaei et al., 2008), der nach den Ergebnissen der ACCORD- (ACCORD Study Group, 2008) und

ADVANCE-Studie (ADVANCE Collaborative Group, 2008) jedoch unter Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen wie schwerer Hypoglykämien und ausgeprägter Gewichtszunahme erreicht werden und die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen soll (Matthaei et al., 2008).

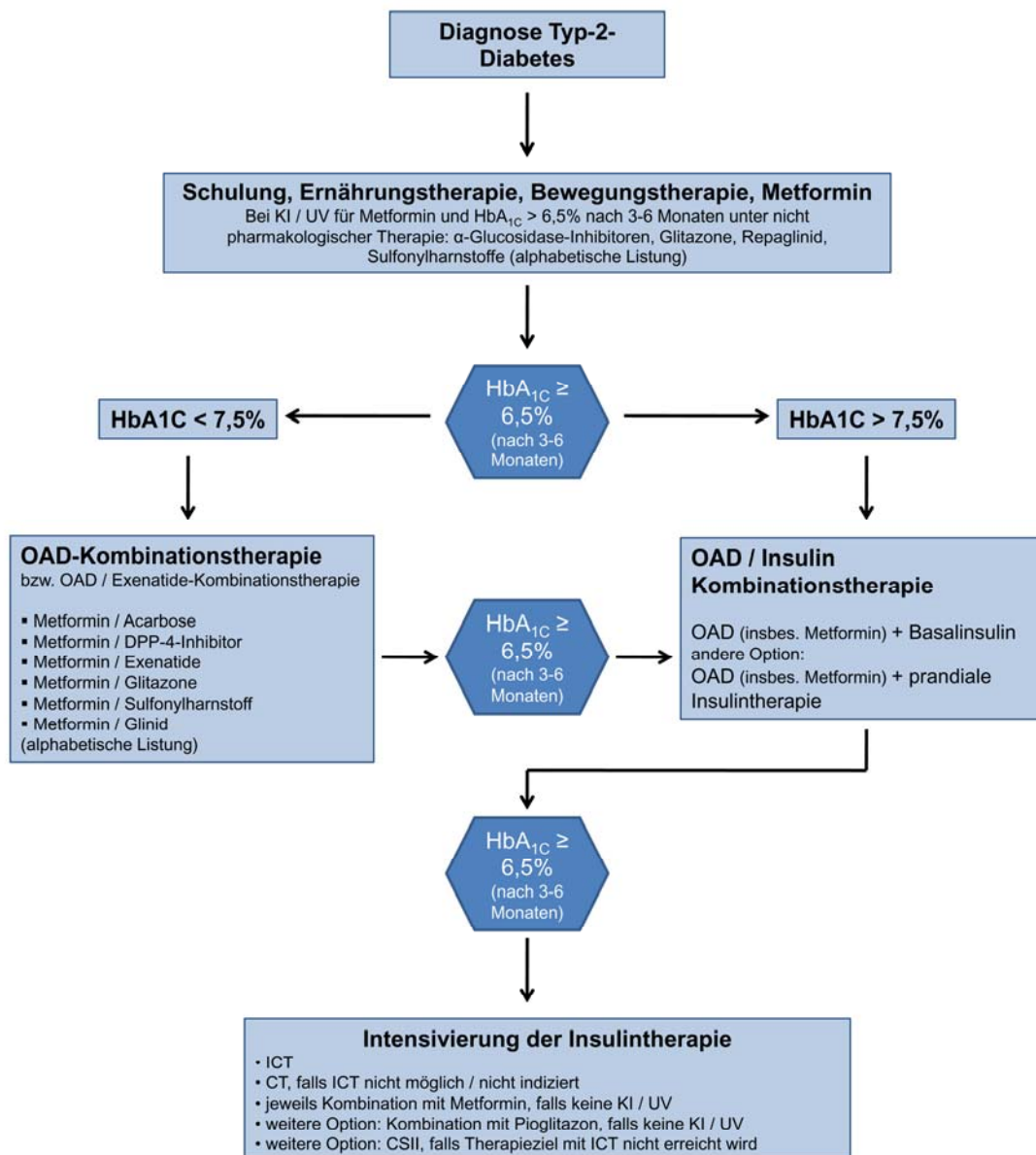


Abbildung 1 Stufenschema zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2 Diabetes mellitus (mod. nach Matthaei et al., 2008)

Eine Insulintherapie ist bei Typ-2-Diabetikern dann indiziert, wenn durch diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika (in Mono- und Kombinationstherapie) das individuelle

Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Hinsichtlich der Therapieschemata stehen verschiedene Regime zur Verfügung. Generell wird zwischen der konventionellen Insulintherapie, der intensivierten konventionellen Insulintherapie und der Kombinationstherapie (Insulin plus orale Antidiabetika) unterschieden (ADA, 2008; IDF, 2005; Matthaai et al., 2008). Nach der überarbeiteten Fassung der Leitlinie der DDG existieren sowohl für die Wahl des Insulins wie auch des Therapieregimes derzeit keine hochwertigen Endpunktstudien, die belegen, dass eine bestimmte Insulintherapieform bzw. Therapieregime einer anderen überlegen ist. Die jeweilige Entscheidung muss für jeden Patienten individuell gewählt werden und hat sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten, der Lebensqualität und an der Stoffwechseleinstellung zu orientieren (Matthaai et al., 2008).

Um die unter Typ-2-Diabetikern deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität an makro- und mikroangiopathischen Folgeerkrankungen zu senken, gilt es, neben der antihyperglykämischen Therapie, auch die optimale Therapie der mit dem T2DM häufig assoziierten Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas sowie der Hyperkoagulopathie zu beachten (u.a. ADA, 2008; Matthaai et al., 2008; Gaede et al., 1999, 2003, 2008).

2.6 Kosten des Typ-2 Diabetes mellitus

Verschiedene Studien bzw. Modelle konnten in den letzten Jahren aufzeigen, dass der (Typ-2-) Diabetes mellitus derzeit zu den teuersten chronischen Erkrankungen in Deutschland gehört (Hauner, 2006). Verantwortlich für die hohen finanziellen Aufwendungen sind hierbei vor allem die diabetesbedingten Komplikationen und Folgeerkrankungen.

Eine mittlerweile ältere Studie ist die CODE-2^{*}-Studie (Costs of Diabetes in Europe – Typ 2) (Liebl et al., 2001). Sie wurde in acht europäischen Ländern durchgeführt und basiert auf Krankenakten und Interviews mit primär versorgenden Ärzten. Die jährlichen Gesamtkosten (Pharmakotherapie, ambulante und stationäre Behandlung, Heilmittel, Pflege- und Rehaleistungen, Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung), die nicht nur die diabetesbedingten, sondern alle durch die eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker verursachten Kosten umfassten, betrugen 16,1 Mrd. €. Die Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beliefen sich

hierbei auf 9,5 Mrd. € (59%), was in etwa 8% aller Leistungsausgaben der GKV entsprach (bei einem Anteil Diabetiker in der Bevölkerung von ca. 5%).

Von den Kosten, die durch die GKV zu tragen waren, entfielen 50% auf die stationäre Behandlung, 27% auf Medikamente und 13% auf die ambulant ärztliche Versorgung. Die Gruppe der Insuline (5%) und oralen Antidiabetika (2%) machten zusammen lediglich 7% der Ausgaben aus (Abbildung 2). Die jährlichen Pro-Kopf-Kosten betragen für Diabetiker insgesamt 4.610 € im Vergleich zu 2.831 € für die gesamte GKV.

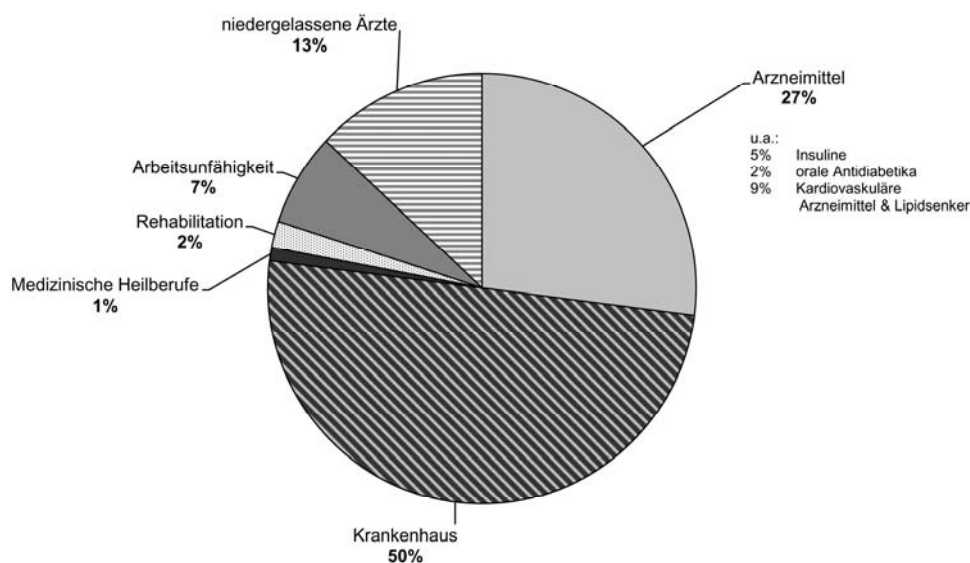


Abbildung 2 Gesamtkosten für Typ-2-Diabetiker in Deutschland aus Perspektive der GKV – CODE-2-Studie (modifiziert nach Liebl et al., 2001)

Eine weitere Krankheitskostenstudie zum Diabetes mellitus, die KoDiM-Studie (Kosten des Diabetes mellitus) (Hauner et al., 2003; von Ferber et al., 2006) basiert auf Routinedaten der Versichertenstichprobe der AOK / KV Hessen und ist in einem Fall-Kontroll-Design angelegt gewesen. Im Gegensatz zur CODE-2-Studie wurden in dieser Untersuchung primär die Ausgaben der GKV (ambulante ärztliche Leistungen, Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel, sonstige Leistungen, stationäre Behandlung) und der gesetzlichen Pflegeversicherung berücksichtigt. Durch die Ermittlung von Exzess-Kosten (mittlere Kosten der Diabetiker minus mittlere Kosten der Kontrollen) konnten die Ausgaben, die mit dem Diabetes mellitus direkt in Zusammenhang stehen, abgegrenzt werden.

Die jährlichen Pro-Kopf-Kosten betragen 5.262 €, die Exzess-Kosten im Mittel 2.507 €. Wird wie in der CODE-2-Studie eine Diabetesprävalenz von 4,24% angenommen, was in etwa 3,5 Mio. diagnostizierten Patienten entspricht, würden hieraus Gesamtkosten von 18,4 Mrd. € resultieren (gesamte Exzesskosten: 8,8 Mrd. €). Die Verteilung der Pro-Kopf-Kosten auf die in der Arbeit berücksichtigten Leistungssektoren ist in Abbildung 3 dargestellt. Werden zusätzlich die indirekten Kosten aus Arbeitsunfähigkeitszeiten und vorzeitiger Berentung von ca. 1.300 € hinzugerechnet, steigen die jährlichen Exzess-Kosten pro Diabetiker auf 3.700 € an.

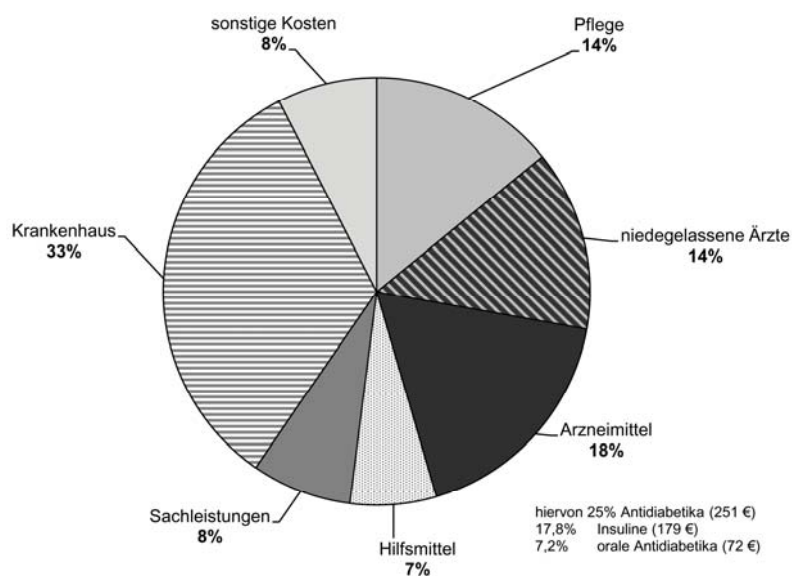


Abbildung 3 Gesamtkosten für Diabetiker in Deutschland aus Perspektive der GKV – KoDiM-Studie (nach von Ferber et al., 2006; Köster et al., 2006b)

Beide zuvor genannten Studien ergaben, dass die Behandlungskosten der Grunderkrankung vergleichsweise gering ausfielen. Die Gesamtkosten sind stark vom Komplikationsstatus der Patienten abhängig (Liebl et al., 2001; Hauner, 2006; von Ferber et al., 2006). Beispielsweise konnte in der KoDiM-Studie (Hauner, 2006) gezeigt werden, dass die direkten Exzess-Kosten der Grunderkrankung im Mittel bei 542 € liegen, die Kosten der Begleiterkrankungen und Komplikationen dagegen bei 1.965 €. Diabetiker ohne weitere Komplikationen verursachen das 1,9 fache (CODE-2^o-Studie: 1,3 fache) an Kosten für die GKV als die Kontrollgruppe der Versicherten ohne einen Diabetes mellitus. Liegen sowohl Mikro- als auch Makroangiopathien vor, steigt dieser Faktor auf das 3,7 fache (4,1 fache) an (Liebl et al., 2001; Köster et al., 2006a). Ein aktuelles Modell von Fuchs und Kollegen (Fuchs et al., 2008) konnte dies bestätigen.

Während die jährlichen direkten medizinischen Kosten (ambulant ärztliche Leistungen, Arzneimittel, Heil- und Hilfsmittel, Notarzteinsätze) aus der Perspektive der GKV für einen Typ-2-Diabetiker ohne Komplikationen mit 626 € angegeben werden, steigt dieser Betrag bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie und/oder Hypertonie um 170-340 € an (+127 bis +154%). Liegen bereits mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen vor, erhöhen sich die jährlichen Gesamtkosten drastisch auf 6.276 € bzw. 3.633 € (+1002% bzw. +580%).

Grundsätzlich zu beachten ist bei Kostenbetrachtungen im Diabetesbereich, dass die Verteilung der jährlichen Kosten pro Diabetiker eine große Heterogenität aufweist. 5,3% der Diabetiker sind für 33,6% der Gesamtkosten verantwortlich, weitere 55% der Diabetiker dagegen lediglich für 12% (Köster et al., 2006a).

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die einzelnen vorliegenden Daten nicht ohne weiteres direkt miteinander verglichen werden können, da ihnen u.a. unterschiedliche methodische Ansätze zugrunde liegen bzw. verschiedene Kostenparameter Berücksichtigung finden (von Ferber et al., 2006; Häussler et al., 2006). Trotz allem konnten die verschiedenen Arbeiten gleichsam die immensen Kosten aufzeigen, die mit einem Diabetes mellitus bzw. dessen Begleit- und Folgeerkrankungen verbunden sind.

2.7 Versorgungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus

National und international ist der Diabetes mellitus in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gesundheits- und versorgungspolitischer Diskussionen gerückt (SVR, 2001, 2003, 2005, 2007; WHA, 1989, 2004; UN, 2006). Bedingt durch die Chronizität der Erkrankung, die weltweit steigende Prävalenz, die schwerwiegenden Folgekomplikationen sowie der hieraus resultierenden Belastungen für den Einzelnen, der Angehörigen und der Gesellschaft – wird der Diabetes mellitus mittlerweile als weltweites, sehr ernst zu nehmendes Problem für die Gesundheitssysteme bezeichnet (IDF, 2006). Zur Verbesserung der Versorgungssituation von Diabetikern wurde bereits im Jahr 1989 von der WHO, der IDF, Vertretern von Gesundheitsministerien, Patientenorganisationen und Fachgesellschaften die St. Vincent Deklaration verabschiedet (WHO & IDF, 1989). In dieser verpflichteten sich die Unterzeichner-

Staaten u.a. dazu, die Anzahl diabetesbedingter Spätschäden deutlich zu reduzieren (Anhang A). Neben der St. Vincent Deklaration hat die WHO in den letzten Jahren in Form von Resolutionen auch weitere Male Stellung bezogen (WHA, 1989; WHA, 2004). Am 20. Dezember 2006 ist eine Resolution der Generalversammlung der Vereinten Nationen verabschiedet worden, in welcher die weltweite Bedrohung durch die Diabetes-Epidemie anerkannt wird und alle Mitgliedsstaaten aufgerufen werden, die Entwicklung nationaler Richtlinien zur Prävention, Behandlung und Versorgung von Diabetikern voranzubringen (UN, 2006). In Deutschland wurden in den letzten Jahren zunehmend Anstrengungen unternommen, die Arbeit der zahlreichen in der Diabetologie vorhandenen Institutionen und Verbände zu koordinieren bzw. zu bündeln, um in der Summe die Versorgung von Diabetikern nachhaltig zu verbessern und die Prävention zu stärken. Als Beispiele seien hier u.a. die Gespräche verschiedener Institutionen und Verbände zur Gründung einer gemeinsamen Organisation „Diabetes Deutschland“, die Gründung des „Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus“ oder die Implementierung von Disease Management Programmen genannt (u.a. DDU, 2008). Trotz dieser und anderer Anstrengungen bleibt allerdings festzuhalten, dass ein grundlegender Aspekt immer noch vernachlässigt wird. Die Datenlage hinsichtlich der realen Versorgungssituation ist nicht ausreichend, so dass auch Jahre nach der Verabschiedung der St. Vincent Deklaration nicht eindeutig die Qualität und Quantität der Veränderungen beziffert werden kann (SVR, 2001; Häussler et al., 2006).

2.7.1 Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern in Deutschland

In den letzten Jahren sind verschiedene Arbeiten über die Versorgungssituation von (Typ-2-) Diabetikern in Deutschland veröffentlicht worden. Werden diese gemeinsam betrachtet (Tabelle 4 und Tabelle 5) zeigt sich ein heterogenes Bild:

- Die verschiedenen, alle nach dem Jahr 2000 publizierten, Studien basieren auf Daten, beginnend mit dem Jahr 1998 bis hin zu aktuelleren Daten aus dem Jahr 2006.
- Die Arbeiten beruhen auf unterschiedlichen Studiendesigns / -settings.
- Die Publikationen unterscheiden sich zum Teil im Umfang und der Definition von erhobenen Variablen.

	CODE-2-Studie	Sinsheimer Diabetes St.	KORA-Survey	HYDRA-Studie	DETECT-Studie
Quelle(n)	Liebl et al., 2001	Uebel et al., 2004	Rathmann & Giani, 2003; Icks et al., 2006	Lehnert et al., 2005; Bramlage et al., 2004; Wittchen et al., 2003	Pittrow et al., 2006; Böhler et al., 2006
Studientyp	Arztbasierte (Hausärzte, DSP*) Krankheitskostenstudie über 1 Jahr in der BRD	Hausarztbasierte ^d Kohortenstudie in der Kreisstadt Sinsheim	Patientensurvey mittels Interviews in der Region Augsburg	Hausarztbasierte ^d Punktprävalenzstudie nach IMS-Segmenten	Hausarztbasierte ^d Punktprävalenz- & Längsschnittstudie in der BRD
Patienten	809 Typ-2 Diabetiker	518 Typ-2 Diabetiker	149 Typ-2 Diabetiker	6.786 Diabetiker	8.188 Typ-2 Diabetiker
Studienjahr	1998	2000	2000	2001	2003
Diabetesprävalenz (%)	4,2 ^a	4,8	8,4	15,6	14,7
Alter (Jahre)	67	67	62	64,9	66,3
Diabetesdauer (Jahre)	8	10,2	8	4,5	7,8
HbA _{1c} (%)	7,51	7,2	7,2	7,0	6,9
BMI (kg/m ²)	28	30,7	32	29,1	29,9
Hypertonie (%)	-	68,3	79	~ 66	69,9
Systolisch /Diastolisch (mmHg)	-	-	144 / 84	142,5 / 82,3	140,6 / 81,3
Übergewicht/Adipositas (%)	73	- / 19,8	- / 59	79,5	39,4 / 43,6
Fettstoffwechselstörung	-	69,7	54	-	53,2
LDL (mmol/l)	-	-	-	3,4	129,2
HDL (mmol/l)	-	-	-	1,3	55,0
Gesamtchol. (mmol/l)	-	-	230	5,7	213,6
Triglyceride (mmol/l)	-	-	-	2,3	195,0
Mikroangiopathische Komplikationen (%)	8 ^b	31 ^e	6 ^f	-	29
Makroangiopathische Komplikationen (%)	31 ^c	51 ^e	16 ^f	-	34,6
Mikro- & Makroangiop. Komplikationen (%)	11	-	-	-	-
Antidiabetische Therapie (Gesamt, %)	81	59,5	86	67,6	75,3

^a nach Daten des Gesundheitsberichts des statistischen Bundesamtes des Jahres 1998

^b Dialyse, Nierentransplantation, Diab. Fußsyndrom, Erblindung, Photokoagulation, Vitrektomie

^c Myokardinfarkt, Angina pectoris, Apoplexie, Herzinsuffizienz, koronare Bypass-OP, PTCA

^d Allgemeinärzte, praktische Ärzte, Internisten

^e Mikro: Retinopathie, Nephropathie; Makro: KHK, Herzinsuffizienz, pAVK, zerebrale Angiopathie

^f Mikro: Erblindung, Amputation, Dialyse; Makro: Myokardinfarkt, Schlaganfall

* DSP = Diabetologische Schwerpunkt-Praxis

Tabelle 4 Übersicht zur Versorgungssituation von (Typ-2-)Diabetikern in Deutschland auf der Basis verschiedener epidemiologischer Arbeiten - Morbidität (eigene Zusammenstellung)

	CODE-2 Stud.	Sinsheimer Diab. St.	KORA-Survey	HYDRA Studie	TEMPO Studie	KoDiM Studie	DETECT Studie	DMP KV NO
Quelle(n)	Liebl et al., 2001	Uebel et al., 2004	Rathmann & Giani, 2003; Icks et al., 2006	Lehnert et al., 2005; Bramlage et al., 2004; Wittchen et al., 2003	Lippmann-Grob et al., 2004	Hauner et al., 2003; von Ferber et al., 2006	Pittrow et al., 2006; Böhler et al., 2006	Altenhofen et al., 2008
Studien-Typ	Arztbasierte ^a Krankheitskostenstudie über 1 J. i. d. BRD	Hausarztbasierte ^b Kohortenstudie in der Kreisstadt Sinsheim	Patientensurvey mittels Interviews in der Region Augsburg	Hausarztbasierte ^b Punktprävalenzstudie nach IMS-Segmenten	Arztbasierte Beobachtungsstudie ^c über 1 Jahr in BRD	Fall-Kontrollstudie auf der Basis von Routinedaten aus Hessen	Hausarztbasierte ^b Punktprävalenz- & Längsschnittstudie in der BRD	Qualitätssicherungsbericht aus den DMP in Nordrhein
Patienten	809 Typ-2 Diabet.	518 Typ-2-Diabetiker	149 Typ-2 Diabetiker	6.786 Diabetiker	5.245 Typ-2-Diabetik.	26.972 Typ-2 Diabetiker	8.188 Typ-2 Diabetiker	277.147 Typ-2 Diabetiker
Jahr	1998	2000	2000	2001	2000/2001	2001	2003	2006
Alter	67	67	62	64,9	63,8	-	66,3	67,0
Diabetesdauer	8	10,2	8	4,5	9,9	-	7,8	7,8
HbA _{1c}	7,51	7,2	7,2	7,0	7,66	-	6,9	7,0
o. AM (%)	19	40,5	14	32,4	14,7	28,0	20,3	26,9
nur OAD (%)	53	-	59	-	30,3	44,4	46,8	46,4
OAD + Insul. (%)	14	-	14	-	12,7	11,2	11,9	10,3
nur Insul. (%)	14	-	12	-	42,3	16,4	21,0	16,4
Gesamt A10 (%)	81	59,5	86	67,6	85,3	72,0	75,3	73,1
AH ^d (%)	-	49 ^f	62	83,8	-	-	-	70,2
LSM ^e (%)	-		19	-	-	-	-	31,9
^a Hausärzte, diabetologische Schwerpunktpraxen				^b Allgemeinärzte, praktische Ärzte, Internisten				
^c diabetologische Schwerpunktpraxen				^d Antihypertensiva				
^e Lipidsenkende Medikation				^f Betablocker, ACE-Hemmer und/oder CSE-Hemmer				

Tabelle 5 Übersicht zur Versorgungssituation von (Typ-2-)Diabetikern in Deutschland auf der Basis verschiedener epidemiologischer Arbeiten - Medikation (eigene Zusammenstellung)

Die Datenlage gibt jedoch verschiedene Hinweise, wie z.B. zur Stoffwechselsituation von Typ-2-Diabetikern, die im Mittel als relativ gut zu bezeichnen ist. Andererseits zeigt sich aber auch, dass der Behandlung weiterer mikro- und makroangiopathischer Risikofaktoren, wie der Behandlung von Übergewicht und Adipositas, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen, noch größeres Gewicht beigemessen werden muss. Der Nutzen solcher Behandlungen wurde durch verschiedene Interventionsstudien, wie z.B. die Steno-2-Studie (Gaede et al., 1999, 2003, 2008), das Diabetes Prevention Program (DPP) (Knowler et al., 2002), die Diabetes Prevention Study (DPS) (Tuomilehto et al., 2001; Lindström et al., 2006), die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (Pedersen et al., 2000) oder die HOPE-Studie (Yusuf et al., 2000) gezeigt. Wird zum Beispiel der Qualitätssicherungsbericht der nordrheinischen DMP aus dem Jahr 2006 herangezogen (Altenhofen et al., 2008), zeigt sich, dass zwar über 80% der Typ-2-Diabetiker mit einer begleitenden Hypertonie auch ein Antihypertensivum verordnet bekamen, aber lediglich 55,3% einen normotonen Blutdruck aufwiesen. Der Anteil Typ-2-Diabetiker mit einer lipidsenkenden Medikation liegt bei Patienten mit einer begleitenden Fettstoffwechselstörung bei 46,8% und steigt bei Vorliegen einer KHK (53,3%) bzw. eines Herzinfarktes (63,8%) an, kann aber, genau wie die Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), immer noch optimiert werden.

Die Ziele, die mit der St. Vincent Deklaration verfolgt wurden, konnten in den letzten Jahren im Großen und Ganzen vermutlich nicht erreicht werden, obwohl sich für einige Bereiche und Regionen andeutet, dass es zu einer Verbesserung der Versorgungssituation gekommen ist. Für eine grundsätzliche Beurteilung mangelt es allerdings, wie bereits angemerkt, noch an einer ausreichenden Anzahl an validen und vergleichbaren Daten (Häussler et al., 2006; SVR, 2001, 2007).

2.7.2 Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit Antidiabetika

Neben den zuvor genannten publizierten Versorgungsstudien und Qualitätssicherungsberichten stehen zur Versorgungssituation von (Typ-2-) Diabetikern in Deutschland mit Antidiabetika weitere Datenquellen zur Verfügung. Zum einen kann auf den seit dem Jahr 1986 vom WIdO jährlich herausgegebenen Arzneiverordnungs-Report (AVR) (u.a. Schwabe & Paffrath, 1998-2008) oder den seit dem Jahr 2006 vom IGES-Institut veröffentlichten Arzneimittel-Atlas (Häussler et al., 2006-2008) zurück gegriffen werden. Beide genannten Publikationen beruhen auf nahezu Vollerhebungen von zu Lasten der GKV abgerechneten Arzneimittelverordnungen (Schröder et al., 2007) und geben einen allgemeinen Überblick über die Verordnungsvolumina und Preise sowie zeitliche Veränderungen u.a. von Antidiabetika-Verordnungen. Beide Veröffentlichungen haben jedoch keinen Bezug zu weiteren Datenquellen, so dass im Bereich der Insuline nicht zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern differenziert werden kann. Die ebenfalls jährlich erscheinenden GEK-Arzneimittel- und Heil- und Hilfsmittel-Reporte des Zentrums für Sozialpolitik (ZeS) der Universität Bremen (Glaeske & Janhsen, 2002-2007; Glaeske et al., 2008a; u.a. Kemper et al., 2008), eine weitere Datenquelle, die im Hinblick auf Verordnungen von Antidiabetika in Deutschland genutzt werden kann, greift neben den Datensätzen über zulasten der GEK verordneter Arzneimittel auch auf weitere Datenquellen, wie z.B. ambulante Diagnose- oder auf Hilfsmitteldaten, zurück (Pfannkuche & Schicktanz, 2006; 2007; 2008a; 2008b; Pfannkuche, 2007; Pfannkuche & Hoffmann, 2008) (s.a. Kapitel 6.1).

Insgesamt sind in der GKV über die letzten 11 Jahre (1997 – 2007) die verordneten definierten Tagesdosen an oralen Antidiabetika von 648 Mio. DDD auf 1.033 Mio. DDD (+59%) bzw. an Insulinen von 314 Mio. DDD auf 750 Mio. DDD (+139%) angestiegen (Schwabe & Paffrath, 1998-2008). Die Zunahme beruht, wie anhand von GEK-Daten gezeigt werden kann, sowohl auf einem Anstieg an medikamentös behandelten Diabetikern³ (2000-2007: Typ-1-Diabetiker: +32,9%; Typ-2-Diabetiker: +130,4%), einem Anstieg an verordneten Tagesdosen (2000-2007:

³ Berücksichtigt wurden Diabetiker, die über die Jahre 2000-2007 durchgängig in der GEK versichert waren und „sicher“ als Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetiker klassifiziert werden konnten.

Typ-1-Diabetiker (A10A): +55,3%; Typ-2-Diabetiker (A10A): 262,5%; Typ-2-Diabetiker (A10B): +164,4%) wie auch an einem steigenden mittleren Verordnungsvolumen (Abbildung 4), welches sich sowohl bei Typ-1- wie auch bei Typ-2-Diabetikern identifizieren lässt und – wie es bei einer chronisch progredienten Erkrankung zu erwarten ist – eine zunehmende Therapieintensivierung über die Zeit anzeigt⁴.

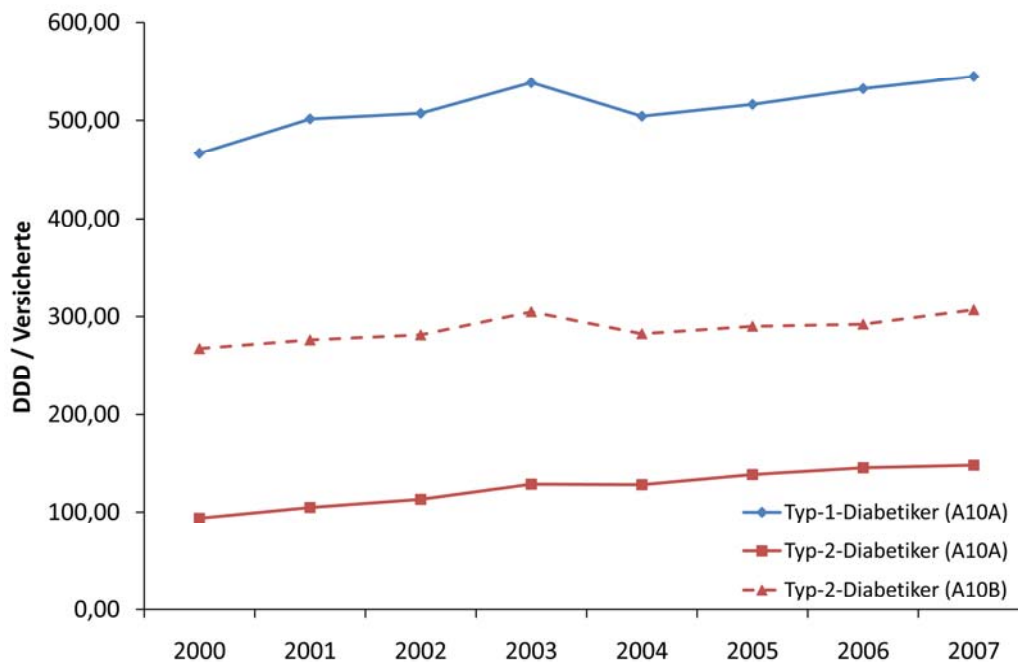


Abbildung 4 Veränderung der pro Diabetiker verordneten Tagesdosen an Antidiabetika im Jahresverlauf 2000 bis 2007

Werden Patienten mit einem T2DM näher betrachtet und deren Verordnungen nach ihrer ATC-Klassifikation in Insuline und orale Antidiabetika (Abbildung 5) differenziert, zeigen sich über die Jahre 2000-2007 relativ große Verordnungszuwächse v.a. bei den kurz- und langwirkenden Insulinen bzw. im Bereich der oralen Antidiabetika bei den beiden Substanzgruppen der Glinide (+216,4%) und Glitazone (+254,2%) sowie bei Metformin (+282,3%), wohingegen die Verordnungsmengen der Alpha-Glukosidasehemmer rückläufig sind. In der Gruppe der Sulfonylharnstoffe (+75,3%) findet sich bei weiterer Differenzierung eine Abnahme bei Glibenclamid (-11,3%) sowie ein Zuwachs in den verordneten Tagesdosen bei Glimperid (+178,9%).

⁴ Der „Rückgang“ im Jahr 2004 ist ein „GMG-Effekt“, d.h. ein durch die Gesundheitsreform bedingter Vorzieheffekt ins Jahr 2003, um u.a. die ab dem Jahr 2004 eingeführte Praxisgebühr z.T. zu umgehen.

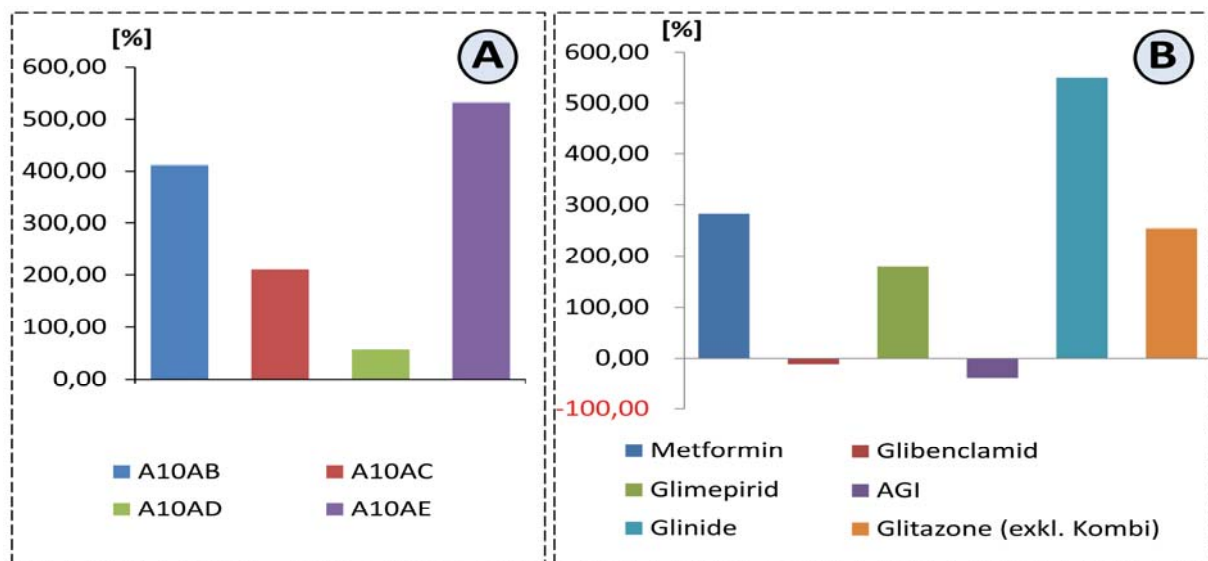


Abbildung 5 Veränderung der Verordnungsmengen von Antidiabetika in % in den Jahren 2000-2007. A: Insuline; B: orale Antidiabetika (A10AE in den Jahren 2001-2007; Glitazone in den Jahren 2001-2007; AGI – Alpha-Glukosidasehemmer)

Wird innerhalb der Verordnungen der kurzwirksamen Insuline weiter in Human- und Analoginsuline differenziert, zeigt sich in der GEK bis zum Jahr 2005 ein kontinuierlicher Anstieg in den Verordnungsanteilen der Insulinanaloga, der sich ab dem Jahr 2006 jedoch ins Gegenteil verkehrt (Abbildung 6) und mit der Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga durch das IQWiG und der hiermit verbundenen Entscheidung des G-BA im Jahr 2006 im Zusammenhang steht (Pfannkuche & Schick Tanz, 2007).

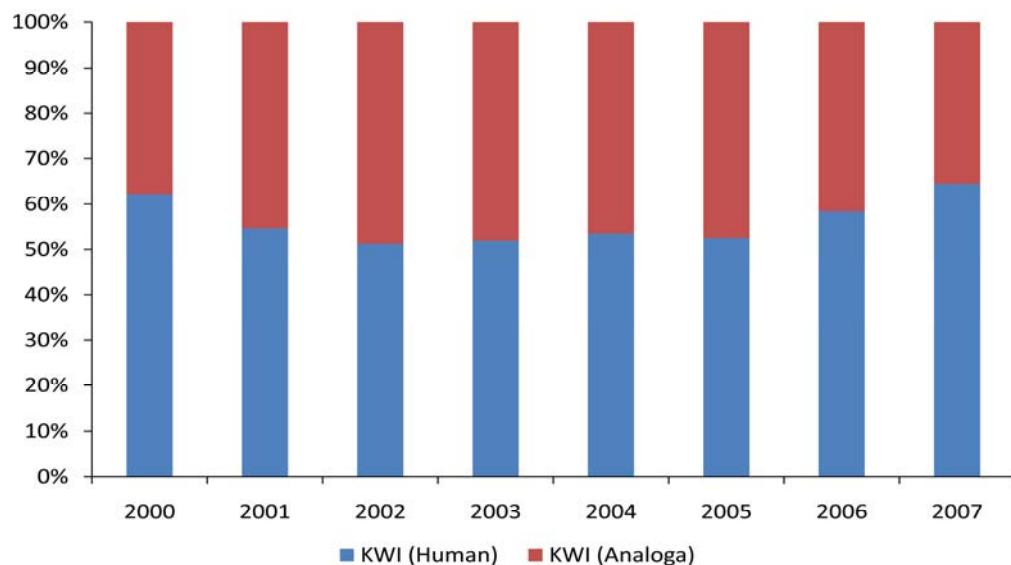


Abbildung 6 Verordnungsanteile der kurzwirksamen Human- und Analoginsuline in den Jahren 2000-2007

3 Insulin und kurzwirksame Insulinanaloga

3	Insulin und kurzwirksame Insulinanaloga.....	28
3.1	INSULIN.....	29
3.1.1	Entdeckung des Insulins	29
3.1.2	Molekularer Aufbau von Insulin.....	30
3.1.3	Biosynthese des Insulins	31
3.1.4	Signalübertragung auf Effektorzellen	32
3.1.5	Wirkung von Insulin	33
3.1.6	Regulation des Blutglukosespiegels.....	34
3.1.7	Entwicklung von tierischem Insulin über Humaninsulin hin zu Analoginsulinen.	35
3.2	KURZWIRKSAME INSULINANALOGA.....	40
3.2.1	Insulin lispro	44
3.2.2	Insulin aspart	45
3.2.3	Insulin glulisin	46
3.3	MARKTANALYSE.....	47
3.3.1	Vergleich GKV vs. PKV	50
3.3.2	Produkt-Lebenszyklus und Marktdurchdringung	53
3.3.3	Finanzielle Aufwendungen.....	58
3.3.4	Nutzenbewertungen und deren Konsequenzen.....	60
3.3.4.1	Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.....	62
3.3.4.2	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.....	64
3.3.4.3	Auswirkungen des G-BA Beschlusses	65

3.1 Insulin

Insulin (lat. *insula* (Insel), mit Bezug auf die Langerhans-Inseln) ist ein endokrines, anaboles Peptidhormon, welches bei der Regulation des Blutzuckers im Körper und der Therapie des Diabetes mellitus eine wesentliche Rolle spielt. Es wird in den β -Zellen (Langerhans'sche Zellen) des Pankreas gebildet (Dingermann, 1999; Mutschler et al., 2008). Heute werden zur Diabetesbehandlung im Gegensatz zu früheren Jahren, in denen vor allem tierische Insuline angewandt wurden, fast ausschließlich Humaninsuline eingesetzt, insbesondere solche, die gentechnologisch mittels Coli-Bakterien gewonnen werden bzw. gentechnologisch abgewandelte Humaninsuline, die sog. Insulinanaloga (Mutschler et al., 2008; Schwabe & Paffrath, 2008).

Um die pathophysiologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Insulinzubereitungen auf Patientenebene zu verstehen, soll zunächst auf die molekularen Grundlagen eingegangen werden.

3.1.1 Entdeckung des Insulins

Die Verbindung zwischen Diabetes und Pankreas konnte erstmalig im Jahr 1889 durch Mering und Minkowski nachgewiesen werden. Sie entfernten einem Hund vollständig den Pankreas und beobachteten hierbei die Entstehung eines schwerwiegenden Diabetes (Banting et al., 1922). In den Folgejahren wurden mehrere Experimente unternommen, um den Einfluss der Pankreasenzyme auf die Stoffwechselsituation zu untersuchen. Rennie und Fraser untersuchten beispielsweise im Jahr 1907 den Einfluss eines Pankreasextraktes aus Fischen auf die Stoffwechsellage von fünf Diabetikern (Rennie & Fraser, 1907). Sie stellten hierbei zwar keinen klinisch relevanten Effekt fest, erkannten jedoch die Möglichkeit, dass Pankreasenzyme einen negativen Effekt auf den Extrakt haben könnten. Es dauerte weitere 14 Jahre, bis der Forschungsprozess von der Entdeckung der endokrinen Pankreastätigkeit bis zur Insulingewinnung erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Die beiden Kanadier Frederick Banting und Charles Best konnten am Institut des Physiologen John Macleod an der Universität Toronto erstmalig im Jahr 1921 Insulin aus Pankreasgewebe isolieren. Im Januar 1922 wurde der

erste Patient (ein 14-jähriger diabetischer Junge) am Toronto General Hospital mit Insulin erfolgreich behandelt (Banting et al., 1922). Unerlässlich für diesen therapeutischen Fortschritt waren, neben der Arbeit von Banting und Best, die Ergebnisse des Biochemikers James Collip, der die technische Gewinnung entscheidend verbesserte. 1923 erhielten Banting und MacLoud für ihre Entdeckung den Nobelpreis für Medizin. Sie teilten diesen Preis freiwillig mit Best und Collip. Auf die Namen der Begründer der Gewinnungsmethode wurde auch das entsprechende Patent ausgestellt, welches sie allerdings, um eine Monopolisierung der industriellen Insulinherstellung zu verhindern, auf den Senat der Universität Toronto übertrugen (Dilg, 2001; Müller-Jahncke et al., 2005).

In den Folgejahren der Entdeckungen von Banting und Kollegen wurde die Forschung rund um das Insulin-Molekül durch verbesserte Produktionsverfahren und neue Anwendungsformen weiter ausgebaut. Einige herausragende Forschungsleistungen lieferten hierfür die Grundlagen. So konnte Frederick Sanger 1955 nach zehnjähriger Arbeit die Aminosäuresequenz des Insulins bestimmen, wofür er 1958 den Nobelpreis für Chemie bekam (Nuhn, 2005). 1977 konnte die DNA-Sequenz des Insulin-Gens aufgeklärt werden. Helmut Zahn, Panayotis Katsoyanis, sowie zwei chinesischen Forschergruppen gelang 1963 erstmalig, die chemische Synthese des Insulins durchzuführen. Schließlich konnte 1969 Dorothy Crowfoot-Hodgkin die Röntgenstrukturanalyse dieses so kompliziert aufgebauten Hormons zum Abschluss bringen, und 1978 vermochte der Arbeitskreis von David V. Goeddel die cDNA für Insulin in Bakterien zur Expression zu bringen (Dilg, 2001; Müller-Jahncke et al., 2005).

3.1.2 Molekularer Aufbau von Insulin

Das Insulin-Molekül besteht aus zwei Peptid-Ketten, einer sog. A-Kette, die sich aus 21 Aminosäuren und einer B-Kette, die sich aus 30 Aminosäuren zusammensetzt. Beide Ketten werden über Disulfidbrücken – die zwischen Cystein-Molekülen ausgebildet werden – miteinander verbunden (zwischen Position A7 und B7, sowie A20 und B19). Eine dritte Disulfidbrücke wird intramolekular innerhalb der A-Kette geknüpft (A6 und A11) und dient der Stabilisierung der Raumstruktur (Abbildung 1) (Nicol & Smith, 1960). Abhängig von pH-Wert,

Ionisierungsgrad und Proteinkonzentration assoziieren Insulin-Monomere zu Dimeren und Hexameren. Die Speicherung in den Granula der Beta-Zellen des Pankreas erfolgt in Form der Hexamere (Dingermann, 1999).

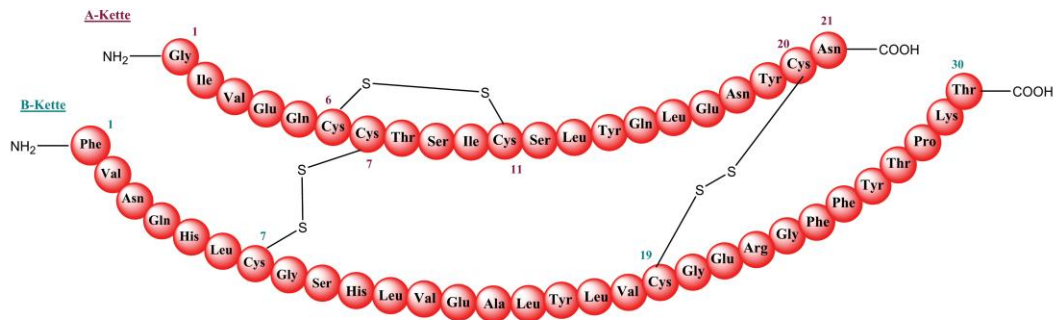


Abbildung 1 Molekularer Aufbau von Human-Insulin (eigene Darstellung)

3.1.3 Biosynthese des Insulins

Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas synthetisiert. Die genetische Information für das Insulin-Molekül wird von einem Gen codiert. Aus der transkribierten mRNA entsteht als erstes Translationsprodukt an den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums eine Vorstufe des Insulins, das Prä-Pro-Insulin, welches eine unverzweigte Kette mit 107 Aminosäuren darstellt. Einer Signalsequenz aus 24 Aminosäuren folgt die B-Kette, die über ein C-Peptid mit der A-Kette verbunden ist (Abbildung 2).

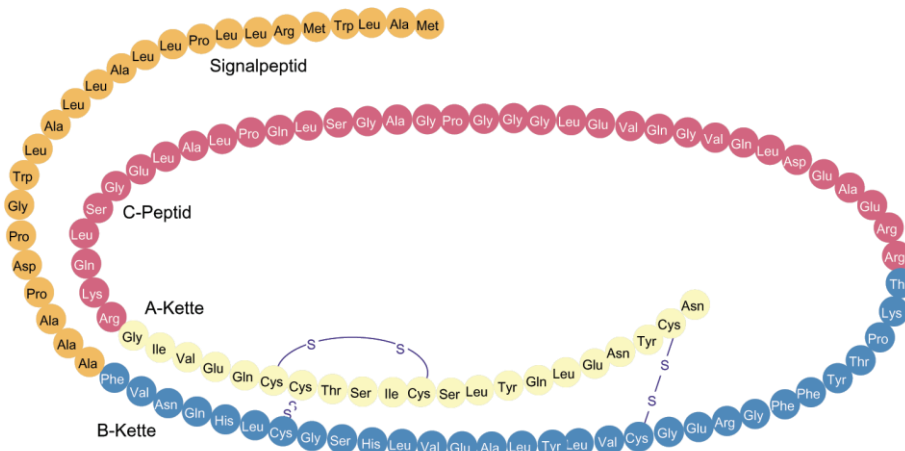


Abbildung 2 Struktur des Prä-Pro-Insulins. Nach Hydrolyse des Signalpeptids und der C-Kette entsteht das biologisch wirksame Insulinmolekül (nach Zündorf & Dingermann, 2001)

Durch verschiedene posttranslationale Hydrolyseschritte wird diese unverzweigte Kette in zwei getrennte Peptid-Ketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind, gespalten (Zündorf & Dingermann, 2001). Das so entstandene Insulinmolekül wird als Hexamer, in kristalliner Form an Zink gebunden, in Vesikeln gespeichert (Mutschler et al., 2008).

Die Freisetzung erfolgt auf bestimmte Sekretionsreize hin. Der wichtigste Sekretionsreiz ist ein Anstieg des Blutzuckerspiegels. Daneben können aber auch verschiedene Aminosäuren (z.B. Arginin, Lysin), freie Fettsäuren und einige gastrointestinale Hormone (z.B. Gastrin) als Sekretionsreiz dienen. Modulierend wirken auf die Insulinfreisetzung darüber hinaus gastrointestinale Hormone (z.B. GLP, GIP), das parasymphatische Nervensystem, sowie eine Erregung sympathischer β_2 -Rezeptoren ein. Durch einen intrazellulären Glukoseanstieg kommt es zu einer verstärkten Glukoseoxidation und in dessen Folge zu einer vermehrten Bildung von Adenosintriphosphat (ATP). Durch den Anstieg des ATP/ADP-Quotienten werden ATP-sensitive-Kaliumkanäle geschlossen, was wiederum eine Abnahme des Membranpotentials bewirkt. Durch die Depolarisation der β -Zelle werden spannungsabhängige Calciumkanäle geöffnet, die genau wie modulierende Faktoren, welche die Phospholipase C bzw. die Aktivität der Adenylatcyclase beeinflussen, letztendlich zur Phosphorylierung verschiedener Proteine und in Folge dessen zur Mobilisierung der Vesikel und zur Exozytose führen (Abbildung 3) (Ammon, 2001; Drucker & Nauck, 2006; Mutschler et al., 2008). Das Insulin gelangt mit dem Pfortaderblut in die Leber und den systemischen Kreislauf (Bretzel & Schatz, 2006).

3.1.4 Signalübertragung auf Effektorzellen

Insulinwirkungen werden durch Wechselwirkungen des Insulinmoleküls mit seinem membranständigen Rezeptor hervorgerufen. Der Insulinrezeptor ist ein transmembranäres Glykoprotein, das aus zwei α - und zwei β -Untereinheiten besteht und zur Gruppe der Tyrosinkinase-gekoppelten Rezeptoren gehört (Kasuga et al., 1982). Der Insulinrezeptor kommt in hoher Dichte in der Leber, der Muskulatur, dem Fettgewebe und den insulinempfindlichen Geweben vor. Nach Bindung des Insulinmoleküls an die extrazelluläre α -Untereinheit kommt es über eine Dimerisierung des Rezeptors zu einer Konformationsänderung, die auf die β -

Untereinheit übertragen wird (Streyer, 1996). Dies führt zunächst zur Autophosphorylierung der β -Untereinheit und infolgedessen zur Phosphorylierung verschiedener Substrate in der Effektorzelle, wobei die Phosphorylierung der Insulin-Rezeptor-Substrate 1 und 2 eine wichtige Rolle spielt (Salituro et al., 2001). Durch diese Phosphorylierung kommt es u.a. zu einer gesteigerten Glykogen-, Protein- und Triglyceridsynthese, zur Translokation von Glukosetransportern, zur Aktivierung und Hemmung verschiedener Enzyme, zu DNA-Interaktionen und letztendlich zu einer Erniedrigung des Blutglukosespiegels (Ammon, 2001).

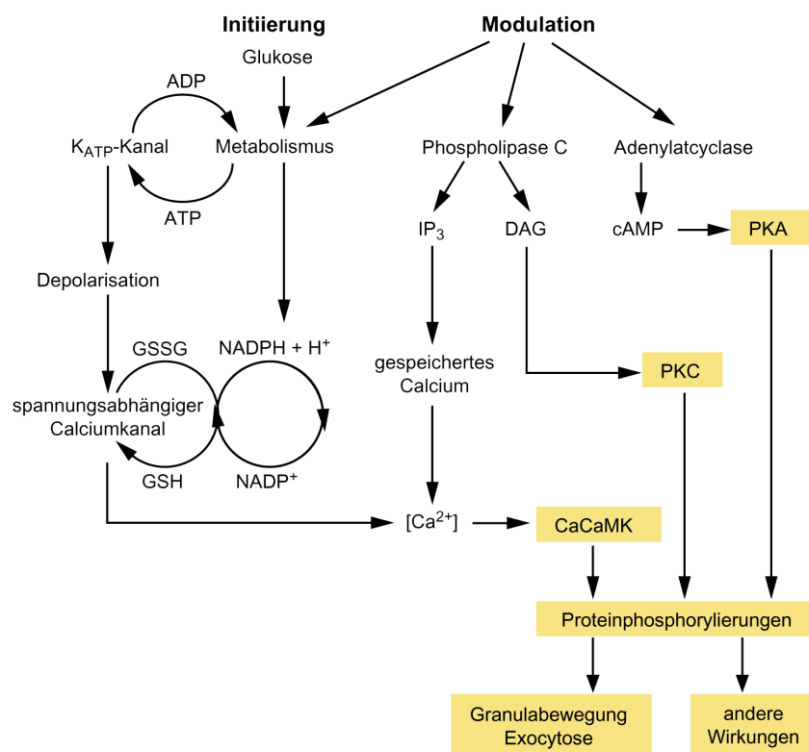


Abbildung 3 Insulinfreisetzung aus der β -Zelle (nach Ammon, 2001)

3.1.5 Wirkung von Insulin

Die Wirkungen des Insulinmoleküls kann man zum einen einteilen in Membran- und zum anderen in metabolische Effekte. Die Membraneffekte gliedern sich in:

- Steigerung der Glukoseaufnahme im Muskel- und Fettgewebe über eine Translokation von Glukosetransportern (u.a. GLUT 4-Transporter)
- Steigerung der Aminosäureaufnahme in Muskelzellen
- Steigerung der Fettsäureaufnahme im Fettgewebe.

Die metabolischen Effekte des Insulins sind hinsichtlich des

- Kohlenhydratstoffwechsels
 - eine Aktivierung der Glykogensynthese
 - eine Hemmung des Glykogenabbaus
 - eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese
- Proteinstoffwechsels
 - eine Steigerung der Proteinspeicherung im Muskelgewebe
 - eine Hemmung der Proteolyse in Muskelzellen
- Fettstoffwechsels
 - eine Steigerung der Triglyceridspeicherung im Fettgewebe
 - eine Hemmung der Lipolyse.

Daneben beeinflusst Insulin über eine Aktivierung der Transkription die Zellproliferation und die RNA-/DNA-Synthese (Ammon, 2001; Mutschler et al., 2008).

3.1.6 Regulation des Blutglukosespiegels

Der Blutglukosespiegel und die Insulinsekretion beeinflussen sich wechselseitig im Sinne eines Regelkreises. Der Organismus kann den Blutzuckerspiegel durch verschiedene homöostatische Mechanismen relativ konstant halten. Beim Gesunden liegt der Blutglukosespiegel in einem Bereich zwischen 40 mg/dl bis zu 160 mg/dl. Die minimale Konzentration wird benötigt, um das Gehirn ausreichend mit Glukose zu versorgen. Fällt der Wert unter die 40 mg/dl reagiert der Körper mit Ohnmacht. Steigt die Blutglukosekonzentration auf über 160-180 mg/dl, wird die Nierenschwelle überschritten, und die Glukose wird renal eliminiert (Mutschler et al., 2008; Verspohl, 2001). Postprandial sind die Initiatoren für eine verstärkte Insulinsekretion Kohlenhydrate (Glukose, Fruktose, Mannose, etc.), die Plasmakonzentrationen verschiedener Aminosäuren (Arginin, Leucin, etc.) und Fettsäuren (Buttersäure, Oktansäure, etc.). Die Folge ist u.a. eine vermehrte Aufnahme und Speicherung von Glukose, Fett- und Aminosäuren, eine Hemmung der Glukoneogenese, sowie die Sekretion von Glukagon. Modulierend wirken GIP, GLP-1 und neurale Faktoren auf die Insulinsekretion ein. Die postprandiale Bildung von

Somatostatin beeinflusst zudem die Verdauung und Resorption von Nahrungsbestandteilen und unterstützt den Organismus in der Bestrebung, die Abweichung vom Sollwert wieder zu regulieren. In der interdigestiven Phase ist die Insulinsekretion auf eine geringe Basalrate inhibiert. Die notwendige Blutglukosekonzentration wird durch verschiedene Modulatoren (Glukagon, Adrenalin, Cortison) reguliert. In körperlichen Belastungssituationen wird, aufgrund einer adrenerg induzierten Glykogenolyse und einer Glukagonstimulation bei gleichzeitiger Supprimierung der Insulinsekretion, vermehrt Glukose aus den Glykogendepots der Leber bereitgestellt. Der Glukoseverbrauch des Fettgewebes und der nicht kontrahierten Muskulatur wird gesenkt, wohingegen der arbeitende Muskel Glukose zur Energiegewinnung aufnimmt (Ammon, 2001; Mutschler et al., 2008).

3.1.7 Entwicklung von tierischem Insulin über Humaninsulin hin zu Analoginsulinen

Die Entdeckung des Insulins, die auch als eine der größten medizinischen Durchbrüche des letzten Jahrhunderts bezeichnet wird (Brange et al., 1988; Hirsch, 2005), sowie die nachfolgenden Entwicklungen rund um das Insulinmolekül, haben nicht nur auf die Versorgung von Diabetikern einen großen Einfluss gehabt und diese entscheidend verändert, sondern hat auch die Geschichte der Proteinchemie maßgeblich mit beeinflusst. Beispielsweise konnte mit dem Insulinmolekül

- erstmalig die chemische Formel eines Proteins dargestellt werden,
- gelang der erste Radioimmunoassay für ein Protein,
- konnte die erste Röntgenstruktur eines Proteins aufgeklärt und die exakte räumliche Struktur dargestellt werden,
- konnte die erste chemische Synthese eines Proteins durchgeführt werden,
- wurde erstmalig die Vorstufe eines Proteins isoliert,
- gelang die erste industrielle Darstellung eines menschlichen Proteins durch Umwandlung eines tierischen Hormons,
- war das erste gentechnisch hergestellte Medikament auf dem Markt und

- das erste pulmonal zur Verfügung stehende Protein (Dilg, 2001; Cefalu, 2004).

Das erste industriell hergestellte Insulin kam 1922 auf den Markt und wurde von der Firma Eli Lilly & Company hergestellt. In Deutschland nahm die Firma Hoechst im Jahr 1923 die Produktion von Insulin auf (Müller-Jahncke et al., 2005). Diese ersten auf dem Markt befindlichen Insulinzubereitungen waren aus Tieren gewonnene Insuline. Diese Entwicklung war möglich, da Insulin in allen Säugetieren vorkommt und nicht ausschließlich artspezifisch wirksam ist. Die Strukturunterschiede in verschiedenen Spezies sind so gering (Abbildung 4), dass sie auch beim Menschen wirksam sind (Zündorf & Dingermann, 2001).

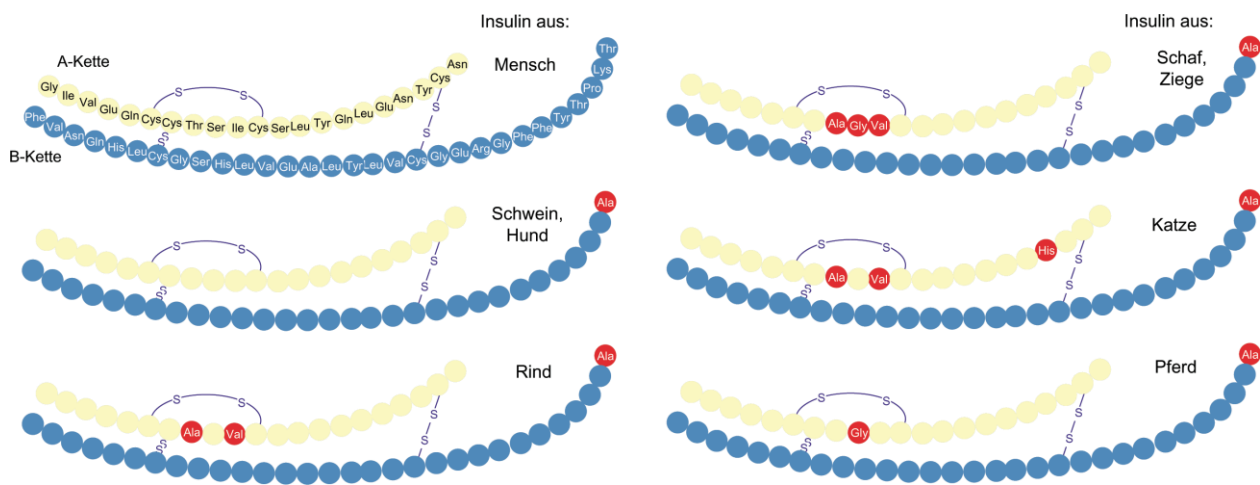


Abbildung 4 Primärstruktur verschiedener Insulinmoleküle (mod. nach Zündorf & Dingermann, 2001)

Lange Zeit waren die aus verschiedenen Tieren gewonnenen Insuline die einzige verfügbare Quelle für Insulin. Sie wurden in den Jahren nach 1922 ständig weiter abgewandelt und verbessert, wiesen aber immer noch den Nachteil auf, dass aufgrund von Verunreinigungen und den noch vorhandenen geringen Strukturunterschieden, immunologische Sensibilisierungen nicht ausblieben. Erst die Umstellung auf Monospezies-Insuline, sowie die Verbesserung des Reinheitsgrades durch verschiedene chromatographische Verfahren brachte tierische Insuline hervor, die besser verträglich waren, als die zuerst eingesetzten tierischen Mischinsuline, wobei geringe Strukturunterschiede immer noch immunologische Reaktionen hervorrufen konnten (Dilg, 2001; Hirsch, 2005). In den siebziger Jahren gelang Schweizer Chemikern erstmals die Totalsynthese des menschlichen Insulins. Prinzipiell war die Herstellung von humanem Insulin

jetzt möglich, doch konnten nur geringe Mengen produziert werden, da die Synthese anspruchsvoll und teuer war (Pliska et al., 2005). 1982 kam mit Hilfe der Biotechnologie der Durchbruch. Es wurde das erste gentechnisch bzw. semisynthetisch hergestellte humane Insulin auf den Markt gebracht (Dilg, 2001). Ein etabliertes Verfahren war hierbei die Humanisierung von Schweineinsulin, indem das terminale Alanin durch ein Threonin ausgetauscht wurde. Die Firma Hoechst entwickelte hierzu ein Verfahren, in dem unter kontrollierten Bedingungen die Endoprotease Trypsin gezielt nur nach der basischen Aminosäure Lysin_{B29} das Schweine Insulin spaltet, die Rückreaktion unter Verwendung eines Threonin-Esters in Form einer Transpeptidierung abläuft und dieser zuletzt zu aktivem Insulin hydrolysiert wird (Zündorf & Dingermann, 2001). Die Produktion von Insulin unter Verwendung tierischer Quellen wies aber immer noch eine große Schwäche auf. Zur Produktion wurden sehr große Mengen an Schlachttieren benötigt, was jedoch aufgrund der benötigten Menge an Schlachttieren infolge einer ständig steigenden Anzahl an Diabetikern sowie der aufkommenden BSE-Diskussion keine Lösung auf Dauer war und zu anderen Wegen der Insulinproduktion geführt hat. Derzeit sind drei biotechnologische Verfahren etabliert, nach denen rekombinantes Human-Insulin hergestellt wird oder wurde (Dingermann et al., 2002).

Das erste gentechnisch erzeugte Insulin wurde von der kalifornischen Firma Genentech hergestellt (Pliska et al., 2005). Genentech synthetisierte hierzu zunächst zwei Teilgene des Insulin, die jeweils für die A- oder B-Kette codierten. Die Überlegung, die diesem Verfahren zu Grunde lag, war, dass Insulin aus zwei Proteinketten besteht und diese getrennt voneinander synthetisiert werden können. Die Verwendung von synthetischen Genen bot den Vorteil, dass so die Aminosäure-Codons für den Produktions-Stamm optimiert wurden und hierdurch eine optimale Translations-Effizienz erzielt werden konnte. Die beiden Teilgene wurden anschließend jeweils auf einem bakteriellen Plasmid unmittelbar hinter den ATG-Initiationscodon (Methionin) des bakteriellen Tryptophan-Synthase- oder β -Galaktosidase Gens inseriert und in zwei getrennte E. coli-Stämme transformiert. Die beiden so synthetisierten Insulinketten trugen an ihrem jeweiligen N-terminalen Ende ein Fusionsprotein, mit dem die beiden Proteine effizient aufgereinigt werden konnten. Die Fusionsproteine wurden im nächsten Schritt durch eine

Behandlung mit CNBr, welches Peptidbindungen ausschließlich nach Methionin-Resten spaltet, abtrennt. Die so erhaltenen Insulinketten wurden abschließend durch oxidative Kopplung über die Ausbildung von Disulfidbrücken miteinander zum aktiven Insulin verknüpft. Dieser Prozess war jedoch sehr ineffektiv, da durch eine falsche Ausbildung der Disulfidbrücken eine Vielzahl von Nebenprodukten entstand, welche zum einen die Ausbeute verringerten und zum anderen die weiteren Aufbereitungsschritte verkomplizierten. Eine modifizierte Produktionsmethode, die wesentlich effektiver vonstatten geht, verwenden die Firmen Berlin-Chemie, Lilly und Sanofi-Aventis. Ein synthetisches Insulingen, das für die A-, B- und C-Kette codiert, wird unmittelbar an den ATG-Initiationscodon des bakteriellen Tryptophan-Synthase-Gens inseriert. Das Plasmid wird in einen *E. coli*-Stamm transformiert, woraufhin dieser ein Fusionsprotein synthetisiert, das aus dem Proinsulin plus dem Fusionsprotein am N-terminalen Ende besteht. Nach Isolierung wird das Fusionsprotein wieder mittels CNBr-Behandlung fragmentiert und so das natürliche N-terminale Ende des Insulinmoleküls erzeugt. Die Ausbildung der korrekten Disulfidbrücken mittels oxidativer Sulfitolyse und anschließender Oxidation bei pH 10,6 erfolgt wesentlich effektiver als im erst genannten Verfahren, da die aktive Struktur des Insulins im Proinsulin bereits vorgeformt ist. Das C-Peptid wird in diesem Verfahren abschließend durch Behandlung mit Carboxypeptidase B und Trypsin entfernt. Einen anderen Weg der gentechnischen Insulinherstellung hat die Firma NovoNordisk gewählt. Sie benutzt als Wirtssystem nicht das Bakterium *E. coli* sondern die Bäckerhefe *S. cerevisiae*. NovoNordisk verwendet hierfür ein spezielles Kunstgen, das neben der A- und B-Kette noch ein auf drei Aminosäuren verkürztes C-Peptid trägt. Das kurze C-Peptid kann von Hefeproteasen nicht hydrolysiert werden und ist gleichzeitig so flexibel, dass die beiden Ketten in eine günstige Position zueinander gebracht und noch in der Hefe die korrekten Disulfidbrücken ausgebildet werden. Weitere Komponenten des Gens zur Produktion des abgewandelten Proinsulins sind der Promotor des Triphosphat-Isomerase-Gens aus der Hefe, sowie eine Sequenz für ein Signalpeptid, das für die Ausschleusung des Proteins aus der Zelle sorgt. Auf diesem Weg kann ein Protein gewonnen werden, das weitgehend frei ist von Wirts-Proteinen, einen korrekten N-Terminus aufweist und in dem alle Disulfidbrücken korrekt geknüpft sind. Das C-Peptid wird abschließend, ähnlich dem Verfahren

zur Umwandlung von Schweineinsulin zu Humaninsulin, entfernt. Im wasserfreien Milieu spaltet Trypsin gezielt hinter den beiden Lysin-Resten des Proinsulins und verlängert anschließend in der Rückreaktion durch Transpeptidierung die B-Kette um einen Threoninester-Rest, der zuletzt zu aktivem Insulin hydrolysiert wird (Dingermann, 1999; Zündorf & Dingermann, 2001).

Da es sich bei den Produkten aus den drei beschriebenen Verfahren um gentechnisch hergestellte Produkte handelt, müssen sie der allgemeinen Monographie des Europäischen Arzneibuchs „DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte“ genügen. *DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte werden durch genetische Modifikation hergestellt, bei der die für das benötigte Produkt codierende DNA gewöhnlich mit Hilfe eines Plasmids oder viralen Vektors in einen geeigneten Mikroorganismus oder eine geeignete Zelllinie eingeführt wird, in denen diese DNA exprimiert und in Protein translatiert wird. Das gewünschte Produkt wird dann durch Extraktion und Reinigung gewonnen. Die vor der Aufnahme des Vektors vorliegende Zelle oder der Mikroorganismus wird als Wirtszelle bezeichnet, die im Herstellungsprozess verwendete stabile Verbindung der beiden als Wirt-Vektor-System* (Ph. Eur., 2008). Konkret bedeutet dies, dass gentechnisch gewonnene Produkte definitionsgemäß immer Proteine sind und neben dem gesamten Herstellungsprozess auch das biologische Wirtssystem für die Identität des Produktes relevant ist, was sich wiederum in höheren Anforderungen an die Produktion niederschlägt, aber auch dazu geführt hat, dass die heutigen biosynthetisch hergestellten Insuline dem endogenen Insulin bis auf die dreidimensionale Struktur ähneln (Heinemann & Richter, 1993; Zündorf, 1999). Da die auf diesem Wege gewonnenen Insuline im Vergleich zum endogenen Insulin allerdings immer noch Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik aufwiesen, wurde in den 90er Jahren, infolge der Veröffentlichung der Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) sowie der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a, 1998b), in denen der Stellenwert einer guten Stoffwechseleinstellung im Hinblick auf die Verzögerung bzw. Verhinderung von Spätkomplikationen gezeigt werden

konnte, die Forderung nach Insulinen laut, die der endogenen basalen und Mahlzeiten bezogenen Insulinsekretion mehr ähneln als die verfügbaren Humaninsuline (Hirsch, 2005; Berger & Heinemann, 1997). In der Folge wurden mit Hilfe der Biotechnologie verschiedene Anstrengungen unternommen, Insuline zu erhalten, die diesem Anforderungsprofil entsprechen. Im Jahr 1996 wurde schließlich das erste der sog. „Insulinanaloga“, das Insulin lispro, von der Firma Lilly in den Markt eingeführt, dem weitere, sowohl kurz- als auch langwirkende Analoga folgten.

Bei den heute auf dem Markt befindlichen Insulinformulierungen unterscheidet man demnach nach der Art des Insulins (humanes Insulin, Insulinanaloga¹), nach der therapeutischen Charakteristik (kurz wirksames Insulin, besonders rasch und kurz wirkendes Insulin, Verzögerungsinsulin, langwirkendes Insulin und Kombinationsinsulin) sowie seit 2006 zwischen parenteralem und inhalativem Insulin, wobei letzteres von der Firma Pfizer im Jahr 2008 wieder vom Markt genommen wurde.

3.2 Kurzwirksame Insulinanaloga

Im Vergleich zur physiologischen Insulinfreisetzung weist die subkutane Injektion, wie sie in der Diabetestherapie üblicherweise zur Anwendung kommt, per se einige Besonderheiten auf. So neigen Insulinmoleküle in höherer Konzentration bzw. in Gegenwart von Zink-Ionen, zu einer Selbstassoziation in Form von Hexameren die, bevor das Insulinmolekül an der Zielzelle wirken kann, zur Resorption erst in Dimere und Monomere zerfallen müssen (Abbildung 5). Unter physiologischen Bedingungen dient dies dem Transport sowie der Speicherung, wohingegen im Rahmen einer subkutanen Injektion eine geringere bzw. verlangsamte Absorption die Folge ist, da die Dissoziation den zeitlimitierenden Schritt in diesem Prozess darstellt (Brange et al., 1988). Postprandial kommt es, im Vergleich zur physiologischen Insulinsekretion, zu einem langsameren Anstieg der Insulinspiegel, die anschließend unphysiologisch lange erhöht bleiben (Berger & Heinemann, 1997; Bethel & Feinglos, 2002). Die Konsequenzen hieraus sind:

¹ Das letzte noch am Markt befindliche Schweineinsulin-Präparat wurde im Jahr 2006 aus dem Handel genommen (Pfannkuche & Schicktanz, 2007)

- die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes
- eventuell die Einnahme einer Zwischenmahlzeit
- eine postprandiale Hyperglykämie, sowie
- die Gefahr von Hypoglykämien in den interprandialen Phasen (Bretzel und Schatz, 2006; Forst, 2001).

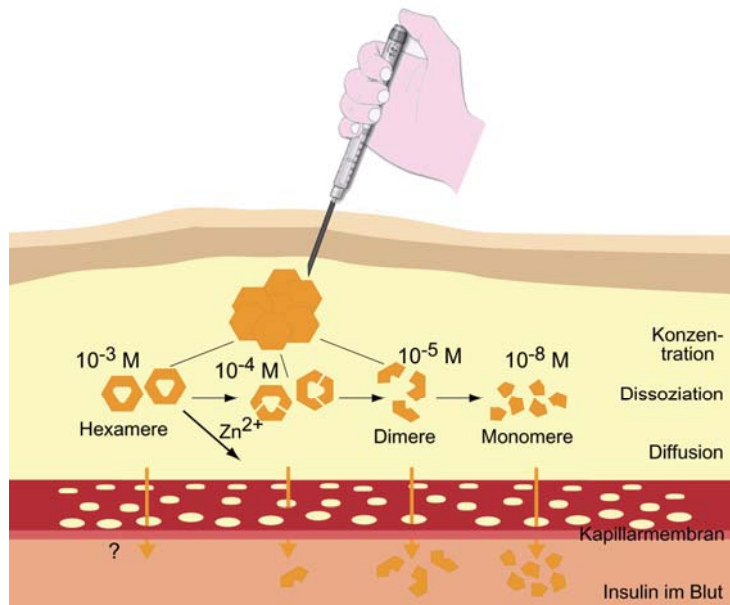


Abbildung 5 Insulinresorption nach subkutaner Injektion (mod. nach Lill, 2001; www.solostar.de)

Für die Assoziation der Insulin-Monomere haben die beiden Aminosäuren an Position 28 (Prolin) und an Position 29 (Lysin) der B-Kette eine entscheidende Bedeutung (Dingermann et al., 2002). Verschiedene Modifikationen an diesen Positionen führen zu Insulinen, die eine geringere Selbstassoziationstendenz aufweisen und so zu einem schnelleren Wirkbeginn und einer kürzeren Wirkdauer führen, ohne hierbei die dreidimensionale Raumstruktur zu destabilisieren oder mit der biologischen Aktivität des Proteins zu interagieren (Abbildung 6) (Brange et al., 1988).

Die C-max-Werte werden im direkten Vergleich der kurzwirksamen Analoginsuline mit Humaninsulin in etwa der halben Zeit erreicht und liegen in etwa doppelt so hoch (Dingermann, 1999; Hirsch, 2005).

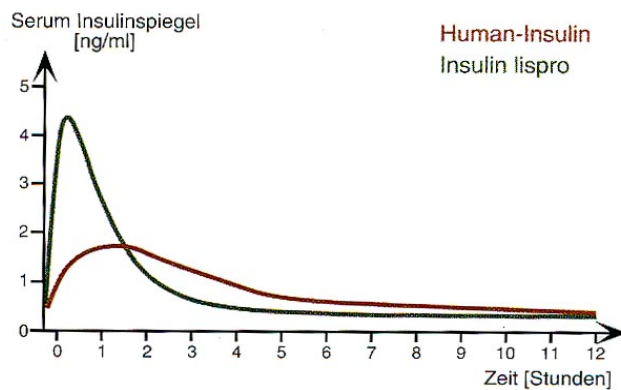


Abbildung 6 Zeit-Wirkprofile von Insulin lispro und Human-Insulin (nach Dingermann, 1999)

In euglykämischen Clamp-Studien konnte ermittelt werden, dass beispielsweise die Wirkung der beiden Analoga lispro und aspart nach einer s.c. Injektion bereits nach 5-15 Minuten einsetzt. Die maximalen Plasmaspiegel werden nach 30-90 Minuten erreicht, bei einer Wirkdauer von nur 4-6 Stunden (Hirsch, 2005). Nach i.v. Injektion ist die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik identisch zum Humaninsulin (Bolli et al., 1999). Humaninsulin weist dagegen, bei gleicher Dosierung, einen um ca. 10-15 Minuten verzögerten Wirkbeginn auf. Maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach 2-3 Stunden erreicht. Die Wirkdauer beträgt hingegen deutlich länger und wird mit bis zu 8-10 Stunden angegeben (Hirsch, 2005).

Vorteile die sich aus den veränderten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Analoginsuline ergeben können, sind:

- eine bessere Kontrolle der postprandialen Blutzuckerspiegel und der Stoffwechseleinstellung,
- eine Verbesserung des Lipidstatus und der freien Fettsäuren,
- eine Reduktion der Hypoglykämierate,
- der Wegfall des Spritz-Ess-Abstandes,
- die eventuell wegfallende Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten,
- eine Besserung der Lebensqualität durch ein höheres Maß an Flexibilität sowie
- eine geringe inter- und intraindividuelle Variabilität (Bethel & Feinglos, 2002; Bolli et al., 1999; Bretzel & Schatz, 2006; Daily et al., 2004; Feinglos et al., 1997; Forst, 2001; Heinemann & Heise, 2001; Hirsch, 2005; Periello et al., 2005).

Insgesamt sollen die Änderungen in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu einer weiteren Angleichung an die physiologische Insulinsekretion führen, die Flexibilität des einzelnen erhöhen sowie den Patienten so weit wie möglich ein „normales“ Leben zu ermöglichen (Hirsch, 2005) (Abbildung 7).

Bald hat das Warten ein Ende

Lilly forscht: 1. damit die Mischinsulin-Therapie noch einfacher wird

Lilly forscht: 2. für ein Mischinsulin ohne Spritz-Ess-Abstand

Lilly forscht: 3. nach einem Mischinsulin für glattere Blutzuckerspiegel

„Gibt es ein Insulin, in das ich ein hohes Maß an Vertrauen setzen kann?“
Humalogisch!

„Gibt es ein Insulin, das meinen Bedürfnissen entspricht?“
Humalogisch!

NovoRapid®:
Schnelle Wirkung – große Freiheit

Besonders stark bei der Reduktion postprandialer Blutzuckerwerte^{1,2}

Humalog[®] Insulin lispro

Mahlzeit ist Apidra®-Zeit

NovoRapid®
(Insulinaspart)
Schnell. Effektiv. Flexibel.

Humalog + Huminsulin/Basal

Nie waren Diabetiker näher am normalen Leben

Wer weiß schon vorher, ob's ihm schmeckt?

Abbildung 7 Ausschnitt aus verschiedenen Werbeanzeigen für kurzwirksame Insulinanaloga (1996-2007)

Aktuell befinden sich 3 kurz wirksame Insulinanaloga auf dem deutschen Markt:

Handelsname	Wirkstoff	Pharm. Unternehmer	Produktionszellelinie
Humalog [®] Liprolog [®]	Insulin lispro	Lilly Berlin Chemie	E. coli
NovoRapid [®]	Insulin aspart	NovoNordisk	S. cerevisiae
Apidra [®]	Insulin glulisin	Sanofi-Aventis	E. coli

Tabelle 1 Kurzwirksame Insulinanaloga auf dem Deutschen Markt

3.2.1 Insulin lispro

ATC-Code:	A10AB04
DDD:	40 I.E.
Zulassung EMEA:	30. April 1996 (Verlängerung der Zulassung am 30.04.2001)
Patentablauf:	11 / 2010

Das erste für die klinische Anwendung zugelassene Insulinanaloge ist das kurz und schnell wirkende Insulin lispro, ein Humaninsulin-Analoge, das DNA-rekombinationstechnisch in *E. coli* als Wirtszellstamm hergestellt wird. Durch Austausch der Aminosäuren Prolin_{B28} und Lysin_{B29} nach Lysin_{B28} – Prolin_{B29} („*lis pro*“) verringert sich die Fähigkeit des Insulinmoleküls, sich zu Dimeren oder Hexameren zu assoziieren, um den Faktor 300, wodurch eine schnellere subkutane Resorption möglich wird. Die Bindungsfähigkeit an den Insulinrezeptor ändert sich durch diese Modifikation nicht (Dingermann, 1999; Forst, 2001). Die Folge dieser Modifikation ist, wie oben bereits beschrieben, eine schnellere und kürzere therapeutische Wirkung. Das Sicherheitsprofil ist den derzeit vorhandenen menschlichen Insulinen vergleichbar (EMEA, 2008a). Insulin lispro wird in Deutschland sowohl von Lilly (Humalog®) als auch von Berlin-Chemie (Liprolog®) vertrieben.

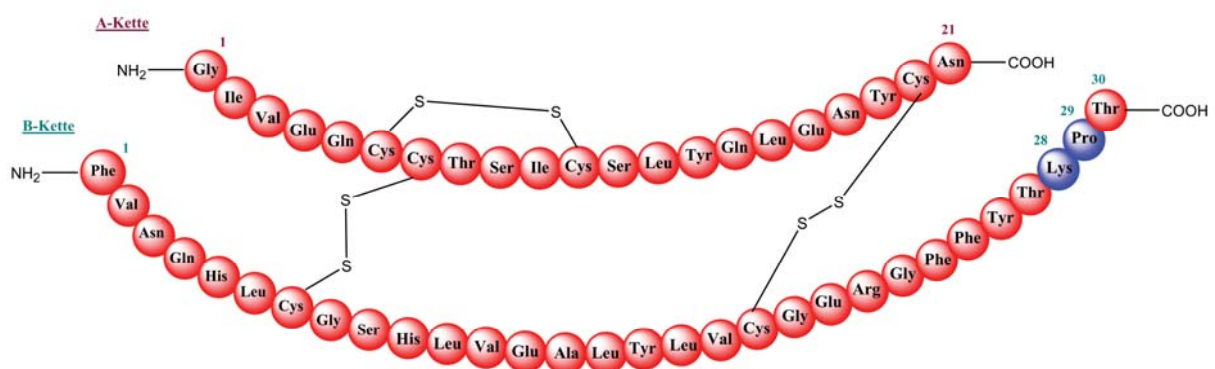


Abbildung 8 Insulin lispro (Humalog®)

3.2.2 Insulin aspart

ATC-Code:	A10AB05
DDD:	40 I.E.
Zulassung EMEA:	07. September 1999 (Verlängerung der Zulassung am 07.09.2004)
Patentablauf:	08 / 2011

Insulin aspart ist das zweite, im Jahr 1999 zugelassene, kurz und schnell wirkende Humaninsulin-Analoga. Es wird ebenfalls DNA-rekombinationstechnisch gewonnen. Als Wirtszellstamm nutzt NovoNordisk jedoch nicht *E. coli*, sondern greift auf die „Bäckerhefe“ *Saccharomyces cerevisiae* zurück. Durch Austausch der Aminosäuren Prolin_{B28} gegen Asparaginsäure („*aspart*“) wird die Selbstassoziation der Insulinmoleküle durch die negative Ladung der neu eingeführten Aminosäure verhindert (Dingermann et al., 2002). Das Sicherheitsprofil weist nach der EMEA keine Unterschiede zum Humaninsulin auf (EMEA, 2008b)

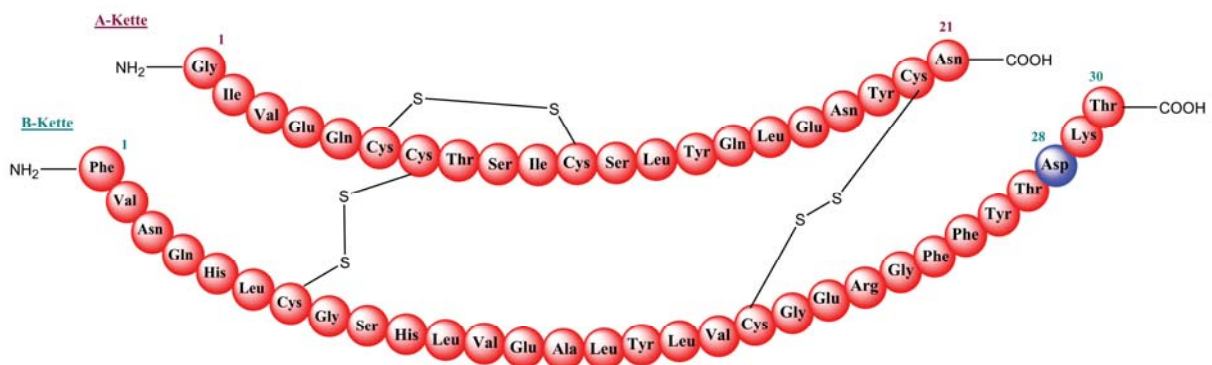


Abbildung 9 Insulin aspart (NovoRapid®)

3.2.3 Insulin glulisin

ATC-Code:	A10AB06
DDD:	40 I.E.
Zulassung EMEA:	27. September 2004
Patentablauf:	09 / 2019

Der jüngste Vertreter der Klasse der kurzwirksamen Insulinanaloga stellt das im Jahr 2004 zugelassene und von Sanofi-Aventis vertriebene Insulin glulisin dar. Es wird, wie auch das Insulin lispro, DNA-rekombinationstechnisch in *E. coli* als Wirtszellstamm hergestellt. Durch Austausch der Aminosäuren Asparagin_{B03} gegen Lysin und Lysin_{B29} gegen Glutaminsäure („glulisin“), kann das Insulinmolekül nicht mehr zu Hexameren aggregieren und wird schneller resorbiert. Das pharmakokinetische Wirkprofil sowie das Sicherheitsprofil ist vergleichbar zu den beiden anderen kurzwirksamen Insulinanaloga (Hirsch, 2005; EMEA, 2008c).

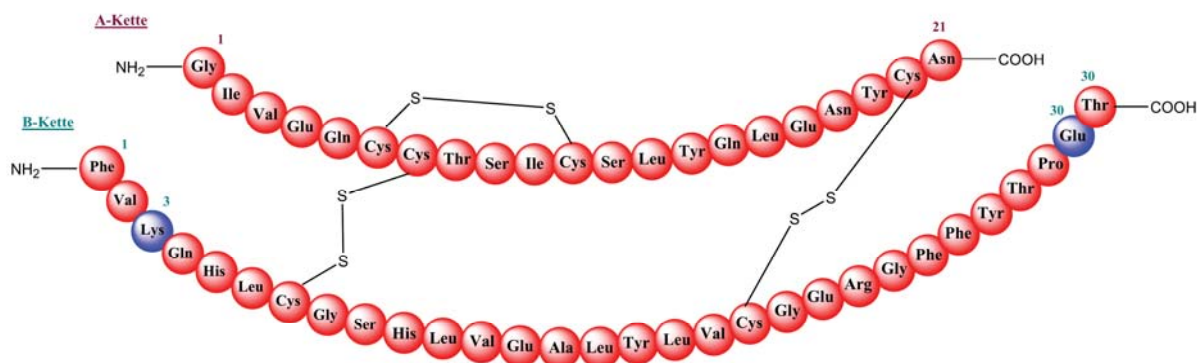


Abbildung 10 Insulin glulisin (Apidra®)

3.3 Marktanalyse

In den letzten Jahren hat die Bedeutung der ATC-Gruppe der kurzwirksamen Insuline (A10AB), vor allem aufgrund der Ergebnisse des DCCT und der UKPDS, in denen der Stellenwert einer intensivierten Therapie gezeigt werden konnte (DCCT Research Group, 1993; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998a, 1998b; Holman et al., 2008), sowohl absolut als auch relativ gesehen, kontinuierlich zugenommen. Zieht man beispielsweise die Anzahl der über den Pharmazeutischen Großhandel an Apotheken verkauften Packungen heran (IMS Health, Der Pharmazeutische Markt (DPM)), zeigt sich, dass in absoluten Zahlen gesehen (Abbildung 11), sowohl der Gesamt-Insulinmarkt in den Jahren 2000 bis 2007 stark angewachsen ist (+44,7%), als auch der Markt der kurzwirksamen Insuline (+122,3%). Letztgenannte Gruppe weist ein überproportional starkes Wachstum auf, was sich sehr deutlich zeigt, wenn man den Insulinmarkt in kurzwirksame- und alle anderen Insuline trennt (Abbildung 11, grüne vs. lila-Linie).

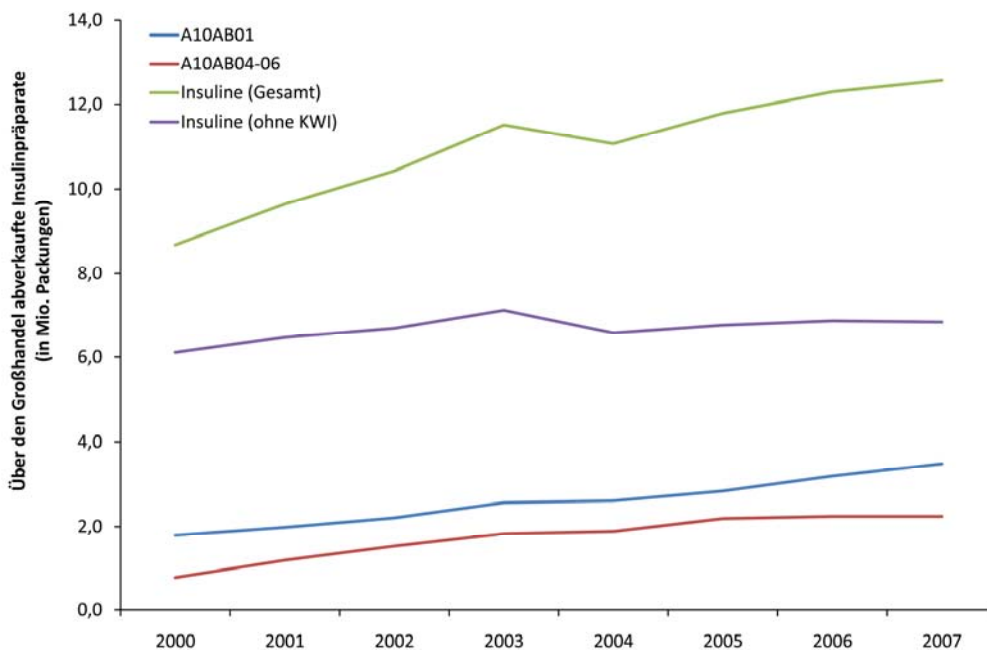


Abbildung 11 Über den Großhandel an Apotheken verkaufte Packungen von Insulinpräparaten (IMS: DPM)
Es wird deutlich, dass selbst im „GMG-Jahr“ 2004, welches u.a. durch „Vorzieheffekte“ gekennzeichnet und in dem die Anzahl der abgegebenen Packungen im Vergleich zum Vorjahr rückläufig war (Schwabe & Paffrath, 2005), die Gruppe der kurzwirksamen Insuline eine

Zunahme in der Anzahl der verkauften Packungen verzeichnen konnte. Insgesamt ist der Anteil der kurzwirksamen Insuline am Gesamtmarkt im betrachteten Zeitraum von knapp 30% auf über 45% angestiegen (Abbildung 12).

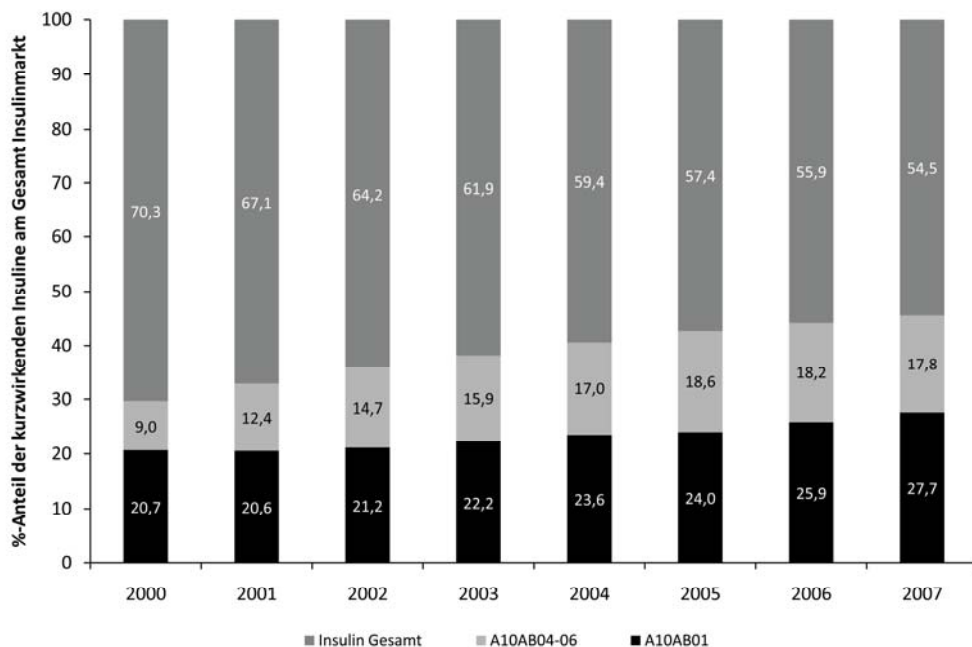


Abbildung 12 Prozentualer Anteil der kurzwirksamen Insuline am gesamten Insulinmarkt (IMS: DPM)

Da der Arzneimittelmarkt in Deutschland noch einmal unterteilt werden kann in den GKV- bzw. den PKV-Markt, reicht ein Blick auf die DPM-Daten von IMS Health nicht aus. Soll der Arzneimittelmarkt der GKV näher betrachtet werden, muss eine andere Datenquelle herangezogen werden. Das Standardwerk stellt in diesem Fall der AVR dar (Schwabe & Paffrath, 1998-2008).

Über die Jahre 1997 (ein Jahr nach Markteinführung von Insulin lispro) bis 2007 zeigt sich, wie zu erwarten war, hinsichtlich der Nutzung von Präparaten aus der Gruppe der kurzwirksamen Insuline im GKV-Markt ein ähnlich gerichteter Effekt wie im gesamten deutschen Arzneimittelmarkt (Abbildung 12 und Abbildung 13). Der Anteil der kurzwirksamen Insuline am gesamten Insulinmarkt ist in der GKV im Vergleich der Jahre 2000 bis 2007 von 29% (IMS: ~30%) auf 48% (IMS: ~45%) angestiegen. Zwischen den Jahren 2000 und 2007 sind sowohl der Gesamt-Insulinmarkt (+60,3%) (1997-2007: 118,6%), wie auch der Markt der kurzwirksamen Insuline (+161,2%) (1997-2007: 429,7%) stark angewachsen. Vor allem die Untergruppe der

kurzwirksamen Insulinanaloga zeigt im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin zwischen den Jahre 2000-2007 erneut ein sehr dynamisches Wachstum (231,3% im Vergleich zu 130,7%).

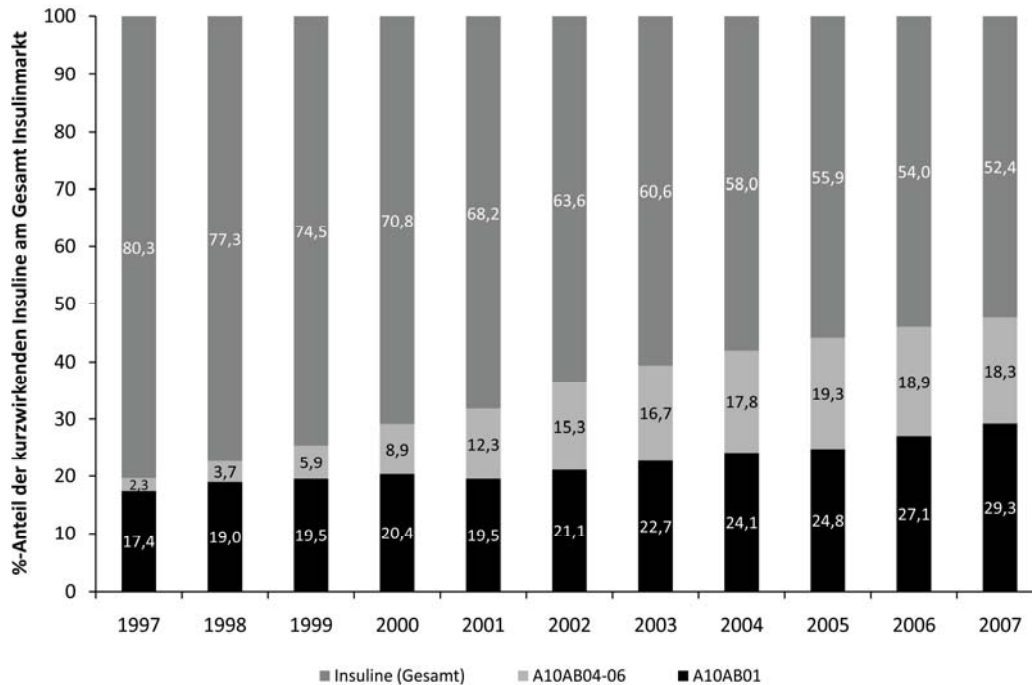


Abbildung 13 Prozentualer Anteil der kurzwirksamen Insuline am gesamten Insulinmarkt nach verordneten DDD (Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

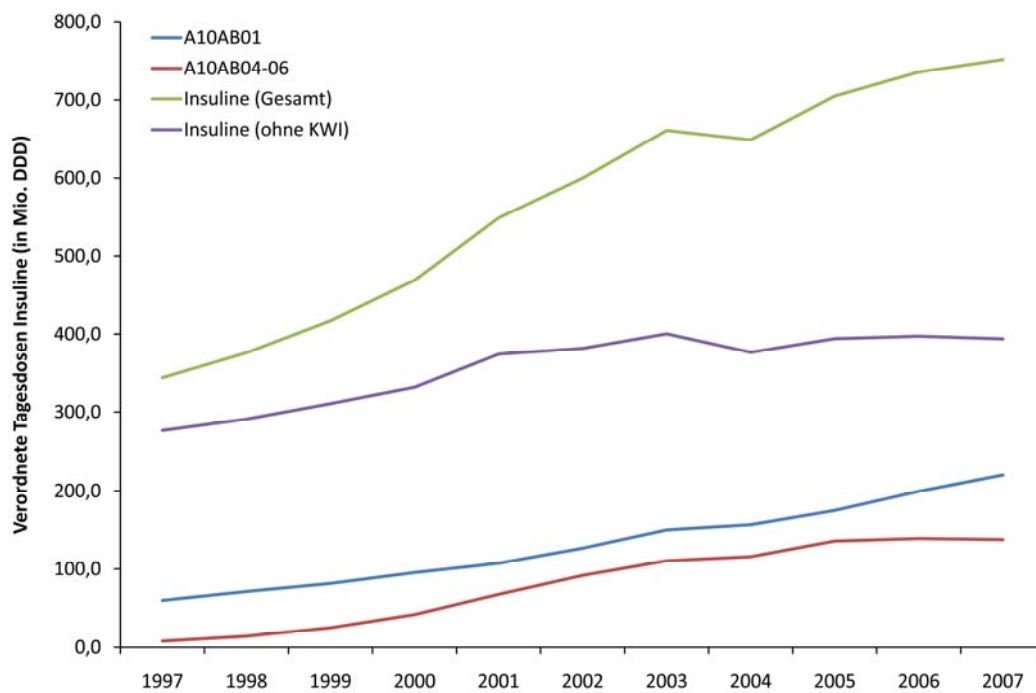


Abbildung 14 Zu Lasten der GKV verordnete Tagesdosen von Insulinpräparaten in den Jahren 1997-2007 (Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

3.3.1 Vergleich GKV vs. PKV

Liegen beide Datenquellen vor, besteht die Möglichkeit, der Frage nachzugehen, ob und wenn ja welche Unterschiede in der Nutzung von kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulinen zwischen GKV- und PKV-Versicherten existieren. Zur Beantwortung dieser Frage wird folgende Vorüberlegung angestellt:

- Die DPM-Daten bilden den gesamten deutschen Arzneimittelmarkt ab.
- Die Daten des AVR bilden den Arzneimittelmarkt der GKV ab.
- In der GKV sind ca. 87,3% der Bundesbürger versichert (VdAK, 2007).
- In der PKV sind ca. 10,4% der Bundesbürger versichert (VdAK, 2007).

Werden demnach die aus dem AVR für die GKV ermittelten Werte von den Daten des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes abgezogen, kann eine Näherung für den PKV-Markt ermittelt werden (Hoffmann et al., 2008a). Im Detail wird hierbei auf die Einheit „Packungen“ zurückgegriffen, da diese, im Gegensatz zur Einheit der „DDD“, in beiden Datenquellen vorhanden ist. Als Einschränkung muss erwähnt werden, dass die Anzahl der zu Lasten der GKV in Apotheken abgegebenen Packungen im AVR nur für die nach Packungen führenden 3.000 Präparate (dieser Wert gilt ab dem Jahr 2003; in den Jahren 2000-2003 wurden lediglich die 2.500 führenden Präparate abgebildet) angegeben ist. Hieraus folgt, soll eine Vergleichbarkeit über die Zeit gewährleistet werden, dass einige im Markt befindliche Präparate von der Analyse ausgeschlossen werden müssen, da sie in beiden Datenquellen, aufgrund der Beschränkung im AVR, nicht in einem vergleichbaren Zeitraum gelistet sind. Konkret wird auf folgende Präparate zurückgegriffen, die in der Summe für 95,4% des entsprechenden Marktes im Jahr 2006 stehen:

- Insulinanaloga (ATC: A10AB04-06): Humalog®/Liprolog® (Lilly / Berlin-Chemie), NovoRapid® (NovoNordisk), Apidra® (Sanofi-Aventis)
- Humaninsulin (ATC: A10AB01): Actrapid® (NovoNordisk), Berlinsulin® H normal (Berlin –Chemie), Huminsulin® normal (Lilly), Insuman® Rapid / Infusat (Sanofi-Aventis)

Im Ergebnis finden sich zwei Auffälligkeiten (Abbildung 15). Zum ersten liegt der Analoga-Anteil, gemessen an allen entsprechenden Verkäufen im deutschen Arzneimittelmarkt, innerhalb

der Gruppe der kurzwirksamen Insuline in der PKV im Mittel mit 12,5%, selbst unter der konservativen Annahme, dass der Diabetes mellitus zwischen der GKV und der PKV in etwa gleich verteilt ist, über dem sich aus der Verteilung der Versicherten zu erwartenden Wert von ca. 10% bzw. im Anteil an Humaninsulin mit 7,9% unter dem Wert. Zum zweiten zeigt sich, dass in der PKV der Anteil der Insulinanaloga am Markt der kurzwirksamen Insuline sowohl deutlich über den entsprechenden Werten der GKV (PKV: 51,6% vs. GKV: 39,1%) liegt, als auch in fünf der acht betrachteten Jahre (2002 und 2004-2007) über den Verordnungsanteilen der kurzwirksamen Humaninsuline, wohingegen in der GKV die Analoga-Quote in all den Jahren mit deutlichem Abstand unter dem Wert von 50% blieb.

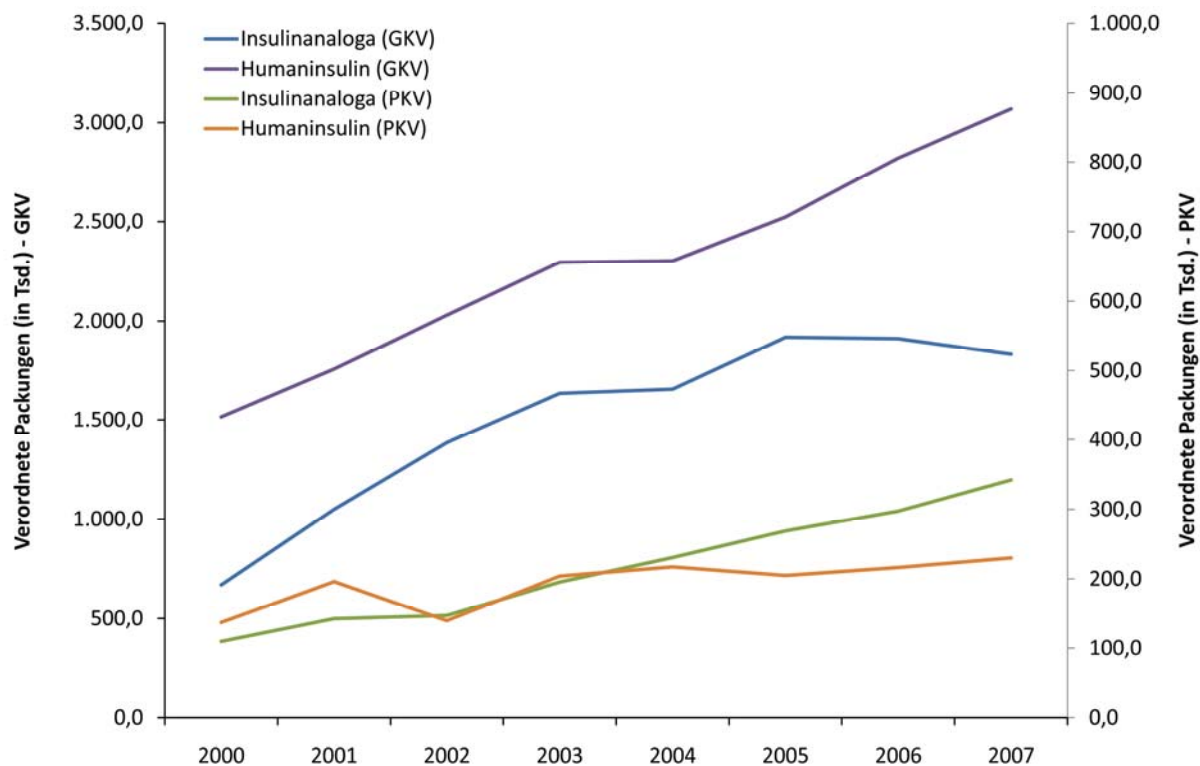


Abbildung 15 Vergleich GKV vs. PKV hinsichtlich der Nutzung von kurzwirksamen Humaninsulinen bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga über den Zeitraum der Jahre 2000-2007 (in Packungen)

Wird Abbildung 15 näher betrachtet, wird ein weiterer Unterschied zwischen der GKV und PKV sichtbar. Während in der PKV die verordneten Packungen an Insulinanaloga fast linear angestiegen sind, zeigen sich im Segment der GKV zwei Zonen des verlangsamten (Jahr 2004) bzw. sogar rückläufigen (Jahr 2006) Wachstums. Die Ursache für diesen Effekt liegt darin

begründet, dass in den Jahren 2004 und 2006 Markteingriffe Dritter im Segment der GKV erfolgten (2004: GKV-Modernisierungsgesetz; 2006: Entscheidung des G-BA zur Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern (s.u.)), wohingegen dies im Bereich der PKV nicht der Fall war.

In der Gesamtbetrachtung der Daten zeigt sich ein bereits von Ziegenhagen und Kollegen beschriebener Effekt: Privatversicherte erhalten im Vergleich zu GKV-Versicherten (in einigen Bereichen) deutlich mehr patentgeschützte Arzneimittel verordnet und kommen demzufolge deutlich eher und intensiver mit dem therapeutischen Fortschritt in Berührung (Ziegenhagen et al., 2004). Wird in die Überlegungen mit einbezogen, dass PKV-Versicherte im Vergleich zu GKV-Versicherten zusätzlich eine geringere Prävalenz von Diabetes haben (Kriwy & Mielck, 2006) verstärken sich die dargestellten Effekte in der Realität nochmals. Es kann jedoch festgehalten werden, dass der Analoga-Anteil selbst in der PKV, obwohl er in einigen Jahren bereits über dem Anteil von Humaninsulin liegt, sich noch immer deutlich unter entsprechenden Werten aus anderen europäischen Ländern befindet (Abbildung 16).

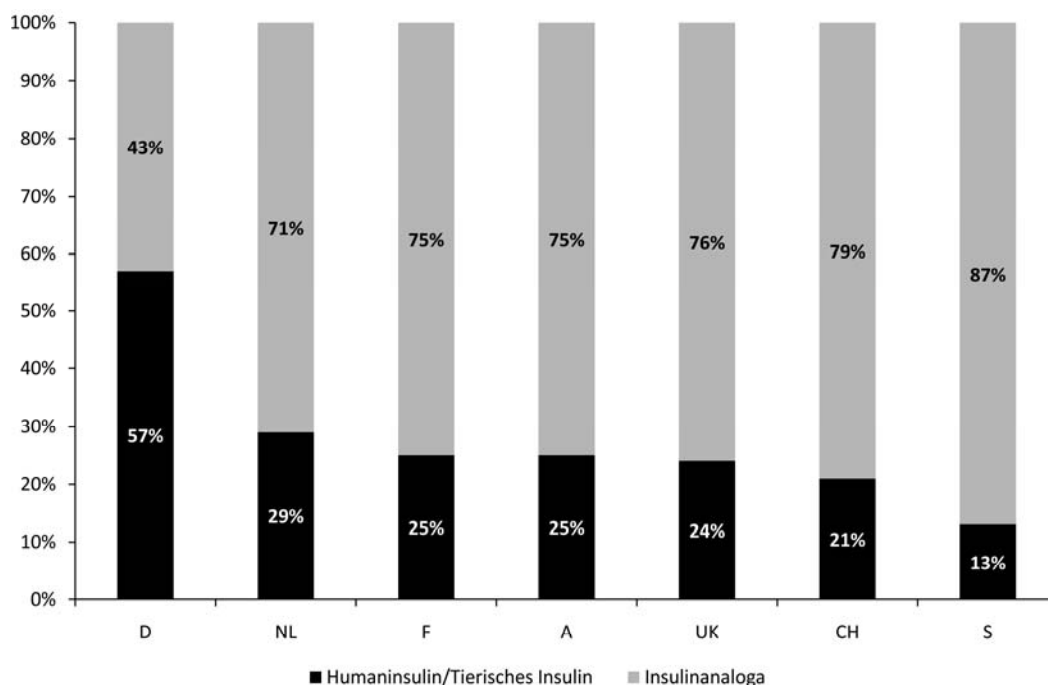


Abbildung 16 Anteile von Humaninsulin/Tierischem Insulin und Insulinanaloga im Segment der kurzwirksamen Insuline in verschiedenen Ländern des europäischen Wirtschaftsraums (nach BPI, 2006)

3.3.2 Produkt-Lebenszyklus und Marktdurchdringung

Wird die Marktsituation eines Arzneimittels bzw. einer Arzneimittelgruppe analysiert, sind auch die entsprechenden Produkt-Lebenszyklen bzw. die Marktdurchdringung von Interesse, da aus ihnen ebenfalls weitere Erkenntnisse abgeleitet werden können (Cassel et al., 2006). Grundsätzlich kann nach Guminski und Rauland bei Arzneimitteln zwischen sechs Lebensphasen unterschieden werden, die nicht unbedingt linear verlaufen müssen (Abbildung 17) (Guminski & Rauland, 2002):

- 1) Forschungs- und Entwicklungsphase
- 2) Markteinführung (→ Etablierung im Markt)
- 3) (Schnelle-) Wachstumsphase (→ Neugewinnung von Patienten/Kunden)
- 4) (Verlangsamte) Wachstumsphase, Reifephase (→ relativ stabiler Markt)
- 5) Marktsättigung (→ Marktanteile gehen verloren durch Konkurrenzprodukte)
- 6) Degenerationsphase (→ weitere Verluste an Marktanteilen).

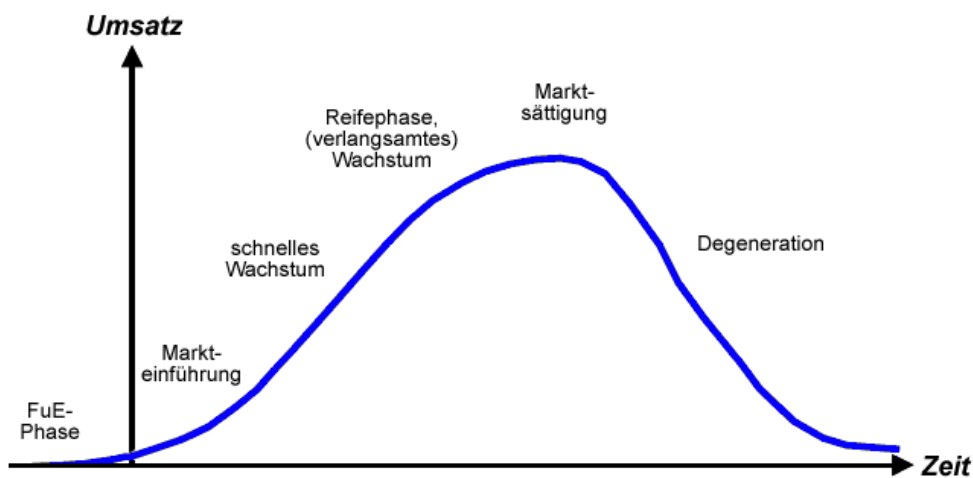


Abbildung 17 Theoretischer Lebenszyklus eines Arzneimittels (nach Guminski & Rauland, 2002)

Bevor die Produkt-Lebenszyklen allerdings für die Gruppe der kurzwirksamen Analoginsuline untersucht werden können, muss zunächst definiert werden, wie die entsprechenden Arzneimittel hinsichtlich ihres Innovationspotentials klassifiziert werden und wie methodisch vorgegangen werden soll. Zur Definition des „Innovationsgrades“ wird nachfolgend auf die seit dem Jahr 1982 in Deutschland genutzte Klassifikation von Fricke und Klaus zurückgegriffen. Die

Klassifikation geht primär von pharmakologischen Kriterien aus, legt das Hauptgewicht aber auf den angestrebten therapeutischen Effekt (Schwabe & Paffrath, 2008). Konkret wird unterschieden zwischen:

- (A): Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- (B): Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
- (C): Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
- (D): Eingeschränkter therapeutischer Wert bzw. nicht ausreichend gesichertes Therapieprinzip.

Die drei kurzwirksamen Insulinanaloga sind, wie in Tabelle 2 dargestellt, klassifiziert worden.

Methodisch gesehen, werden für die nachfolgenden Betrachtungen aus zwei Gründen auf die Zahlen des AVR zurückgegriffen. Zum ersten sind in ihm die in der Arzneimittelverbrauchsforschung als präziser als die Einheit „Packung“ geltenden definierten Tagesdosen angegeben (Fricke et al., 2008). Zum zweiten stehen die Daten über den kompletten Zeitraum der „Analogeära“ zur Verfügung. Da Lebenszyklen auf Produktebene betrachtet werden, diese aber nicht zeitgleich in den Markt eingeführt worden sind, wird die Zeitskala nicht auf feste Werte geeicht, sondern beginnt jeweils mit dem Jahr der Markteinführung.

Markteinführung	Wirkstoff	Handelsname	Bewertung
1996	Insulin lispro	Humalog®/Liprolog®	B
1999	Insulin aspart	NovoRapid®	C
2004	Insulin glulisin	Apidra®	C

Tabelle 2 Klassifikation der drei kurzwirksamen Insulinanaloga nach Fricke & Klaus (Schwabe & Paffrath, 1997, 2000, 2005)

Deutlich erkennbar ist der in der Literatur beschriebene Lebenszyklus beim ersten in den Markt eingeführten Insulinanaloga lispro, welches über einen Zeitraum von 11 Jahren betrachtet werden kann (Abbildung 18). Nach der Markteinführung erfolgte eine schnelle Wachstumsphase, die nach dem fünften Jahr bzw. zwei Jahre nach Markteintritt von Insulin aspart abflacht. Den höchsten Umsatz erreicht Insulin lispro nach sieben Jahren. Im achten Jahr

erfolgte ein Umsatzeinbruch der bei Insulin aspart im fünften Jahr nach Markteinführung zu beobachten ist. Beide Rückgänge sind u.a. auf die Umstellung der Arzneimittelpreisverordnung infolge des GMG zurückzuführen, mit der Präparate mit einem Apothekenverkaufspreis von über 28,50 Euro für die GKV günstiger wurden und in der Konsequenz der Umsatzrückgang nicht durch eine entsprechende Mengenausweitung kompensiert werden konnte (Pfannkuche & Schickkanz, 2006). Durch diesen Markteingriff erreicht Insulin lispro ca. 3 Jahre früher seinen Scheitelpunkt, als es für ein nach Fricke und Klaus mit „B“ klassifiziertes Arzneimittel zu erwarten gewesen wäre (Cassel et al., 2006). Ab dem achten Jahr deutet sich für Insulin lispro der Beginn der Sättigungsphase an. Bei Insulin aspart kann dieser Effekt für das 7. Jahr beobachtet werden. Dieser relativ gesehen frühe Eintritt in die Sättigungsphase korreliert wiederum mit einem Markteingriff Dritter. Im Jahr 2005 wurde von Seiten des IQWiG die Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern veröffentlicht, die schließlich im Jahr 2006 in einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie durch den G-BA mündete, mit der die Verordnungsfähigkeit über den Preis eingeschränkt wurde (s.u.).

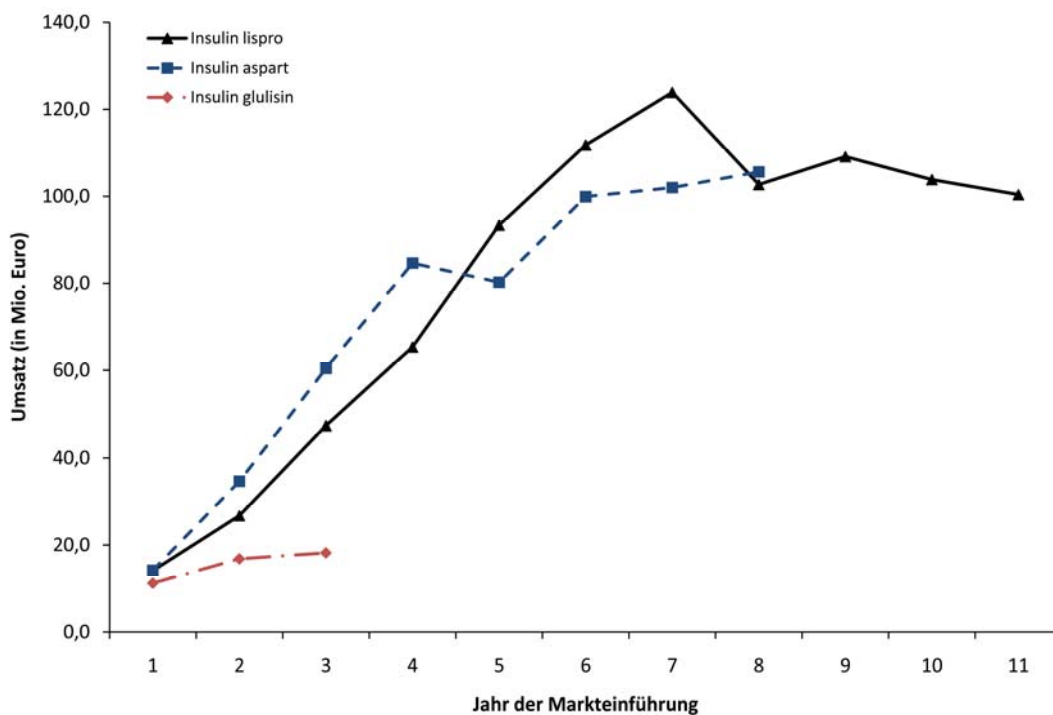


Abbildung 18 Produkt-Lebenszyklen der drei kurzwirksamen Insulinanaloga gemessen am Umsatz (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

Auffällig und unerwartet ist, dass Insulin aspart als Arzneimittel, welches nach Fricke und Klaus als sog „Analogpräparat“ eingestuft wird, bereits im zweiten Jahr nach Markteinführung höhere Umsatzwerte erreicht als das zuvor eingeführte „innovative“ Insulin lispro (Cassel et al., 2006).

Werden anstelle der Umsätze, die verordneten Tagesdosen bzw. die Preise pro Tagesdosis (Abbildung 19) oder aber die verordneten Packungen bzw. der Verordnungsrang nach Packungen (Abbildung 20) betrachtet, zeigt sich eine starke Robustheit der Ergebnisse. Bei näherer Betrachtung der Abbildung 19 zeigt sich zudem, dass sowohl nach Markteinführung des zweiten als auch dritten Analoginsulins noch kein Wettbewerb über den Preis untereinander eingetreten ist. Der beobachtete Rückgang in den mittleren Kosten pro DDD korreliert wiederum mit der Umstellung der Arzneimittelpreisverordnung im Jahr 2004. Auffällig ist abermals, dass Insulin aspart bereits nach 2 Jahren höhere Verordnungsmengen bzw. höhere Verordnungsränge erreicht als das als Innovator klassifizierte Insulin lispro.

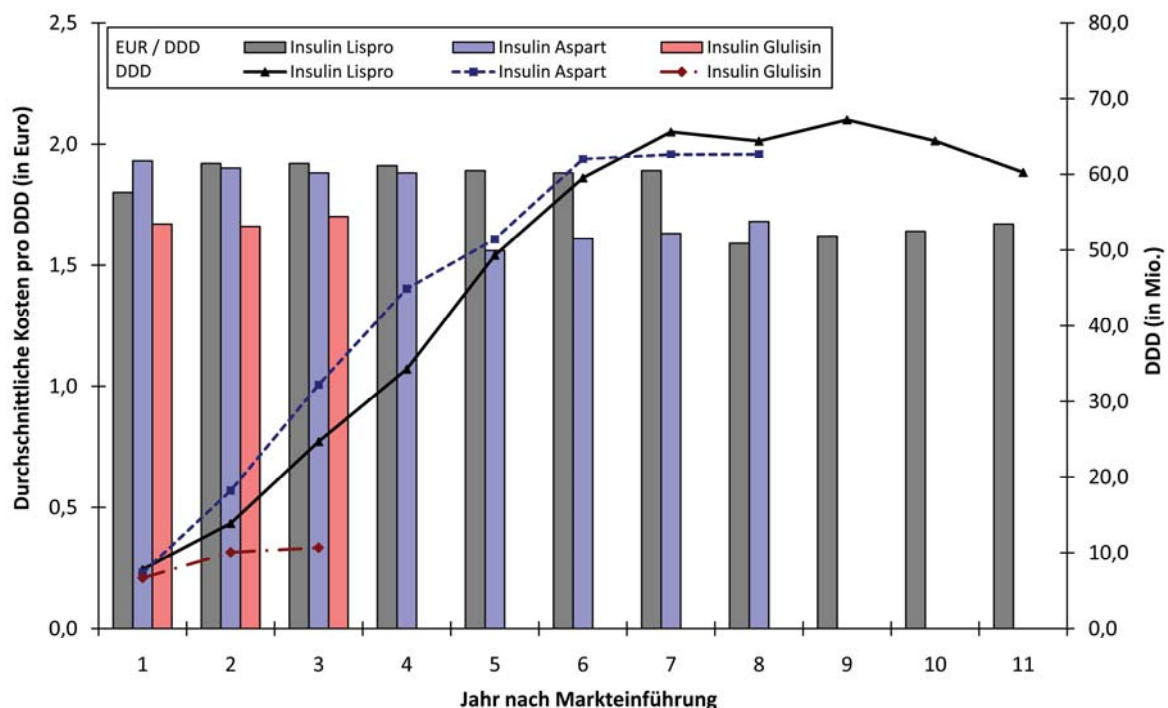


Abbildung 19 Produkt-Lebenszyklen der drei kurzwirksamen Insulinanaloge gemessen an den verordneten Tagesdosen sowie den durchschnittlichen Kosten pro Tagesdosis (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

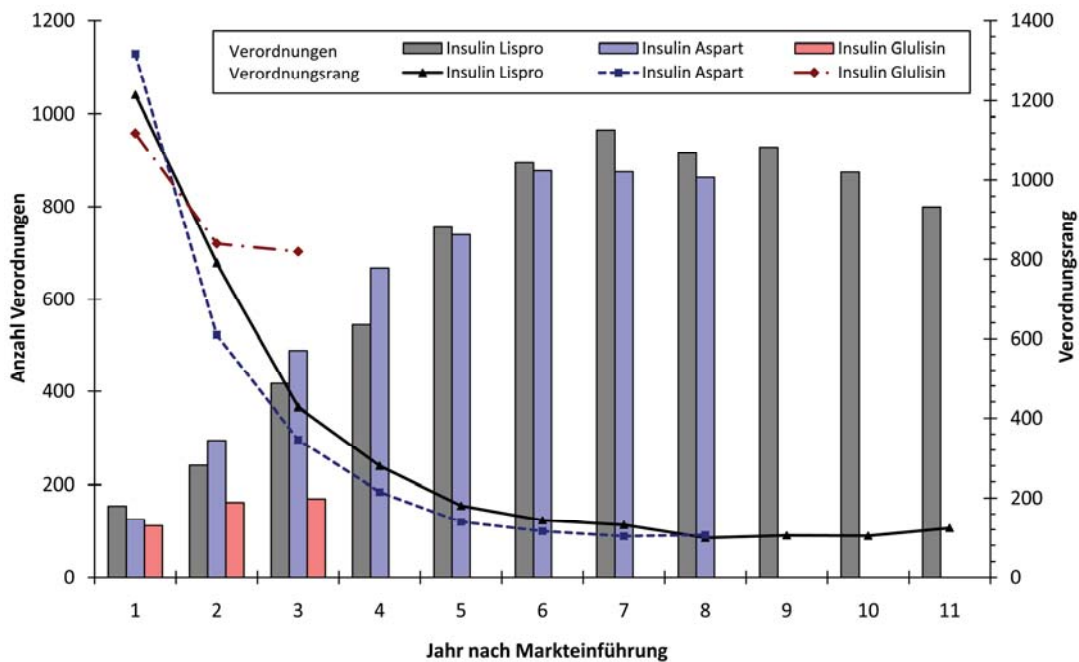


Abbildung 20 Produkt-Lebenszyklen der drei kurzwirksamen Insulinanaloge gemessen an den verordneten Packungen sowie dem Verordnungsrang nach Packungen (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

Um nachfolgend auch die Marktdurchdringung der drei kurzwirksamen Insulinanaloge darzustellen, werden die Entwicklungen der entsprechenden Präparate innerhalb der 5. ATC-Ebene weiter betrachtet (Abbildung 21).

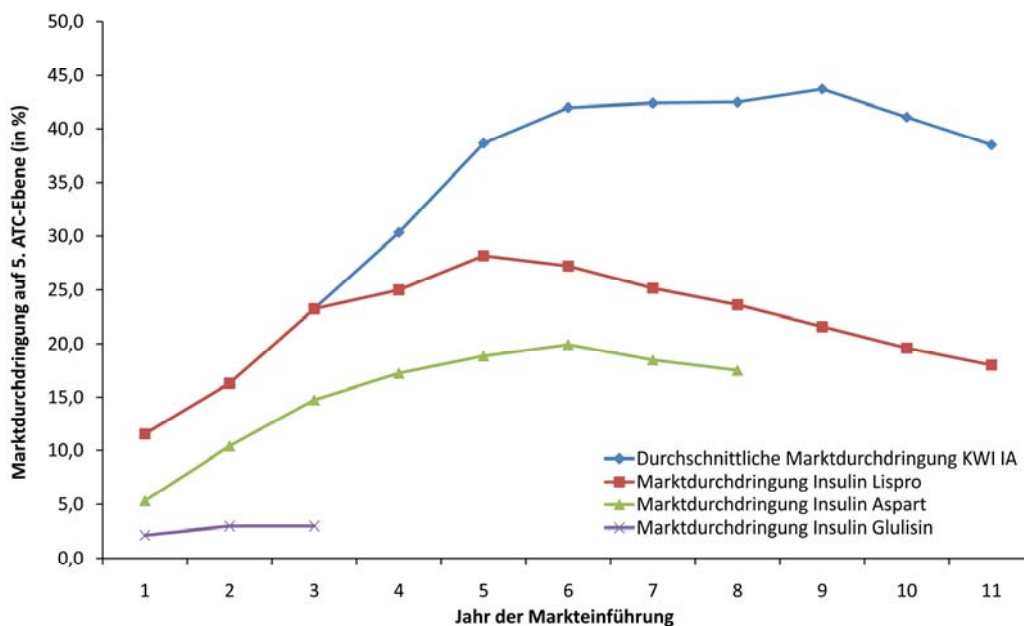


Abbildung 21 Marktdurchdringung der drei kurzwirksamen Insulinanaloge gemessen an den verordneten Tagesdosen innerhalb der ATC-Gruppe der kurzwirksamen Insuline (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008) (KWI IA – kurzwirksame Insulinanaloge)

Insgesamt gesehen, konnte die Gruppe der kurzwirksamen Insulinanaloge im Zeitraum der Jahre 1997 bis 2007 ihren Marktanteil von ca. 12% auf knapp 39% innerhalb des Marktes der kurzwirksamen Insuline ausdehnen. Innerhalb der Gruppe der kurzwirksamen Insulinanaloge zeigt sich, dass Lebenszyklen von Arzneimitteln beeinflussbar sind (Guminski & Rauland, 2002). Markteingriffe Dritter (Pfannkuche & Schick Tanz, 2006), ein grundsätzlicher Wandel in der Therapie (z.B. durch die Einführung von intensivierten Therapieregimen), die Einführung weiterer Wettbewerber (Häussler et al., 2002) und andere Faktoren, wie beispielsweise Marketingaktivitäten (SVR, 2005; Villanueva et al., 2003) oder (bevorstehende) Patentabläufe (Cassel et al., 2006), üben einen starken Einfluss auf die Produktlebenszyklen innerhalb einer relativ homogenen Gruppe von Arzneimitteln aus.

3.3.3 Finanzielle Aufwendungen

Aus der Perspektive der Kostenträger sind nicht nur die bislang betrachteten verordneten Mengen, sondern auch die hierfür absolut aufzuwendenden Ressourcen von Interesse. Die Datengrundlage für die nachfolgenden Betrachtungen bildet wiederum der AVR (Schwabe & Paffrath, 1998-2008). Die dargestellten Beträge stellen die Bruttoausgaben der Krankenkassen dar, d.h. des Apothekenverkaufspreises inkl. der von den Versicherten zu leistenden Zuzahlungen sowie der Rabatte nach §130 und 130a SGB V, aber exkl. eventuell von den Versicherten zu leistenden Mehrkosten.

Im Ergebnis zeigen sich zwischen den Jahren 1997 bis 2007 (Abbildung 22) verschiedene Effekte. Während die Aufwendungen für alle Fertigarzneimittel im betrachteten Zeitraum um über 42% angestiegen sind (1997: 17,4 Mrd. Euro; 2007: 24,8 Mrd. Euro), zeigt sich im Teilmarkt der Insuline ein Zuwachs von ca. 136% (1997: 455 Mio. Euro; 2007: 1.072 Mio. Euro). Der Teilmarkt der Insuline ist, wie auch der Gesamtmarkt, lediglich im Jahr 2004 aufgrund des GMG rückläufig gewesen (2003 auf 2004: -16%) und konnte bereits im Folgejahr, im Vergleich zum Gesamtmarkt, wieder ein überdurchschnittlich starkes Wachstum verzeichnen. Innerhalb des Insulinmarktes weist vor allem die Gruppe der kurzwirksamen Insuline einen deutlich über dem Markt liegenden Umsatzzuwachs auf. Er ist zwischen den Jahren 1997 und 2007 um über 440%

angestiegen auf insgesamt 505 Mio. Euro im Jahr 2007, was bereits einem Anteil an den Gesamtausgaben für alle Fertigarzneimittel von ca. 2% entspricht.

Wird der Markt der kurzwirksamen Insuline noch einmal unterteilt in Human- und Analoginsuline zeigt sich, dass sich die beiden Zuwachsraten deutlich unterscheiden. Während die kurzwirksamen Humaninsuline zwischen den Jahren 1997 und 2003 (Vor-GMG-Jahr) einen Umsatzzuwachs von 175% verzeichnen konnten, stieg der entsprechende Wert in der Gruppe der Insulinanaloga um über 1.300% an. Eine Veränderung in der Umsatzentwicklung trat in der Gruppe der kurzwirksamen Insuline erst infolge des GMG und auch nur im Jahr 2004 auf (Einmaleffekt der Umstellung der Arzneimittelpreisverordnung). Im Jahr 2005 konnten die kurzwirksamen Insulinanaloga erstmals einen höheren Umsatz als die entsprechenden Humaninsuline aufweisen. Ab dem Jahr 2006 wendete sich der Trend wieder zugunsten der kurzwirksamen Humaninsuline (Analoga: ~2,5% vs. Human: ~13%).

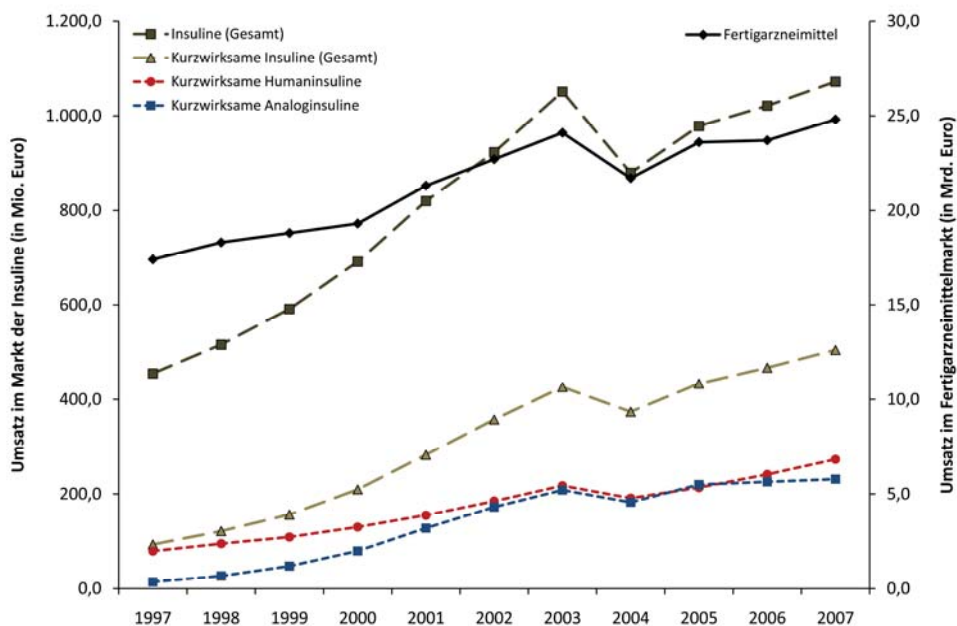


Abbildung 22 Umsätze im GKV-Fertigarzneimittelmarkt und im Markt der Insuline (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

Wird zur Ermittlung der Tagestherapiekosten (bezogen auf Arzneimittel, ohne Hilfsmittel) auf den im SGB V an verschiedenen Stellen genannten „Preis pro definierter Tagesdosis“

zurückgegriffen, zeigt sich in den Jahren 1997-2007 eine relative Differenz zwischen der Gruppe der kurzwirksamen Human- bzw. Analoginsulinen von 32,1% (Abbildung 23).

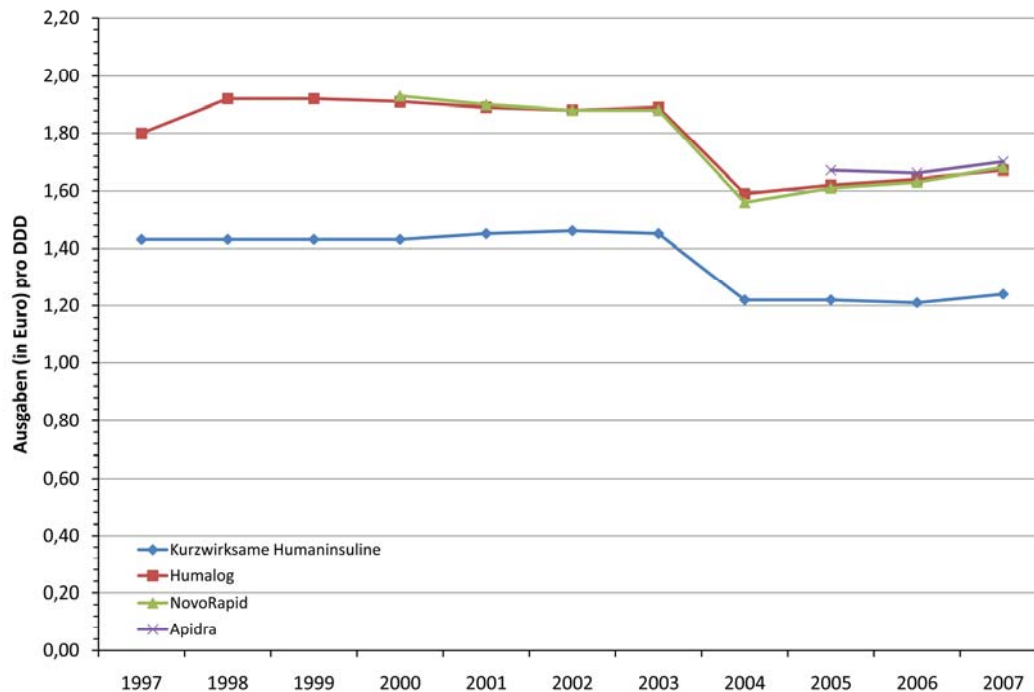


Abbildung 23 Ausgaben pro definierter Tagesdosis für kurzwirksame Insuline gegenüber kurzwirksamen Insulinanaloga in den Jahren 1997-2007 (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

3.3.4 Nutzenbewertungen und deren Konsequenzen

Bereits kurz nach der Markteinführung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas wurde von einigen Seiten kritisch angemerkt, dass die Evidenzlage der Analoga hinsichtlich des klinischen Nutzens wenig belastbar ist bzw. einige Fragen ungeklärt seien. Während die Daten aus pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Studien eindeutig zeigen konnten, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga, wie aus pathophysiologischen Überlegungen zu erwarten war, ein physiologischeres Profil besitzen als entsprechende Humaninsulin Zubereitungen, wurde die Evidenzlage im klinischen Bereich als widersprüchlich und/oder unzureichend bezeichnet (Berger & Heinemann, 1997; AkdÄ, 2002; Siebenhofer et al., 2004, 2006). Da die kurzwirksamen Insulinanaloga gleichzeitig gegenüber den entsprechenden Humaninsulinen mit höheren Preisen verbunden waren und die absoluten Verordnungsmengen in relativ kurzer Zeit ein starkes Wachstum verzeichnen konnten (im Jahr 2001 konnten nach dem AVR knapp 50% des

Umsatzanstiegs in der Gruppe der Antidiabetika auf die Insulinanaloga zurückgeführt werden), setzte in Deutschland früh eine Diskussion zum Einsatz der Insulinanaloga ein (Schwabe & Paffrath, 2002).

Drei Jahre nach der Zulassung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas lispro, wurde die Kosten-Nutzen-Relation dieser Substanzklasse erstmals vom G-BA bewertet. Er stellte in einem Therapiehinweis² fest, dass „der behandelnde Arzt im Einzelfall entscheiden muss, ob der kurze Spritz-Ess-Abstand von lispro für seinen Patienten eine so relevante Verbesserung der Lebensqualität darstellt, dass die im Vergleich zu festbetragsgeregelten Insulinen höheren Kosten für Insulin lispro sowie für die ggf. erforderliche Dosissteigerung des Basalinsulins gerechtfertigt sind“ (G-BA, 1999).

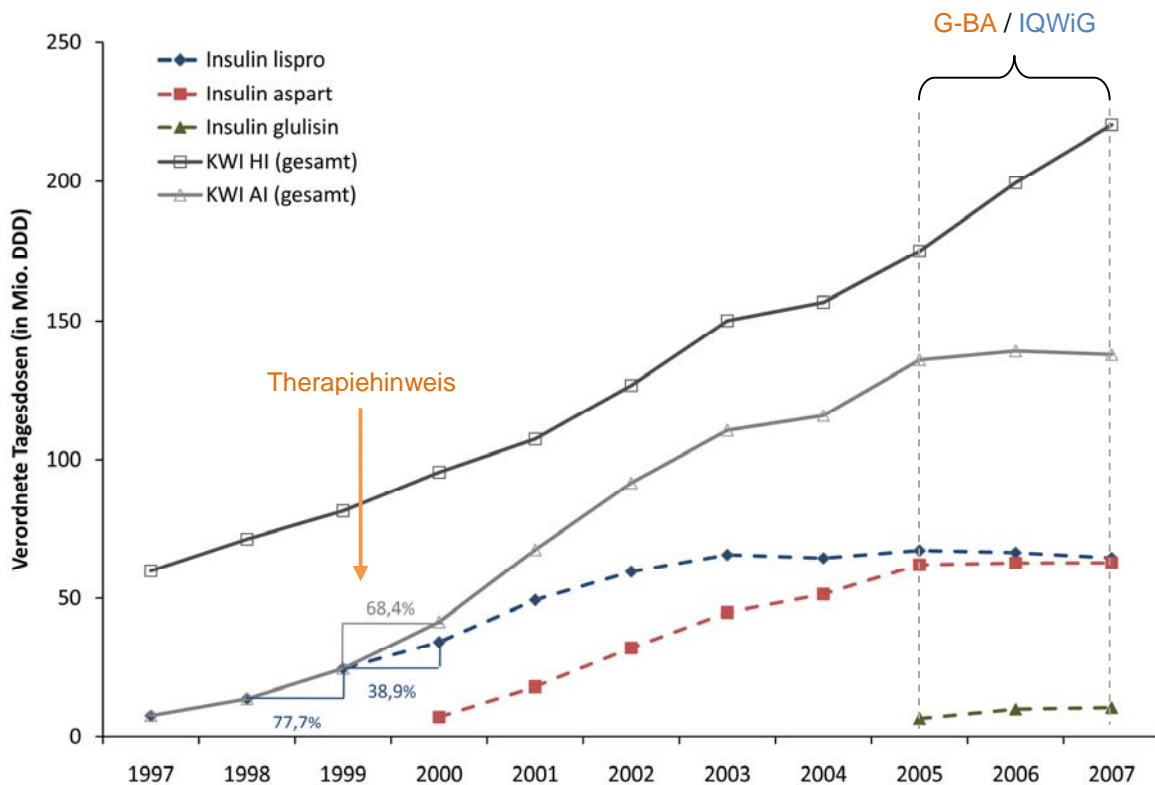


Abbildung 24 Verordnete Tagesdosen im Markt der kurzwirksamen Insuline (nach Schwabe & Paffrath, 1998-2008)

² Therapiehinweise konkretisieren das Wirtschaftlichkeitsgebot insbesondere beim Einsatz neuer, meist hochpreisiger Wirkstoffe. Sie sind von den Vertragsärzten zu beachten. In begründeten Fällen kann von ihnen abgewichen werden. Die Hinweise informieren über das Ausmaß des therapeutischen Nutzens, auch im Vergleich zu anderen Behandlungsalternativen und im Verhältnis zum Apothekenabgabepreis sowie zur medizinischen Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit (Francke, 2006; G-BA, 2008).

In Bezug auf Auswirkungen des Therapiehinweises auf die weitere Verordnungsentwicklung kann unter Zuhilfenahme der in den Jahren 1997-2007 verordneten Tagesdosen (Abbildung 24), festgehalten werden, dass die jährlichen Veränderungsraten in den verordneten Tagesdosen bei Insulin lispro im Vergleich der Jahre „vor“ (1998: +78,2; 1999: +77,7%) und „nach“ (2000: 38,9%; 2001: 43,7%) dem Therapiehinweis abnahmen. In wie fern bzw. zu welchen Teilen dies auf den Therapiehinweis zurückgeführt werden kann, kann nicht beantwortet werden, da die Verordnungsmengen von lispro auch durch die Markteinführung von Insulin aspart, ebenfalls im Jahr 1999, mit beeinflusst wurden. Auf die Verordnungsmenge der „gesamten“ Gruppe der kurzwirksamen Insulinanaloga hatte der Therapiehinweis keinen nennenswerten Einfluss.

3.3.4.1 Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Mit der Implementierung der Nutzenbewertung u.a. von Arzneimitteln in den §§ 35 und 139a des SGB V im Rahmen des GMG zum 01. Juni 2004 wurde dem G-BA bzw. dem BMG erstmalig die Option eröffnet, das neu gegründete unabhängige wissenschaftliche Institut IQWiG mit der Nutzenbewertung von therapeutischen Optionen zu beauftragen und die Ergebnisse der wissenschaftlichen Auswertungen ggf. für Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie zu nutzen (Abbildung 25) (Pfannkuche et al., 2008a; 2008b).

Zu den ersten Aufträgen des G-BA gehörte ein Beschluss vom 18.01.2005, in welchem das IQWiG mit der Nutzenbewertung u.a. des Behandlungsfeldes T2DM beauftragt wurde (G-BA, 2005) (Abbildung 26). Die erste Nutzenbewertung, die am 15.02.2006 final auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht und zuvor an den G-BA weitergereicht wurde, war das Assessment der „kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2“.

Die Nutzenbewertung kam zum Fazit, ähnlich dem Cochrane Review von Siebenhofer et al. (Siebenhofer et al., 2004), dass auf der derzeitigen Datengrundlage kein Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin nachgewiesen werden kann (IQWiG, 2005). Der Bericht wurde von Fachkreisen und der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert (Pfannkuche & Schicktanz, 2006).

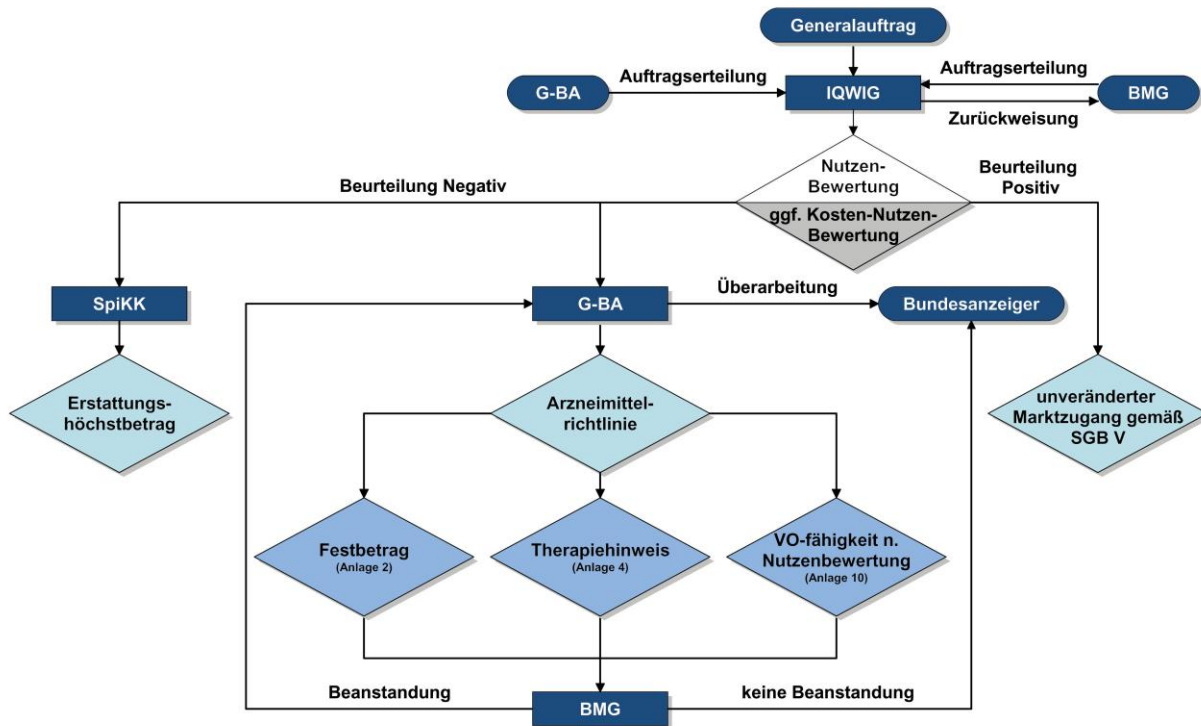


Abbildung 25 Ablauf einer HTA gestützten Entscheidungsfindung im Arzneimittelbereich (nach Pfannkuche et al., 2008a)

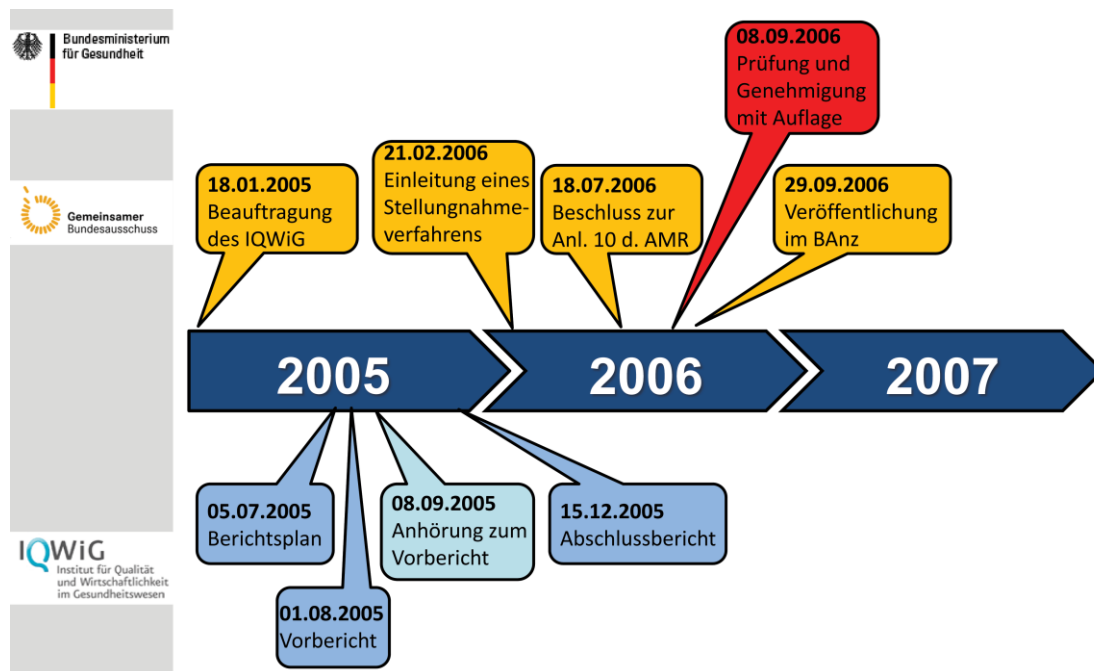


Abbildung 26 Timeline der Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern (eigene Darstellung)

3.3.4.2 Änderung der Arzneimittel-Richtlinie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

Der G-BA hat sich nach Fertigstellung des Abschlussberichts erneut mit der Nutzenbewertung bzw. mit der Abschätzung der Kosten-Nutzen-Relation der kurzwirksamen Insulinanaloga befasst und aus dieser Konsequenzen für die ambulante vertragsärztliche Versorgung gezogen (BMG, 2006b) (Abbildung 26). Der G-BA hat am 18. Juli 2006 beschlossen, grundsätzlich einen Abschnitt I sowie eine Anlage 10 über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG neu in die Arzneimittel-Richtlinie aufzunehmen und dort die Verordnungseinschränkung der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern zu verankern (Abbildung 25) (G-BA, 2006a). Nach der Prüfung des Beschlusses gemäß § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG konnte der Beschluss des G-BA, die Erstattung für kurzwirksame Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern nur in Ausnahmesituationen bzw. bei Kostenneutralität im Vergleich zu Humaninsulin zu gestatten, nach erneuter Beratung und Anpassung an die Vorgaben des BMG am 19. September 2006 letztendlich verabschiedet werden und am 29. September 2006 in Kraft treten (BMG, 2006a; 2006b). Seitdem sind kurzwirksame Insulinanaloga in der Versorgung von Typ-2-Diabetikern nur noch ordnungsfähig, solange sie nicht mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulin verbunden sind, wobei für die Bestimmung der Mehrkosten die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich sind. In den tragenden Gründen zum Beschluss (G-BA, 2006b) hat der G-BA darüber hinaus medizinische Einzelfälle definiert, bei denen gemäß § 31 Abs. 1 S. 4 SGB V die Verordnungsfähigkeit entgegen der Arzneimittel-Richtlinie gegeben ist. Für die Versorgung der Typ-2-Diabetiker bedeutet dies, dass eine Umstellung auf Humaninsulin zu erfolgen hat, außer

- einer der in den tragenden Gründen genannten Einzelfälle³ liegt vor oder

³ Der Erstattungsausschluss bzw. die Preisrestriktion gilt nicht für Patienten:

- mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
- bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt
- bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist (G-BA, 2006b)

- die Verordnung eines kurzwirksamen Insulinanalogas erfolgt als Privatverordnung oder
- die Preise für die Insulinanaloga werden auf das Preisniveau von kurzwirksamem Humaninsulin abgesenkt oder
- die Hersteller der Insulinanaloga schließen Rabattverträge gemäß § 130a SGB V mit den Kostenträgern über die Preisäquivalenz der Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin. Die Verantwortung für die Kostengleichheit obliegt hierbei ausschließlich der vertragsschließenden Krankenkasse (BMG, 2006c).

3.3.4.3 Auswirkungen des G-BA Beschlusses

Um Verordnungsausschlüsse aufgrund der „Mehrkosten-Klausel“ im G-BA Beschluss zu umgehen und ohne gleichzeitig den offiziellen Lauer-Preis, der als Referenzpreis auch für die Preisbildung in anderen Ländern relevant ist (Wasem et al., 2005), zu senken, wurden relativ schnell erstmalig bilaterale Verträge für ein patentgeschütztes Arzneimittel zur Ablösung eines Verordnungsausschlusses aus der GKV-Arzneimittelversorgung zwischen einem pharmazeutischen Unternehmer und einer gesetzlichen Krankenversicherung geschlossen (Pfannkuche & Schicktanz, 2006). Das neue Instrument wurde in der Folge von fast allen Krankenkassen und von allen betroffenen Herstellern (Berlin Chemie, Lilly, NovoNordisk, Sanofi-Aventis) genutzt. Die Verträge orientieren sich hierbei an den Preisniveaus der entsprechenden Humaninsuline der jeweiligen Hersteller. Eine Übersicht über die Zahl abgeschlossener Rabattverträge nach Krankenkassen und Herstellern findet sich in den Abbildung 27 und Abbildung 28. Die Informationen basieren auf Veröffentlichungen der Hersteller, des Deutschen Diabetiker Bundes (DDB) sowie der Kassenärztlichen Vereinigungen. Es zeigt sich, dass mit Lilly ein Hersteller zuerst einen Vertrag geschlossen hat, der

- a) selber keine Fertigspritzen mit kurzwirksamem Humaninsulin auf dem Markt hatte sowie
- b) innerhalb des Marktes der kurzwirksamen Humaninsuline zu befürchten hatte, dass er bei einem Switch von kurzwirksamen Insulinanaloga auf kurzwirksame Humaninsuline, aufgrund der Marktverteilung innerhalb der Gruppe der kurzwirksamen Humaninsuline, Anteile verlieren könnte (Abbildung 29).

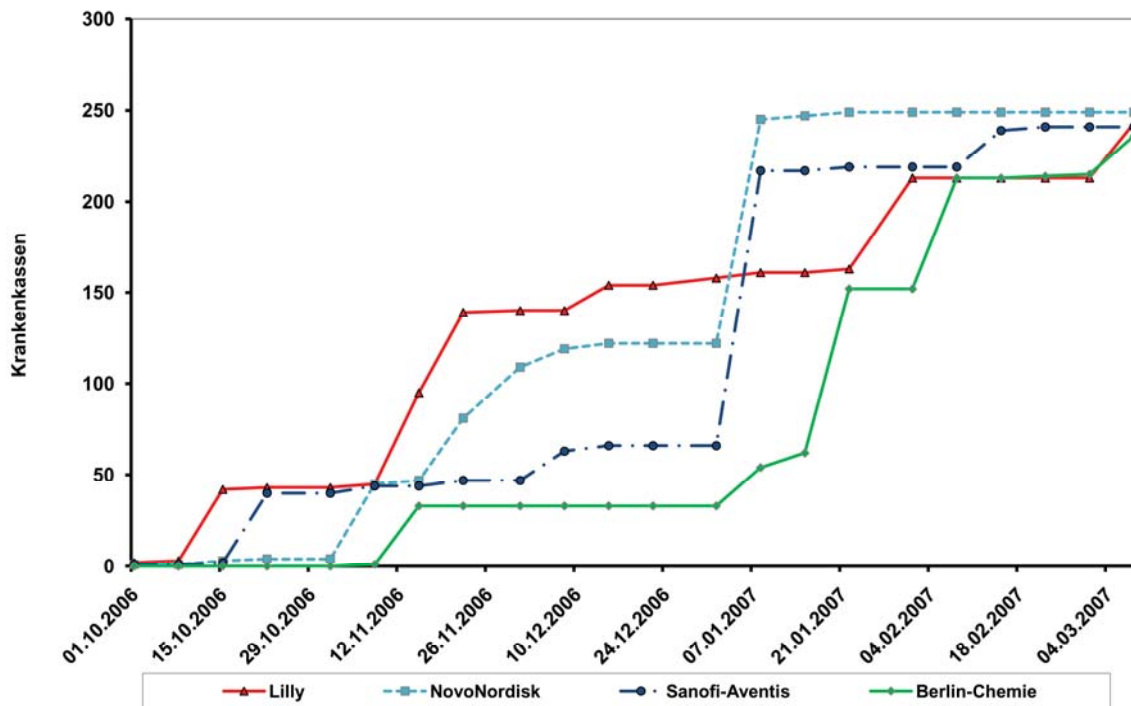


Abbildung 27 Rabattverträge zwischen Pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen (nach Pharmazeutischen Unternehmen, GKV Gesamt)

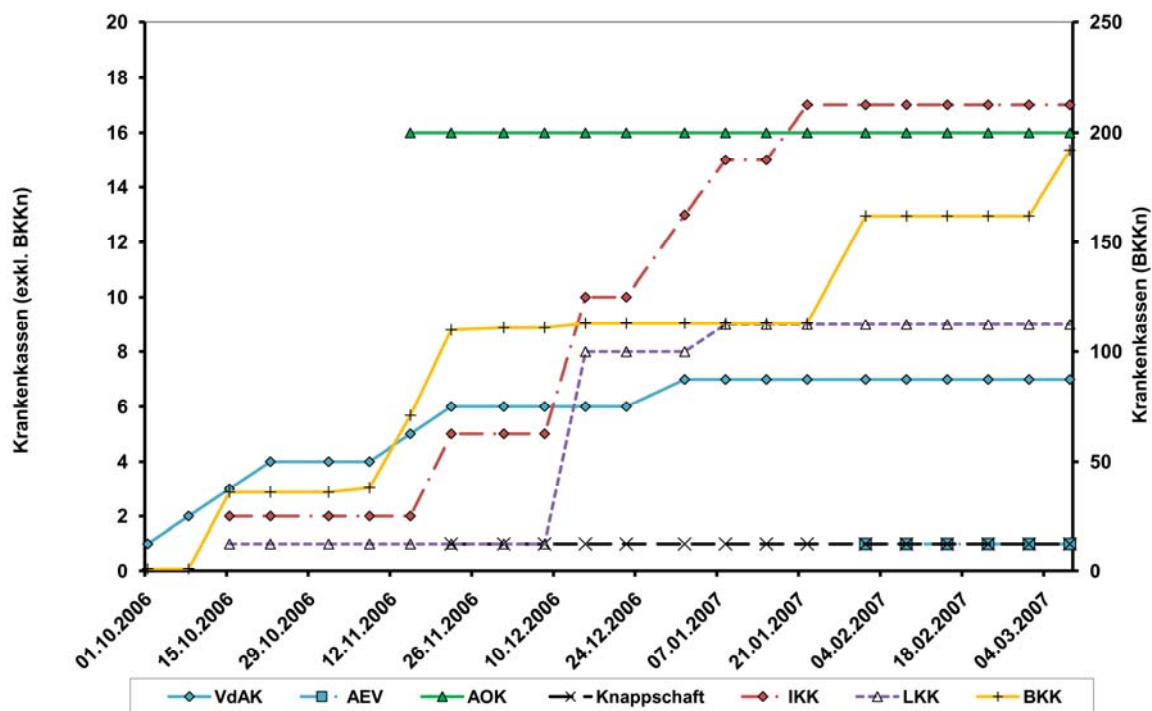


Abbildung 28 Rabattverträge zwischen Pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen (nach Krankenkassen, am Beispiel von Lilly Pharma)

Auf der anderen Seite haben vor allem die Ersatzkassen (wie z.B. die Techniker Krankenkasse, die innerhalb des GKV-Systems auch als die „Private“ bezeichnet wird) sowie die AOKen (mit einem

hohen Anteil an Diabetikern) recht zeitnah flächendeckend Rabattverträge abgeschlossen, um die Verordnungsfähigkeit für ihre Versicherten zu erhalten und die aktuellen Ausgaben zu begrenzen (Pfannkuche & Schick Tanz, 2007).

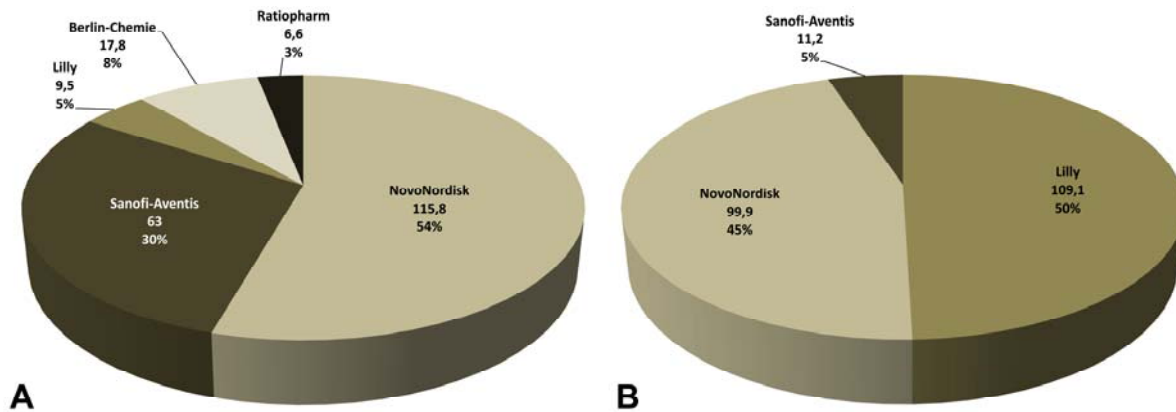


Abbildung 29 Marktanteile nach Umsatz (in Mio. Euro) im Jahr 2005, getrennt nach Pharmazeutischen Unternehmen und (A) kurzwirksamen Humaninsulinen (B) kurzwirksamen Analoginsulinen. (mod. nach Schwabe & Paffrath, 2006)

Die Auswirkungen des G-BA Beschlusses bzw. der Rabattverträge auf die Versorgungsebene ist in Abbildung 30 und Abbildung 31 dargestellt. Die abverkauften Packungen an Insulinanaloga sind seit Verkündung der Änderung der AMR durch den G-BA (G-BA, 2006a) rückläufig (Juli – September -13%) und fallen mit Inkrafttreten der geänderten AMR Ende September 2006 (BMG, 2006b) sehr stark ab (September – Oktober -19%). Im Oktober, nach Bekanntgabe der Abschlüsse der ersten Rabattverträge, haben die abverkauften Packungen an kurzwirksamen Insulinanaloga wieder zugenommen und im Dezember wieder die September Werte erreicht (Abbildung 30). Werden auch die Werte aus dem Jahr 2007 berücksichtigt (Abbildung 11), verdeutlicht sich, dass trotz des Abschlusses der Rabattverträge Therapie-Umstellungen stattgefunden haben bzw. Neueinstellungen zunehmend auf ein kurzwirksames Humaninsulin erfolgen.

Der direkte Vergleich zweier Krankenkassen (Abbildung 31), einer mit Rabattverträgen (Krankenkasse A, gelb) und einer ohne solche Verträge (Krankenkasse B, blau), bestätigt diese Vermutung. Bei Krankenkasse A fallen die verordneten Humaninsulindosen zwar wieder zum Zeitpunkt des Abschlusses der Rabattverträge, liegen aber auch im Dezember noch deutlich über

dem Jahresmittelwert. Entsprechend verhält es sich auch bei den Analoga. Die Werte steigen zwar ab Oktober wieder an, erreichen jedoch nicht mehr die Werte aus beispielsweise dem Juni. Auf der anderen Seite werden allerdings auch nicht alle Typ-2-Diabetiker auf ein Humaninsulin umgestellt, wie sich anhand der Krankenkasse B ohne Rabattvertrag zeigt. Die verordneten Humaninsulindosen steigen zwar im Vergleich September – Dezember um 35% an, wohingegen die Analoga im gleichen Zeitraum 26% verlieren, jedoch liegen die verordneten Tagesdosen immer noch in einem Bereich, der annähernd dem aus dem Jahr 2001 ähnelt.

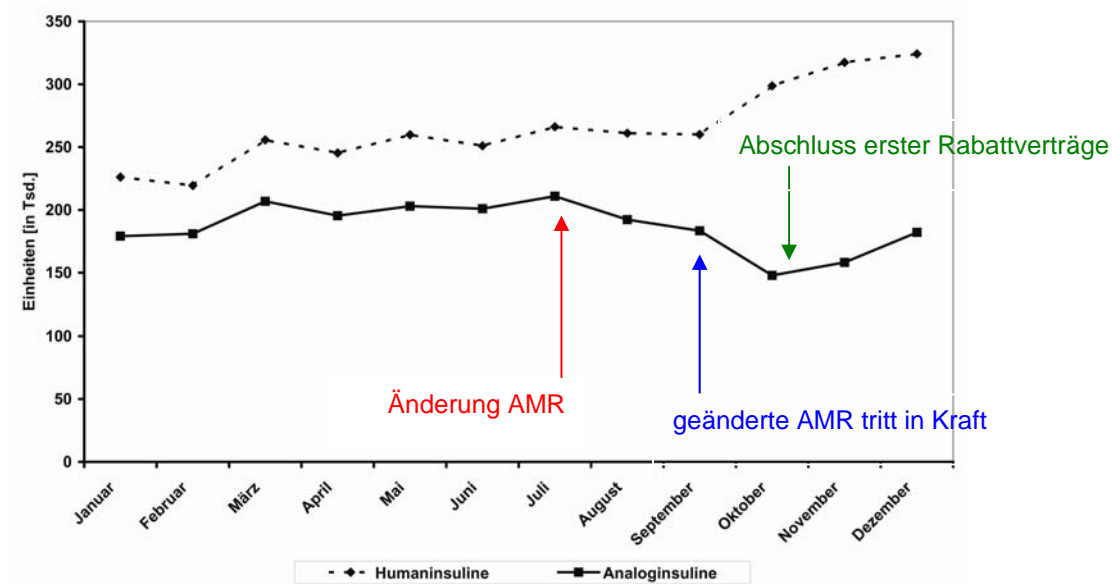


Abbildung 30 Abverkaufte Packungen an kurzwirksamen Analog- und Humaninsulinen im Jahr 2006 (nach IMS Health: DPM)

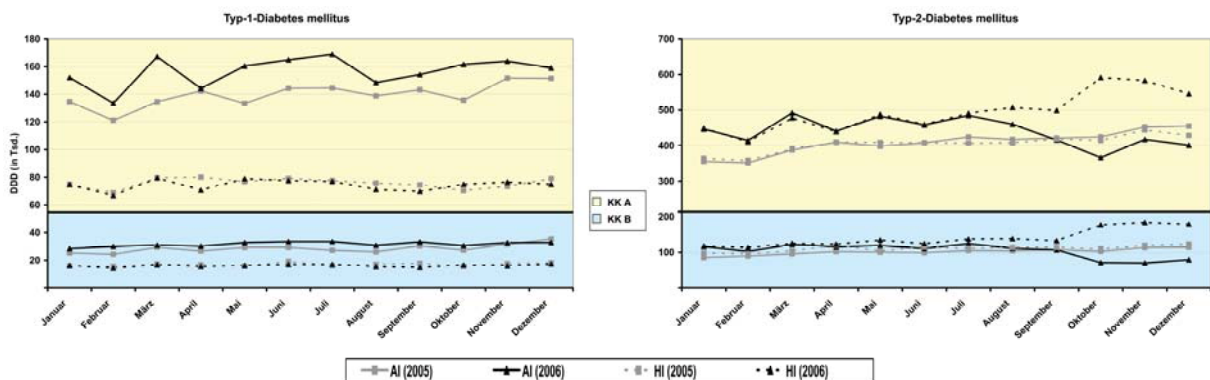


Abbildung 31 Verordnete Tagesdosen von kurzwirksamen Analog- und Humaninsulinen in den Jahren 2005 und 2006 (links: Typ-1-Diabetiker; rechts: Typ-2-Diabetiker) in der GEK (ohne Rabattvertrag) (KK B) und einer großen gesetzlichen Krankenversicherung mit entsprechenden Rabattverträgen (KK A) (eigene Darstellung)

4 Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga anhand von publizierter Literatur

4	Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga anhand von publizierter Literatur	69
4.1	EVIDENCE BASED MEDICINE / EVIDENCE BASED HEALTHCARE IM KONTEXT DER GKV	70
4.1.1	Externe Validität und Einzel- vs. Gruppennutzen	73
4.1.2	Die Nutzendefinition.....	76
4.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	79
4.2	ANFORDERUNGEN AN ASSESSMENT UND APPRAISAL	91
4.2.1	Evidenzrecherche	91
4.2.2	Evidenzbewertung.....	93
4.2.3	„Best available evidence“	94
4.2.3.1	Evidenzstufen	94
4.2.3.2	Studientypen	98
4.2.3.3	Übersichtsarbeiten (Reviews)	99
4.2.3.4	Randomised controlled trial (RCT)	103
4.2.3.5	„Best available evidence“	107
4.3	NUTZENBEWERTUNG VON KURZWIRKSAMEN INSULINEN AUF BASIS DER PUBLIZIERTEN LITERATUR.....	110
4.3.1	Forschungsfrage	110
4.3.2	Methodik	110
4.3.3	Evidenzrecherche	112
4.3.4	Selektion und Bewertung der aufgefundenen Evidenz	116
4.3.4.1	Davey et al., 1997.....	118
4.3.4.2	Siebenhofer et al., 2006.....	128
4.4	ZWISCHENFAZIT.....	140
4.4.1	Metaanalysen im Vergleich zum IQWiG-Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus.....	142
4.4.2	EbM im Kontext der GKV.....	145
4.4.3	Zusammenfassung	149

4.1 Evidence based Medicine / Evidence based Healthcare im Kontext der GKV

Die medizinische Routineversorgung im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung, die zurzeit für ca. 87,3% der Bürger in der Bundesrepublik Deutschland gilt (VdAK, 2007), wird eingerahmt sowohl von der ärztlichen Berufsordnung (BÄK, 2006) wie auch den Vorgaben des SGB V. Ärzte sollen demnach mitwirken, „das Leben zu erhalten, die Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen (oder aber) Leiden zu lindern (...)“. Auf der anderen Seite hat sich die ärztliche Therapie nach den §§ 2, 12, 70 SGB V an dem „allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse“ zu orientieren, soll „ausreichend“ und „zweckmäßig“ sein und das „Maß des Notwendigen nicht überschreiten“ sowie „wirtschaftlich“ erbracht werden. Die Begriffe „Bedarf“, „Angemessenheit“, „Nutzen“ und „Wirtschaftlichkeit“ werden unter anderem in den Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (bis zum Inkrafttreten des GMG: Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen) „Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit“ (2000/2001), „Finanzierung, Nutzerorientierung und Qualität“ (2003), „Koordination und Qualität im Gesundheitswesen“ (2005) und „Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung“ (2007) näher definiert. Der Rat betrachtet in diesem Kontext die Evidenzbasierte Medizin (EbM – Evidence-based Medicine) bzw. die Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (EbHC – Evidence-based Healthcare) und ihre Methodik als notwendig, den Nutzen sowie die Angemessenheit von Leistungen zu prüfen und ein kritisches, effizientes und anwendungsbezogenes Informationsmanagement zur Optimierung der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Patient zu etablieren. In den letzten Jahren ist die EbM vom Gesetzgeber explizit in die §§ 31, 35, 35b und 139a des SGB V aufgenommen worden und geht zudem indirekt aus den §§ 2, 12 und 70 hervor (Welti, 2007). Über die Verfahrensordnung des G-BA (G-BA, 2009b; Bertelsmann et al., 2007) wie auch über die Methodenpapiere des IQWiG (IQWiG, 2008a, 2009) entfaltet sie (un-)mittelbare Auswirkung auf die vertragsärztliche Versorgung in Deutschland (G-BA, 2009a).

Für den einzelnen Arzt ist (auf der *individuellen Ebene*) hierbei vor allem die so genannte „praktische EbM“ von Relevanz. David L. Sackett und Mitarbeiter von der McMaster University

haben 1996 in einem Artikel im British Medical Journal (BMJ) zur Frage „Evidence-based medicine: what it is and what it isn't“ den Begriff näher definiert. Sie verstehen hierunter, dass die „interne Evidenz“ (individuelle Erfahrung eines praktizierenden Arztes, Wille und Möglichkeiten des Patienten) mit der bestverfügbaren „externen“ Evidenz (aus wissenschaftlichen Studien zur Genauigkeit diagnostischer Verfahren, zur Aussagekraft prognostischer Faktoren und zur Sicherheit und Wirksamkeit therapeutischer, rehabilitativer und präventiver Maßnahmen) kombiniert wird, um eine rationale Entscheidung für eine effektive und sichere Versorgung von individuellen Patienten zu ermöglichen (Sackett et al., 1996). Konkret folgt hieraus ein fünfgliedriges Vorgehen, welches in Abbildung 1 dargestellt ist und an anderer Stelle vertieft werden kann (z.B. Antes et al., 2003; Greenhalgh, 2003; Kunz et al., 2007; Straus et al., 2005).

- (1) *Übersetzung des Informationsbedarfs in eine beantwortbare bzw. recherchetaugliche Frage*
- (2) *Identifizierung der jeweils besten wissenschaftlichen Evidenz (im Gegensatz zu lat. evidētia = Augenscheinlichkeit abgeleitet vom engl. evidence = Aussage, Zeugnis, Beweis, Ergebnis, Unterlage, Beleg), d. h. entsprechender Untersuchungen, um die formulierte Frage zu beantworten*
- (3) *Kritische Bewertung (engl. critical appraisal, Abwägung) der Belege, um Validität, Effektstärke und Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis beurteilen zu können*
- (4) *Umsetzung der Ergebnisse in die klinische Praxis*
- (5) *Reflexion und Beurteilung der eigenen Leistung*

Abbildung 1 „Fünf Schritte“ der EbM (nach Sackett & Haynes, 1995; Sackett et al., 1997)

Auf der *Systemebene* (z.B. IQWiG, G-BA) wird das Konzept der EbM zu einer „Evidence-based Healthcare“ erweitert, in dem zusätzlich die Implementierung von evidenzbasierten Entscheidungen in die Praxis sowie die Evaluation der Folgen (sozial, ethisch, rechtlich) dieser Entscheidung mit eine Rolle spielen (Donald & Gray, 2008; Gerhardus & Perleth, 2008; Maynard, 1997). Die EbHC bedient sich hierfür des HTA¹ als Instrumentarium, welches selber wiederum auf Methoden der EbM basiert (Francke & Hart, 2008; Lühmann & Raspe, 2008). Die Ebene wechselt vom individuellen Fall („praktische EbM“) auf die Ebene der in der Gesamtbevölkerung

¹ HTA ist eine Form der Politikfeldanalyse die systematisch kurz- und langfristige Konsequenzen der Anwendung einer medizinischen Technologie untersucht. Das Ziel ist eine Unterstützung der Entscheidungsfindung in Politik und Praxis. Grundlegend sind hierbei die Ausrichtung auf Entscheidungsfindung sowie der multidisziplinäre umfassende Ansatz ((Henshall et al. , 1997)).

betroffenen Patienten (Evidence-based Healthcare) (Tabelle 1). Im Kontext des deutschen Sozialversicherungssystems wird die EbHC zusätzlich durch die Gesetzgebung, Rechtsprechung und Historie mit beeinflusst (u.a. Sawicki & Bastian, 2008; Dettling, 2008a, 2008b) und muss, da sie mit weitreichenden Entscheidungen, wie über den Leistungskatalog der GKV, verbunden ist, nach objektivierten Kriterien erfolgen (IQWiG, 2008a; Welti, 2007).

Im nachfolgenden werden drei Aspekte dieser Interaktion, zwischen EbM / EbHC auf der einen und den Rahmenvorgaben im Kontext der GKV auf der anderen Seite, näher dargestellt. Die Entscheidung für die gewählten drei Punkte basiert auf ihrer Relevanz für die Diskussionen zur Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern.

	„praktische EbM“	Evidence-based Healthcare
Beteiligte Personen	Individueller Arzt	Multidisziplinäre Teams
Methodik	Individuell	Explizit und Rigoros
Nutzung der EbM	„replicating mode“, „searching mode“	“appraising mode”
Zweck / Zielgruppe	Entscheidungsfindung für den individuellen Patienten	Entwicklung von generischen Leitlinien und HTAs für Gruppen von Menschen / Patienten zur Beeinflussung der Handlung von im Gesundheitswesen Tätigen und Entscheidungsträgern
Sicherheit	Ja	Ja
Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen	Ja	Ja
Vergleichende Nutzenbewertung	Ja	Ja
Kosten – Wirksamkeit	Nein (eventuell indirekt über die Kontextbedingungen und Ressourcen)	Ja
Soziale, ethische, rechtliche Implikationen	Nein (eventuell indirekt über die Kontextbedingungen)	Jein (wird explizit in Definition genannt, aber nur in Ausnahmefällen berücksichtigt)
Einfluss auf die Versorgung	Direkt	Indirekt

Tabelle 1 Vergleich der „praktischen“ EbM auf individueller Ebene und der EbHC, der EbM auf Systemebene (nach Donner-Banzhoff et al., 2007; Eddy, 2005; Francke & Hart, 2008; Perleth et al., 2008)

4.1.1 Externe Validität und Einzel- vs. Gruppennutzen

Eine grundsätzliche Frage, die sich im Rahmen einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln bzw. bei der Qualitätsbewertung von Studien sowohl auf der Individual- wie auch auf der System-Ebene stellt, lautet, in wie fern die Ergebnisse von klinischen Studien oder von aggregierten Daten, die in bestimmten Settings, unter klar definierten Bedingungen und in einem selektierten Kollektiv erhoben wurden, auf den Alltag bzw. den Einzelfall zu übertragen sind (Kunz et al., 2007; Rothwell, 2005a; Windeler, 2008). Während für die Überprüfung der „internen“ Validität² einer Studie verschiedene, international akzeptierte Instrumente bzw. Regularien und eine umfassende Anzahl an Publikationen zur Verfügung stehen, existieren für den Bereich der „externen“ Validität³ keine Standards, Checklisten oder belastbare empirische Daten (Rothwell, 2005a; Windeler, 2008).

Auf der *individuellen Ebene*, auf der ein Arzt für einen konkreten Patienten eine Entscheidung zu treffen hat, muss er unter medizinisch / inhaltlichen Gesichtspunkten, unter Beachtung der jeweiligen Patientencharakteristika, abwägen, inwiefern die bei Studienpatienten ermittelten Effekte auf den eigenen Patienten übertragbar sind. Hierbei ist zu beachten, dass ein statistischer Schluss im Grunde nur vom Studienpatienten auf die Studienpopulation zulässig ist. Bereits die Studienpopulation selbst stellt ein selektiertes Kollektiv dar, welches in einem definierten Setting und unter bestimmten Bedingungen behandelt wird (Ein-/Ausschlusskriterien, Prüfplan, Studiendesign, informed consent). Die Definition des Prüfplanes, die Rekrutierung der Studienpopulation sowie die Durchführung der Studie erfolgten zudem in der Vergangenheit (unter den damaligen Rahmenbedingungen), die Therapieentscheidung steht jedoch für einen Patienten in der Gegenwart an, der bestimmte Charakteristika aufweist und in einem bestimmten Setting behandelt wird. Die Studienpopulation ist demzufolge weder identisch mit dem

² Interne Validität bezeichnet das Ausmaß, mit dem die Ergebnisse einer Studie die „wahren“ Effekt einer Intervention / Exposition wiedergegeben werden, d.h. inwieweit die Studien frei von systematischen Fehlern (Bias) sind. Die interne Validität beruht auf der Integrität des Studiendesigns und ist Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Studienergebnisse in der Routineversorgung (Kunz et al., 2007).

³ Beschreibt die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Patienten in der Routineversorgung, d.h. auf Patienten jenseits des Studiensettings (Kunz et al., 2007).

Ausgangskollektiv noch mit der Zielpopulation, so dass auch der Studienpatient nicht unbedingt identisch sein muss zu dem Patienten, für den eine Therapieentscheidung ansteht (Windeler, 2008) (Abbildung 2).

Nach Windeler lautet die Frage daher nicht, ob Patienten in klinischen Studien anders sind als die in der Versorgung, sondern ob so genannte Effektmodifikatoren vorliegen, die einer Verallgemeinerung entgegen stehen. Für die Bewertung der externen Validität reichen die Studienergebnisse selbst nicht aus. Soweit verfügbar, müssen ergänzende Informationen (empirische Daten, biologische, physiologische und pharmakologische Erkenntnisse / Modelle) herangezogen werden (Windeler, 2008). Da in diesem Bereich jedoch kaum methodisch belastbare Daten vorliegen bzw. wenn sie vorliegen, sie oftmals nur schwer zugänglich sind, wird diesem Bereich der Qualitätsbewertung von klinischen Studien im Alltag in der Regel nicht die Bedeutung beigemessen, die ihrer Relevanz für die Praxis entspricht (Rothwell, 2005a; Windeler, 2008).

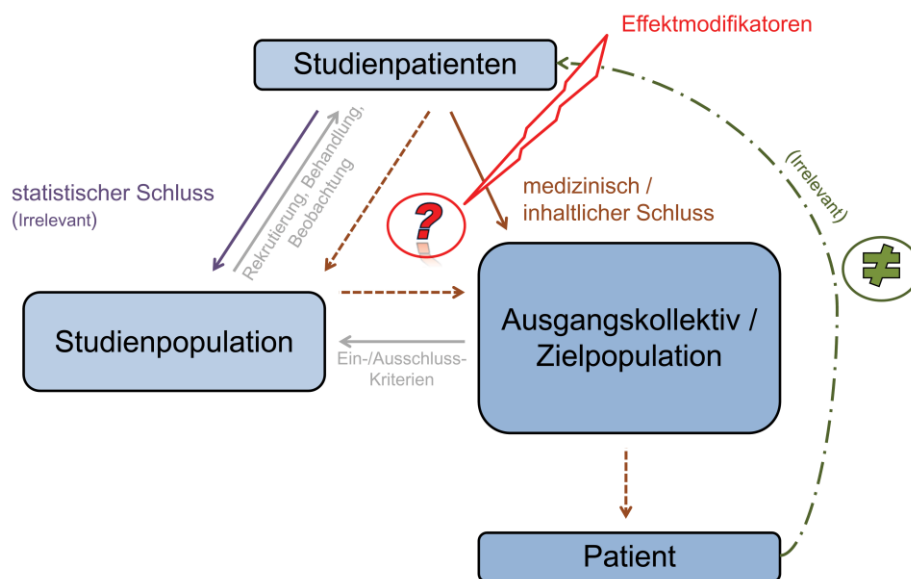


Abbildung 2 Beziehung zwischen Studienpatient und zu behandelndem Patient (mod. nach Windeler, 2008)

Anders sieht dies hingegen auf der Systemebene aus, auf der Entscheidungen für ganze Gruppen getroffen werden. Hier muss nicht nur die Bewertung der Übertragbarkeit umfassend erfolgen, sondern es müssen auch noch weitere Aspekte berücksichtigt werden:

- Einschränkung der Lebensqualität durch die Erkrankung,
- Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen,
- Versorgungsaspekte wie Alter, Geschlecht sowie lebenslagenspezifische Besonderheiten,
- Soziale, rechtliche und ökonomische Rahmenbedingungen und, soweit möglich,
- die Beachtung einer Einzelfallgerechtigkeit (Bertelsmann et al., 2007; Franck & Hart, 2008; Welte, 2007).

Der Gesetzgeber fordert aus diesem Grund für eine Nutzenbewertung auf dieser Ebene eine hohe Verfahrenstransparenz und Beteiligungsrechte sowie die Berücksichtigung von objektivierbaren Kriterien ein (IQWiG, 2008a; Welte, 2007; §35 Abs. 1 S.6 SGB V). Hierdurch soll auf der einen Seite eine hohe Validität, Reliabilität und Rechtssicherheit sowie Legitimation gewährleistet werden, die bei so weit reichenden Entscheidungen, wie z.B. zum Leistungskatalog der GKV, auch zu fordern sind. Auf der anderen Seite wird durch solch ein Verfahren jedoch nicht zwangsläufig den Präferenzen bzw. der subjektiven Einschätzung eines jeden Betroffenen Rechnung getragen, was bedeuten kann, dass der (Mehr-) Nutzen einer Arzneimittelinnovation als geringfügig bzw. vernachlässigbar eingestuft wird, bestimmte Patienten diesen jedoch als für sie relevant erachten (SVR, 2005). Die Beteiligung von Patientenvertretern an den Sitzungen des G-BA trägt diesem Fakt Rechnung, wird aber in einem System wie der GKV dem so genannten „Einzelfall“ nie gerecht werden können, obwohl aufgrund des so genannten „Nikolausurteils“ des Bundesverfassungsgerichtes vom 06.12.2005 (BVerfG, 2005), die Akteure des Gesundheitswesens stärker die Einzelfallgerechtigkeit in bestimmten Fällen zu beachten haben (Welte, 2007). In der Regel können Einzelfälle – aus denen sich im Grunde bereits alle Studien zusammensetzen – nur Entscheidungsunterstützung in einzelnen komplexen Behandlungssituationen bieten, ohne allerdings eine Nutzenbewertung ersetzen zu können, da ein Nutzen im Einzelfall für den Einzelfall sinnvoll sein kann, aber noch nichts über den Einzelfall hinaus aussagt (Antes, 2006; Glasziou et al., 2007; Windeler, 2006b). Für eine valide und allgemein akzeptierte Nutzenbewertung wäre in dieser Situation eine weiter reichende Beteiligung von Patienten und anderer Betroffener zu fordern (Antes et al., 2007). Gerade bei der Beurteilung der Versorgungswirklichkeit und der Relevanz von Endpunkten muss, vor allem solange die

Datenbasis in diesen Bereichen als noch nicht ausreichend eingeschätzt wird, eine Beteiligung von Betroffenen erfolgen, um die subjektive Bewertung der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien auf die Versorgungssituation auf eine breitere Basis zu stellen und damit auch die Akzeptanz zu stärken (Antes et al., 2007; Sänger et al., 2007). Beispiele, in denen aus diesen Gründen eine weiterreichende Beteiligung von Betroffener beschlossen wurde, finden sich z.B. im Bereich der Erstellung und Bewertung von Leitlinien (Weinbrenner et al., 2007; Kopp et al., 2005).

4.1.2 Die Nutzendefinition

Bevor der Nutzen (sowie die Kosten) von Therapiealternativen miteinander verglichen werden können, muss zuerst definiert werden, was unter Nutzen verstanden wird, da dieser Begriff aus verschiedenen Blickwinkeln unterschiedlich interpretiert werden kann (Antes et al., 2007; IQWiG, 2008a; Middeke, 2006; Sawicki, 2006) und auch im nationalen wie im internationalen Raum sehr verschieden ausgelegt und angewandt wird (Fries et al., 2007; Windeler, 2006a; Zentner et al., 2005). Im englischen Sprachraum wird zunächst zwischen „efficacy“ (Wirksamkeit/Nutzen unter Studienbedingungen) auf der einen und „effectiveness“ (Nutzen unter Alltagsbedingungen) auf der anderen Seite unterschieden. Diese grundsätzliche Differenzierung wird auch für Deutschland als relevant angesehen und findet sich unter anderem in der Verfahrensordnung des G-BA wie auch im Gutachten des SVR aus dem Jahr 2003 wieder (G-BA, 2009b; SVR, 2003). Es wird deutlich, dass ein Unterschied existiert, zwischen einer absoluten Wirksamkeit unter artifizialen Studienbedingungen und einer relativen Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen. Während der erstgenannte Begriff durch das AMG und den Zulassungsprozess beim BfArM, PEI oder der EMEA relativ klar geregelt ist⁴, ist dies bezüglich des zweiten Begriffs nicht gegeben. Im SGB V finden sich beispielsweise die Begriffe des „therapeutischen Nutzens“ (§§34, 35, 73, 92), des „Patienten-Nutzens“ (§35b), des

⁴ Antes und Kollegen definieren den Begriff Wirksamkeit beispielsweise wie folgt: „Wirksamkeit beschreibt ein generelles Merkmal eines Arzneimittels (oder einer anderen Behandlungsmethode); es erfordert den Nachweis, dass beobachtbare Wirkungen, eintretende oder ausbleibende Ereignisse oder Veränderungen) kausal auf seine Anwendung zururckgefuhrt werden können“ (Antes et al., 2007).

„Zusatznutzens“ (§35c), des „medizinischen Nutzens“ (§139a) als auch pauschal des „Nutzens“ (§§35, 91, 139a) (Antes et al., 2007). Der Begriff wird jedoch nicht näher definiert und ist daher zunächst als unbestimmter Rechtsbegriff anzusehen, da auch die Rechtsprechung des BSG und des BVerfG diesen bislang nicht näher definierte. Lediglich der Begriff des Patienten-Nutzens wird insofern präzisiert, als dass für seine Bestimmung die Berücksichtigung insbesondere der folgenden Aspekte im §35 Abs.1 SGB V explizit gefordert werden:

- Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung der Lebensdauer
- Verringerung der Nebenwirkungen sowie
- Verbesserung der Lebensqualität.

Verschiedene Veröffentlichungen haben sich mit dem Nutzenbegriff auseinander gesetzt. Der SVR definiert den Begriff Nutzen in seinem Gutachten aus dem Jahr 2001 z.B. wie folgt (SVR, 2001): „Der Nutzen (benefit) einer Maßnahme (...) sollte sich dabei auf die Verbesserung des Gesundheitsstatus eines Individuums oder einer Bezugsgruppe bzw. die Verbesserung von Länge oder Qualität des Lebens des/der Betroffenen beziehen. Da bei Gesundheitsmaßnahmen dem Nutzen in der Regel auch Risiken (negativer Nutzen) gegenüberstehen (...) [muss der] gesundheitliche Nutzen die gleichzeitigen Risiken übersteigen: (...) [Es geht um den] gesundheitlichen Netto-Nutzen.“. Andere Definitionen wie z.B. die von Jürgen Windeler sehen den Nutzen als „(...) Effekte einer Intervention, die in mehr als geringfügigem Ausmaß eine Verbesserung der Prognose und/oder der Symptomatik/Lebensqualität von Patienten ergeben“ (Windeler, 2006a) und „Nutzen muss qualitativ und quantitativ dargestellt werden. Parameter und Dimensionen (...) sind: Krankheitsspezifisches Überleben, Gesamtmortalität, Lebensqualität, klinische Effekte, absolute Risikodifferenz und relatives Risiko (odds ratio), NNT (Number needed to treat), direkte und indirekte Kosten.“ (Middeke, 2006). Nach Antes und Kollegen ist der Nutzen „mehr und anders als die Wirksamkeit. An ihm lassen sich qualitative und quantitative Merkmale unterscheiden.“ Hiervon getrennt betrachtet werden muss der „Netto-Nutzen“, der „im Allgemeinen das bezeichnet, was vom Gesamtnutzen nach Abzug aller

Schäden übrig bleibt.“, wie auch der „Zusatznutzen“, für deren Bestimmung der „Nettonutzen mehrerer unterschiedlicher Behandlungsbedingungen miteinander verglichen und gegeneinander abgewogen werden.“ (Antes et al., 2007).

Das IQWiG wiederum sieht den Nutzen in der zweiten Version seiner Methodik als: „Effekte [von Interventionen, die] krankheits- und behandlungsbedingte Veränderungen bzw. die Beeinflussung insbesondere folgender Zielgrößen beinhalten (IQWiG, 2006b):

- Mortalität
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand
- Patientenzufriedenheit.

Eine im Sinne der Patienten positive Veränderung dieser Aspekte wird als direkter patientenrelevanter medizinischer Nutzen definiert, eine negative Veränderung als direkter patientenrelevanter medizinischer Schaden. Wenn möglich, wird das Verhältnis dieser beiden Größen als Nutzen-Schaden-Relation ausgedrückt“. In der dritten Version des Methodenpapiers ist der Nutzen (und Schaden) Begriff dahingehend überarbeitet worden, dass „mit dem Begriff „Nutzen“ kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte bezeichnet werden. [...] Wenn möglich, wird eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen. [...] Da sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen soll, beruht diese Bewertung auf Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. [...] Dabei werden sowohl die beabsichtigten als auch die unbeabsichtigten Effekte der Interventionen berücksichtigt, die eine Bewertung der Beeinflussung insbesondere folgender patientenrelevanter Zielgrößen zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen erlauben:

1. Mortalität,
2. Morbidität (Beschwerden und Komplikationen),
3. gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ergänzend können der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Patientenzufriedenheit berücksichtigt werden.“ (IQWiG; 2008a).

Wie all diesen Definitionen entnommen werden kann, wird nicht der absolute Nutzen als der für den Patienten relevante Nutzen gesehen, sondern der relative Nutzen oder der Netto-Nutzen, d.h. die Abwägung der Chancen/Risiken, die aus einer Intervention hinsichtlich des Nutzens bzw. eines Schadens resultieren können. Diese Art der Definition des Nutzenbegriffs findet sich so auch im SGB V wieder, indem dort nicht nur eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer oder eine Verlängerung der Lebensdauer genannt wird, sondern gleichzeitig und gleichwertig auch eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (§35b SGB V). In den nachfolgenden Betrachtungen wird daher der Begriff Nutzen als relativer Netto-Nutzen einer Intervention im Vergleich zu einer anderen Behandlungsalternative (im Vergleich zum therapeutischen Standard bzw. zur Routineversorgung) angesehen und orientiert sich an den im SGB V genannten Kriterien, da diese den Rahmen der GKV vorgeben.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Eine weitere Interaktion zwischen EbM / EbHC auf der einen und den Rahmenvorgaben der GKV auf der anderen Seite kann auch in der Frage identifiziert werden, welche Endpunkte als patientenrelevant definiert werden. In der Definition des Nutzens des IQWiG wie auch in den Anforderungen des SGB V (s.o.) sind generisch die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. als sekundäre Endpunkte auch der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Patientenzufriedenheit genannt.

National und international haben sich der Frage nach patientenrelevanten Endpunkten in den letzten Jahren verschiedene Arbeiten und regulatorische Anleitungen bzw. Diskussionspapiere gewidmet (Antes et al., 2007; FDA, 2007; Foster et al., 2008; Ganz & Gotay, 2007; Strand & Crawford, 2007; Valderas et al., 2008). Es kann allerdings festgehalten werden, dass trotz vermehrter Diskussion immer noch relativ wenig Wissen über die Perspektive der Betroffenen, also darüber, welche Endpunkte Patienten selbst als relevant ansehen, vorliegt (Turk et al., 2007).

Nach Gisela Fischer werden aus Patientensicht als bedeutendste Endpunkte die generelle Lebensverlängerung, aber auch die mentale (Erlebnisfähigkeit), die funktionale (unabhängige Lebensführung) und die kommunikative Lebensentfaltung (Wahrnehmungs- und Mitteilungsvermögen), also die Fähigkeit zur sozialen Teilhabe, genannt. Weitere bedeutende Faktoren sind die Bindung an das Gesundheitswesen, das eigenständige Selbstmanagement und die Anwendungsmodalitäten (Fischer, 2006). Antes et al. sehen in dem Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine mehrdimensionale subjektive Beurteilung des Gesundheitszustandes sowie der Auswirkungen der Krankheit und ihrer Behandlung auf das körperliche Befinden, die psychische Verfassung und die soziale Situation (Antes et al., 2007). Für die Bewertung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit stehen im Allgemeinen verschiedene Bewertungsinstrumentarien zur Verfügung (Schöffski und Schulenburg, 2007). Für den Bereich der Diabetologie seien beispielsweise die validierten Instrumente DQOL (Diabetes Quality of Life (DCCT, 1988)), DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Bradley & Lewis, 1990)) oder aber DSQoLS (Diabetes-Specific Quality of Life Scale (Bott et al., 1998)) genannt.

Als bedeutendster patientenrelevanter Endpunkt gilt nach Fischer die generelle Lebensverlängerung, womit die so genannten „harten Endpunkte“ angesprochen sind. Sie sind grundsätzlich qualitativ und quantitativ zu erfassen (EMEA, 2002; IQWiG, 2008a), wobei dies bei chronischen Erkrankungen, bei denen Arzneimittel unter Umständen ein ganzes Leben lang eingenommen werden müssen und Ereignisse mit einem geringen absoluten und relativen Risiko gemessen werden, wie z.B. bei der Behandlung des Diabetes mellitus, komplex und umfangreich wird (CDC, 2007; Schumacher & Schulgen, 2007; Strom & Carson, 1990). Besonders wenn Effekte von zwei Interventionen miteinander verglichen werden, die nur geringe relative Differenzen aufweisen, wie es im Head-to-Head Vergleich von Arzneimitteln oftmals vorkommt, sind daher entweder sehr große Studien, Studien mit einer langen Dauer oder aber Studien an Patienten mit hohen Ereignisraten in spezifischen Settings vonnöten. Beides stellt jedoch Anforderungen an die Logistik, die benötigten Ressourcen sowie die Performance, so dass die Machbarkeit zunehmend schwierig wird (Düsing, 2006; Hampton, 1996).

Ein anderer Weg, der aus diesem Grund beschränkt wird, betrifft die Verwendung von „weichen“ Endpunkten, die auch als Intermediär- oder Surrogatendpunkte bezeichnet werden. Sie werden von Temple als „a laboratory measurement or a physical sign used as a substitute for a clinical meaningful end point that measures directly how a patient feels, functions or survives“ und von Grimes & Schulz als eine Zielvariable, meistens ein Labormesswert, welche als Substitut für ein bedeutendes klinisches Ereignis steht, definiert (Bucher et al., 1999; Fleming & DeMets, 1996; Grimes & Schulz, 2005). Ihr Vorteil bzw. ihre Nutzung liegt darin begründet, dass die zum Nachweis eines „harten“ Endpunktes notwendige Fallzahl und Studiendauer zum Teil deutlich reduziert werden kann und die Durchführung von vielen klinischen Studien erst ermöglicht wird (Bucher et al., 1999; Grimes & Schulz, 2005). Gegen diesen auch als „quick and dirty approach“ bezeichneten Ansatz spricht in der Hauptsache die Validität der entsprechenden Surrogatparameter. Verschiedene Beispiele konnten in der Vergangenheit zeigen, dass eine Intervention einen positiven Effekt auf den Surrogatendpunkt, nicht jedoch auf den eigentlich dahinter stehenden wahren klinischen Endpunkt hatte (Tabelle 2).

Auch die vor kurzem veröffentlichte ENHANCE- Studie (Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) konnte zeigen, dass die Extrapolation von Surrogatmarkern auf „harte“ Endpunkte nicht ohne weiteres möglich ist bzw. entsprechende Studienergebnisse mit einem gewissen Vorbehalt zu interpretieren sind. In der ENHANCE-Studie konnte im Vergleich zwischen Ezetimib und Simvastatin gegen eine Monotherapie mit Simvastatin (Kastelein et al., 2008) durch die Kombination zwar eine signifikante Senkung des Surrogatmarkers LDL-Cholesterin (Reduktion um 16,5%; $p < 0,01$ im Studienendpunkt) erreicht werden, der eigentliche Endpunkt (die Dicke der Intima media, ebenfalls ein Surrogatendpunkt) wies am Studienende jedoch keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen auf, wodurch die Frage entweder nach der Validität des „LDL-Dogmas“ und/oder der Zuverlässigkeit des Parameters „Intima media Dicke“ gestellt wird (Brown & Taylor, 2008).

Intervention	Surrogatendpunkt	Klinischer Endpunkt	Studienergebnis
Encainid, Flecainid	Extrasystolen	Plötzlicher Herztod	weniger Extrasystolen, aber erhöhte Sterblichkeit
Vitamin A	Vitamin-A-Konzentration	Lungenkrebs	Vitamin-Konzentration steigt, wie auch die Letalität und der Lungenkrebs
Natriumfluorid	Knochendichte	Frakturrate	Erhöht die Knochendichte sowie die Frakturrate
Clofibrat	Cholesterin	Herzinfarkt	Senkt Cholesterin, erhöht aber die Sterblichkeit
Tolbutamid, Phenformin	Blutzucker	KHK / vorzeitiger Tod	Erhöhen die kardiale Mortalität
Weibliche Geschlechtshormone	Cholesterin / Blutzucker	Herzinfarkt / Tod durch KHK	Zunahme des Risikos für Schlaganfälle, Lungenembolien und Herzinfarkte

Tabelle 2 Diskrepanzen zwischen Surrogat- und klinischen Endpunkten (Echt et al., 1991; Omenn et al., 1996; Riggs et al., 1990; WHO, 1980; University Group Diabetes Program, 1975, 1976; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002; The Women's Health Initiative Steering Committee, 2004; Hulley & Grady, 2004)

Fleming und DeMets führen für das Versagen von Surrogatendpunkten verschiedene Erklärungsansätze an (Fleming & DeMets, 1996):

- Der Surrogatendpunkt und der natürliche Verlauf der Erkrankung korrelieren nicht (bzw. nicht ausreichend sicher) miteinander.
- Der klinische Endpunkt wird durch verschiedene pathophysiologische Prozesse beeinflusst, wovon der Surrogatmarker nur einen Teilbereich abbildet.
- Die Intervention hat nur einen Effekt auf den Surrogatmarker.
- Der Surrogatmarker korreliert mit der Erkrankung, wird durch die Intervention jedoch nicht beeinflusst bzw. ist nicht sensitiv. Die Intervention hat „nur“ einen Effekt auf den wahren Endpunkt.
- Die Intervention hat unbekannte Effekte, die durch den Surrogatendpunkt nicht abgebildet werden.

Zentraler Aspekt bei der Frage um die Nutzung von Surrogaten ist demnach die Zuverlässigkeit. Als valide wird ein Surrogatmarker definiert, wenn er zum einen einen unabhängigen Risikofaktor für den betreffenden klinischen Endpunkt darstellt, d.h. zwischen beiden eine Korrelation existiert und zum anderen eine Beeinflussung des Surrogates ebenso zu einer gleichgerichteten Beeinflussung des wahren klinischen Endpunktes führt. Die Korrelation zwischen Risikofaktor und Endpunkt stellt demnach eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung dar. Vor dem (breiten) Einsatz bzw. der breiten Berücksichtigung von Surrogatendpunkten ist daher zu fordern, dass die Verlässlichkeit dieser mithilfe von angemessenen statistischen Methoden bzw. durch einen angemessenen kontrollierten klinischen Versuch, der sowohl den Surrogat- als auch den wahren klinischen Endpunkt zum Gegenstand hat, mit ausreichender Sicherheit gewährleistet ist (Bucher et al., 1999; Fleming & DeMets, 1996; Grimes & Schulz, 2005; Mühlhauser & Berger, 1996, 1997; Mühlhauser & Meyer, 2006).

Im Falle von Antidiabetika, wie den Insulinen, werden für Therapieentscheidungen und in klinischen Studien vor allem das glykosylierte Hämoglobin (HbA_{1c}), die Nüchtern- sowie die postprandiale Blutglukose als Surrogate für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen herangezogen (ADA, 2008; Ceriello, 2005; EMEA, 2002; IDF, 2005, 2007; Matthaei et al., 2008; Milicevic et al., 2008; National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008; Siebenhofer et al., 2006). Der wichtigste Parameter für die Verlaufskontrolle des Stoffwechsels eines Diabetikers ist die Messung des glykosylierten Hämoglobins, des sog. „Blutzuckergedächtnisses“, des HbA_{1c}-Wertes. Der HbA_{1c}-Wert gibt den mittleren Blutzucker der letzten 2-3 Monate an.

In Folge einer erhöhten Blutglukosekonzentration kommt es zu unspezifischen, nicht-enzymatischen Glykosylierungen von endogenen Proteinen wie dem Hämoglobin. Die Folge sind Struktur- und Funktionsveränderungen, die analytisch erfasst werden können (Bunn et al., 1976; Brownlee et al., 1986; Jeppsson et al., 2002; Nathan et al., 2007). Von der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) wird der HbA_{1c} als das stabile Produkt einer Kopplung von Glukose an das N-terminale Valin der β -Kette des Hämoglobins A₀

definiert. Die Messung erfolgt im Vollblut und gibt den Anteil an HbA_{1C} am Gesamthämoglobin an⁵.

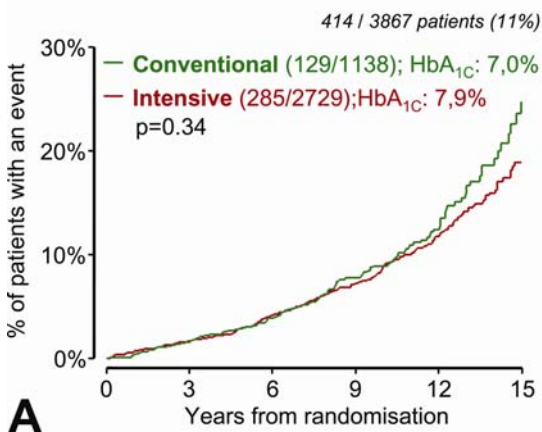
Nach der DCCT und UKPDS eignet sich der HbA_{1C} als Surrogatmarker vor allem für mikrovaskuläre Komplikationen und – in geringerem Ausmaß – für makrovaskuläre Komplikationen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern (DCCT, 1993; DCCT/EDIC, 2005; UKPDS, 1998a, 1998b; Stratton et al., 2000; Holman et al., 2008). Beispielsweise konnte in der UKPDS das relative Risiko für jedwedes diabetesbezogene Ereignis über einen durchschnittlichen Zeitraum von 10 Jahren (Interquartil Range 7,7-12,4 Jahre) um 1-21% reduziert werden (RR: 0,88; 95%-KI: 0,79-0,99), wobei ein Großteil auf die signifikante Reduktion des mikrovaskulären Risikos bei den intensiviert behandelten Typ-2-Diabetikern (RR: 0,25; 95%-KI: 0,60-0,93; ARR pro 1.000 Patientenjahre: 2,8) zurückzuführen war. Eine Risikoreduktion im Hinblick auf makrovaskuläre Komplikationen, wie den Herzinfarkt, deuten sich innerhalb der ersten 10 Jahre an (RR: 0,84; 0,71-1,00), erreichen allerdings nur in einer Subgruppe übergewichtiger Diabetiker, die mit Metformin behandelt wurden, eine statistische Signifikanz (RR: 0,61; 95%-KI: 0,41-0,89; AAR pro 1.000 Patientenjahre: 3,6) bzw. aufgrund größerer Ereignisraten, in einem Follow-Up von weiteren 10 Jahren (Holman et al., 2008). Der Endpunkt Tod durch Diabetes konnte innerhalb der 10 Jahre Studiendauer ebenfalls nicht signifikant gesenkt werden (RR: 0,90; 95%-KI: 0,78-1,11). Erst in der Follow-Up Untersuchung zeigte sich ein solches Ergebnis (RR: 0,83; 95%-KI: 0,73-0,96). In beiden Kollektiven (Gesamtgruppe und Metformin-Subgruppe) konnte gleichzeitig zu den zuvor genannten Ergebnissen eine Reduktion der durchschnittlichen HbA_{1C}-Werte (11% bzw. 8%) festgestellt werden (UKPDS, 1998a, 1998b). Eine weitere Publikation aus der UKPDS untersuchte diese Korrelation eingehender (Stratton et al., 2000), ließ aber auch noch Fragen offen. Beispielsweise konnte ermittelt werden, dass jede Reduktion des HbA_{1C}-Wertes um 1%, einhergeht mit einer 21%igen Risikoreduktion für jeden mit dem Diabetes in Zusammenhang stehenden Endpunkt ($p < 0,0001$) bzw. mit einem Rückgang um 21% für jedweden durch

⁵ Bis zum 31. März 2010 erfolgt in Deutschland die Umstellung auf die neue Einheit mmol/mol gemäß der Empfehlung der IFCC aus dem Jahr 2007 sowie der Richtlinie der BÄK zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen aus dem Jahr 2008 (Mosca et al., 2007; BÄK, 2008b).

Diabetes bedingten Tod, wobei lediglich der erstgenannte in der Gesamtauswertung der Interventionen eine statistische Signifikanz erreichen konnte (UKPDS, 1998a) (Abbildung 3).

Weitere Studien, die den HbA_{1c} und „harte“ Endpunkte bei Typ-2-Diabetikern gleichzeitig untersuchten, waren u.a. die Kumamoto-Studie (Ohkubo et al., 1995; Shichiri et al., 2000), die PROactive-Studie (**P**rospective **P**ioglitazone **C**linical **T**rial in **M**acrovascular **E**vents) (Dormandy et al., 2005) sowie die Steno-2-Studie (Gaede et al., 1999, 2003, 2008). In der *Kumamoto-Studie* (Ohkubo et al., 1995; Shichiri et al., 2000), einer randomisierten, kontrollierten Studie zum Vergleich einer intensivierten mit einer konventionellen Insulintherapie, an der 110 normalgewichtigen Patienten mit Typ-2 Diabetes asiatischer Herkunft über 8 Jahre teilnahmen, konnte beispielsweise ein signifikanter Vorteil einer intensivierten Insulintherapie gegenüber einer konventionellen Therapie bezüglich der Risikoreduktion von mikrovaskulären Komplikationen gezeigt werden. Die Autoren folgerten aus der Studie, dass zur Verhinderung von mikrovaskulären Komplikationen u.a. ein HbA_{1c} von unter 6,5% anzustreben sei. Makrovaskuläre Ereignisse wurden nicht a priori als Endpunkt definiert.

Diabetes Related Deaths (cumulative)



Diabetes Related Deaths

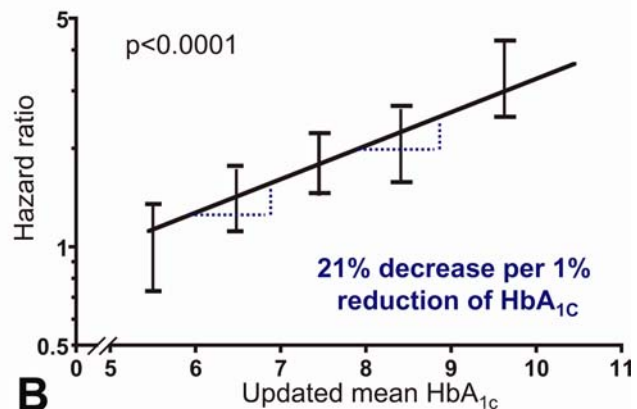


Abbildung 3 Kausalität und Korrelation zwischen Surrogat- und „harten“ Endpunkten (mod. nach UKPDS, 1998a [A]; Stratton et al., 2000 [B])

Die *PROactive-Studie* (Dormandy et al., 2005) hatte zum Ziel zu prüfen, ob Pioglitazon die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes senkt. Der primäre Endpunkt stellte eine Kombination aus verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen dar (Gesamtmortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt, Revaskularisation, Amputation, Apoplex).

Innerhalb der durchschnittlichen Beobachtungszeit von 34,5 Monaten erreichten 514 (von 2.605) Patienten aus der Pioglitazon-Gruppe und 572 (von 2.633) Patienten der Placebo-Gruppe diesen Endpunkt, was einer Hazard Ratio von 0,90 (95%-KI: 0,80–1,02) entspricht und nicht signifikant war ($p = 0,095$). Ein signifikanter Unterschied tritt lediglich in einem (eventuell) erst post hoc definierten sekundären Endpunkt auf (Kombination aus Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex), der in aller Regel allerdings nicht als beweisend sondern nur als explorativ gelten kann (Charbonnel et al., 2004; Liesenfeld & Fessler, 2007; Kerner, 2008; Schumacher & Schulgen, 2007; Yki-Järvinen, 2005). Im Vergleich der HbA_{1c}-Werten von Studienbeginn bis zur Abschlussuntersuchung sank dieser im Median in der Pioglitazon-Gruppe um 0,8% (Interquartil Range: -1,6% bis -0,1%) und in der Placebo-Gruppe um 0,3% (Interquartil Range: -1,1 bis 0,4) ($p < 0,0001$). Die *Steno-2-Studie* schließlich untersuchte den Einfluss einer multifaktoriellen Intervention (Verhaltensmodifikation und multifaktorielle Pharmakotherapie aller kardiovaskulärer Risikofaktoren in einem Diabeteszentrum) gegenüber einer konventionellen Therapie des Diabetes mellitus Typ-2 im hausärztlichen Setting im Hinblick auf die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen. Nach einer durchschnittlichen Studiendauer (inkl. 5,5 Jahre Nachbeobachtung) von 13,3 Jahren verstarben 24 (30%) Patienten unter intensiverer im Vergleich zu 40 (50%) in der konventionellen Therapie (HR: 0,54; 95%-KI: 0,32–0,89), was einer absoluten Risikoreduktion von 20% entspricht. Der Unterschied zeigte sich auch bei der ausschließlichen Betrachtung der kardiovaskulären Todesfälle (9 vs. 19). Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (u.a. aus kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Apoplex, Revaskularisierung, Amputation) trat bei 25 Patienten (51 Ereignisse) in der intensivierten Gruppe im Vergleich zu 48 Patienten (158 Ereignisse) mit Standardbehandlung auf, wobei alle Ereignisse seltener in der Interventionsgruppe vorkamen. Das Risiko einer Nephropathie (HR: 0,44; 95%-KI: 0,25–0,77), Retinopathie (HR: 0,57; 95%-KI: 0,37–0,88) und Neuropathie (HR: 0,53; 95%-KI: 0,34–0,81) wurde durch eine intensivierte Behandlung ebenfalls positiv beeinflusst. Die gesetzten Zielwerte konnten unter der intensivierten Therapie bei den Parametern Blutdruck, Cholesterin und Triglyceride nahezu erreicht werden, während der HbA_{1c}-Wert nach 3,8 Jahren (7,6%), 7,8 Jahren (7,9%) sowie zum Ende der Nachbeobachtung (7,7%) deutlich höher lag als der

angestrebte Zielwert von $<6,5\%$. Offensichtlich ließ sich die Zielwerterreichung bei den anderen Parametern in der Praxis leichter realisieren. Da das Kollektiv der Steno-2-Studie mit insgesamt 160 Patienten für aussagekräftige Subgruppen-Analysen allerdings zu klein war, kann der Beitrag der einzelnen Interventionsbestandteile nur geschätzt werden (Gaede et al., 1999, 2003, 2008).

Wie an diesen Ausführungen gesehen werden kann, existieren verschieden starke Hinweise im Hinblick auf eine Korrelation des $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Wertes mit dem Endpunkt „mikrovaskuläre Komplikationen“. Im Hinblick auf makrovaskuläre Endpunkte ist die Studienlage weniger einheitlich und belegt (Matthaei et al., 2008, Sawicki, 2006; St. Clair & Ballantyne, 2007; Dluhy & McMahon, 2008). Weitere Fragen bezüglich der Korrelation zwischen $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Werten und „harten“ Endpunkten ergeben sich zudem aus zwei vor kurzem veröffentlichten Studien, der ACCORD- und ADVANCE-Studie (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008; ADVANCE Collaborative Group, 2008). Die *ACCORD-Studie* (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ist eine randomisierte Multicenter Studie, die an Prüfzentren in den USA und Kanada durchgeführt wurde (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008). An ihr nahmen insgesamt 10.251 Typ-2-Diabetiker teil, die bereits kardiovaskuläre Folgekomplikationen aufwiesen und bei denen noch mindestens zwei weitere Risikofaktoren vorlagen. In einem zweifachen 2×2 faktoriellen Design wurde, neben dem Vergleich einer intensivierten Blutzuckersenkung auf nahezu normoglykämische Werte ($\text{HbA}_{1\text{C}} < 6\%$) im Vergleich zu $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Werten von 7,0-7,9% in der Kontrollgruppe, auch der Nutzen (bzw. Schaden) einer intensivierten Blutdrucksenkung sowie einer Fibrat-Statins-Kombination untersucht. In einer Zwischenauswertung nach 3,5 der geplanten 5,6 Jahre erreichte die Hälfte der Patienten im Intensivarm einen $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Wert von unter 6,4% und die Hälfte unter konventioneller Einstellung einen $\text{HbA}_{1\text{C}}$ -Wert von unter 7,5%. Den primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod) erreichten 352 (6,9%) der Patienten der intensivierten Gruppe und 371 (7,2%) der konventionellen Gruppe (HR: 0,90; 95%-KI: 0,78-1,04; $p=0,16$). Hauptursache für diesen Trend war ein um 24% erhöhtes RR für einen nicht tödlichen Myokardinfarkt in der intensivierten Gruppe (HR: 0,76; 95%-KI: 0,62-0,92; $p=0,004$). Insgesamt verstarben in der intensivierten Gruppe 257 (5,0%) Patienten

gegenüber 203 (4,0%) in der konventionellen Gruppe. Hieraus resultiert eine signifikant erhöhte Mortalität (HR: 1,22; 95%-KI: 1,01-1,46; $p=0,04$), die letztendlich im Frühjahr 2008 zum Abbruch dieses Studienarms führte.

Die “Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation” oder *ADVANCE-Studie* war ebenfalls eine randomisierte Multicenter Studie (ADVANCE Collaborative Group, 2008). Sie wurde in 20 Ländern, u.a. in Europa, Australien, Kanada und Asien, durchgeführt und umfasste 11.140 Patienten. Wie die ACCORD-Studie, untersuchte die ADVANCE-Studie mehrere Ziele. Zum einen wurden die Auswirkungen einer aggressiven HbA_{1c}-Senkung auf mikro- und makrovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt war eine Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod, Nephropathie und Retinopathie) und zum anderen die Effektivität zweier antihypertensiver Therapien untersucht. In der intensivierten Gruppe konnte der HbA_{1c}-Wert im Durchschnitt auf 6,5% gesenkt werden, gegenüber 7,3% in der Vergleichsgruppe. Nach einem Follow-Up von im Median 5 Jahren, erreichten in der intensivierten Gruppe 1.009 (18,1%) der Patienten den primären Endpunkt im Vergleich zu 1.116 (20,0%) Patienten in der Kontrollgruppe (HR: 0,90; 95%-KI: 0,82-0,98; $p=0,01$), was einer NNT von 52 entspricht (95%-KI: 30-213). Hauptursache für diesen Effekt war ein um relative 21% gesenktes Risiko für eine Nephropathie (HR: 0,79; 95%-KI: 0,66-0,93; $p=0,006$). Insgesamt konnte die Inzidenz für mikrovaskuläre Ereignisse signifikant gesenkt werden (HR: 0,86; 95%-KI: 0,77-0,97; $p=0,01$), nicht jedoch die Inzidenz für makrovaskuläre Ereignisse (HR: 0,94; 95%-KI: 0,84-1,06; $p=0,32$).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten kann der HbA_{1c}-Wert nach oben genannten Validitätskriterien wohl nur für die Bewertung von mikrovaskulären nicht jedoch für makrovaskuläre Komplikationen als primärer Endpunkt einer Nutzenbewertung von antidiabetischen Interventionen herangezogen werden (Rosen, 2007; Sawicki, 2006). Eine deskriptive Darstellung bzw. Betrachtung als sekundärer Endpunkt scheint angemessen, um die Relevanz anderer Ergebnisse einordnen zu können. Der Nachweis, dass eine Reduktion des Surrogatmarkers HbA_{1c} mit einer Reduktion von makrovaskulären Komplikationen einhergeht, konnte bislang nicht erbracht werden. Die Ergebnisse der HEART2D-Studie (Milicevic et al.,

2005), in der der Einfluss zweier verschiedener Insulinregime (postprandiale Therapie (postprandiale Blutglukose < 7,6 mmol) vs. basale Therapie (Nüchternblutglukose < 6,8 mmol)) auf kardiovaskuläre Outcomes untersucht wird, kann in diesen Punkten eventuell weitere Aufschlüsse und Einblicke bringen.

Neben dem HbA_{1c}-Wert werden in klinischen Studien zu antidiabetischen Arzneimitteln als (sekundäre) Endpunkte auch die Nüchtern- sowie die postprandiale Blutglukose als Surrogate für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen herangezogen (EMEA, 2002). Verschiedene epidemiologische Studien (Bonora & Muggeo, 2001; Hanefeld et al., 1996; The DECODE-Study Group, 1999) konnten zeigen, dass zwischen der postprandialen Blutglukose und postprandialen Blutglukoseexkursionen sowie dem kardiovaskulären Risiko bzw. Outcome eine positive Assoziation vorliegt und die zwei Stunden Plasmaglukose ein besserer Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Gesamtsterblichkeit ist als die Nüchternblutglukose (IDF, 2007). Als Interventionsstudien, die durch eine Verbesserung der postprandialen Blutglukose zu einer verbesserten Stoffwechselkontrolle, einer Verzögerung der Diabetesentstehung und/oder Beeinflussung von kardiovaskulären Endpunkten geführt haben, werden v.a. die Arbeiten von Bastyr et al. (Bastyr et al., 2000a), Feinglos et al. (Feinglos et al., 1997) sowie die STOP-NIDDM-Studie (Chiasson et al., 2002, 2003) angeführt. Da sowohl die epidemiologischen Studien als auch die zuvor genannten Interventionsstudien eventuell durch Confounder bzw. Bias beeinflusst und nicht auf den postulierten Endpunkt ausgerichtet waren (Buse, 2003; Kaiser & Sawicki, 2004) oder zum Teil auch parallel schwer interpretierbare Studienergebnisse vorliegen (Kirkman et al., 2006), kann die Validität des Surrogatmarkers postprandiale Blutglukose zur Zeit nicht als valide bezeichnet werden (AkdÄ, 2009). In der Gesamtbetrachtung zeigt sich auch beim Surrogatparameter postprandiale Hyperglykämie, trotz plausibel klingender pathophysiologischer Konzepte (Ceriello, 2005), dass Ergebnisse aus gut geplanten und durchgeführten Endpunktstudien, die eine Kausalität zwischen Senkung der postprandialen Blutglukose und harten Outcomes untersuchen, bislang noch nicht vorliegen (Milicevic et al., 2008). Als primärer Endpunkt einer Nutzenbewertung von antidiabetischen Interventionen kann

somit auch dieser Surrogatendpunkt, wie auch verschiedene „neuere“ biochemische Marker (Sattar et al., 2008), aktuell nicht herangezogen werden.

Insgesamt deutet sich eine problematische Situation an (Rosen, 2007). Eine Therapie orientiert sich eher an leicht zugänglichen und verständlichen Messwerten, wie beispielsweise dem HbA_{1c}, dem Blutdruck oder dem LDL-Cholesterin, als an „abstrakten“ Zahlen, wie der NNT, NNH oder einer ARR. Auf der anderen Seite existiert eine gewisse Evidenz, die weitere Fragen aufwirft und einer Beurteilung der entsprechenden Parameter als „valide“ entgegensteht. Verschiedene „ältere“ und „jüngere“ Beispiele konnten eindrucksvoll zeigen, dass selbst aus pathophysiologischer Sicht plausible Surrogate nicht unbedingt den „harten“ Endpunkt widerspiegeln und zu Fehlschlüssen führen können (Ray & Stein, 2008). Mit anderen Worten orientierten sich die Zulassung und Therapie in der Regel an Surrogaten, wohingegen in einer umfassenden Nutzenbewertung diese (zumindest zu Teilen) abgelehnt werden müssten.

Im Bereich der Antidiabetika beispielsweise reichte es in den letzten Jahren von Seiten der EMEA oder der FDA in der Regel aus, den Surrogatendpunkt HbA_{1c} zu untersuchen (EMEA, 2002). Erst Ende 2008 wurde, infolge der internationalen Diskussion zur Sicherheit von Rosiglitazon (Rosen, 2007), diese Praxis geändert (FDA, 2008) bzw. wird eine Änderung dieser diskutiert (EMEA, 2008d). In der Therapie wird zunehmend eine Abkehr von der rein „glukozentrischen“ Sichtweise diskutiert (Tschöpe, 2008; Cefalu, 2008; Kempler, 2005) und findet auch ersten Niederschlag in Leitlinien, in denen nicht mehr alleine ein niedriger HbA_{1c} als Zielkriterium gilt, sondern begleitende Faktoren (Gewicht, Hypoglykämien und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen) genannt werden (Matthaei et al., 2008). Nichtsdestotrotz müssen sich die meisten Empfehlungen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wie auch alle Nutzenbewertungen in diesem Bereich, nach wie vor auf Studien stützen, die mehrheitlich Surrogatparameter als Endpunkte nutzen (Gandhi et al., 2008). Es zeigt sich ein Konflikt zwischen der Zulassung und den Anforderungen, die an Studien zu richten sind, die einer Nutzenbewertung oder Therapieempfehlungen zu Grunde liegen. Für eine Nutzenbewertung bedeutet dies, dass eine strukturierte und umfassende Suche nach der „best available evidence“ und die kritische Bewertung dieser essentiell sind (Kunz et al., 2007; Straus et al., 2005; Sackett et al., 1996).

4.2 Anforderungen an Assessment und Appraisal

4.2.1 Evidenzrecherche

Bereits der erste Schritt, die Formulierung einer suchtauglichen Frage, ist eine komplexe Aufgabe, denn allein die medizinische Datenbank Medline der National Library of Medicine der USA, die als Datenquelle im Alltag zur Anwendung kommen kann, da sie über www.pubmed.gov frei zugänglich ist, weist aktuell mehr als 16 Mio. Literaturstellen aus über 5.000 biomedizinischen Journalen auf. Die jährliche Zuwachsrage im Bereich der randomisiert kontrollierten klinischen Studien beträgt seit den 90er Jahren über 10.000 (Antes, 2004). Bis Ende Dezember 2008 waren mehr als 250 Tsd. RCTs in Medline gelistet (Abbildung 4), Die Anzahl Cochrane Reviews beträgt mehr als 3.000 (Lundh & Götzsche, 2008). Da in Medline allerdings nur ein Teil der weltweit verfügbaren Studien gelistet ist (Greenhalgh, 2003), ist für eine umfassende Suche die Recherche im Grunde auf weitere (kostenpflichtige) Datenbanken wie Embase (www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/em74.htm) oder die der Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com) auszudehnen. Diese Forderung steht einem Einsatz im ärztlichen Alltag entgegen bzw. ist in diesem nicht umzusetzen, ist für Bewertungen auf der Ebene der EbHC allerdings zu fordern.

Grundsätzlich ist für das gezielte und gleichzeitig vollständige Auffinden der besten externen Evidenz innerhalb des großen zur Verfügung stehenden Pools an Studien eine klar strukturierte, adäquate Fragestellung unabdingbar. In der EbM hat sich zur Formulierung einer suchtauglichen Frage das „PICO“-Format etabliert (CEbM, 2009). Ausgehend vom individuellen Patientenproblem (P) wird die Intervention (I) und die Kontrolle / der Vergleich (C) bestimmt sowie das gewünschte Outcome (O) festgelegt. Mit diesem generisch zu verwendenden Grundgerüst können systematisch Suchbegriffe für die nachfolgende Recherche in verschiedenen Datenbanken generiert werden (Tabelle 3), die in der Folge mittels weiterer „Search Filter“ präzisiert werden⁶.

⁶ Effiziente Suchstrategien finden sich u.a. in den Berichten der Cochrane Collaboration oder des IQWiG, einfachere sind z.B. über der Homepage des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk) zugänglich.

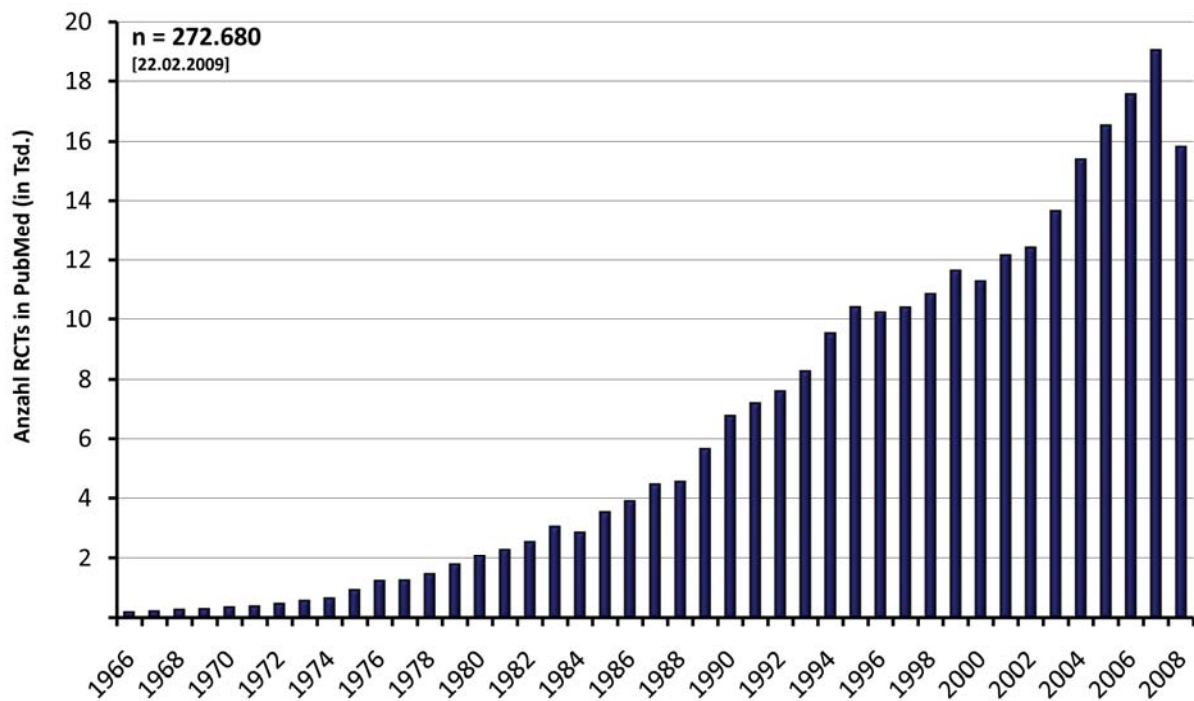


Abbildung 4 In PubMed gelistete RCTs von 1966 – 2008 (Recherchestrategie: "Randomized Controlled Trial" or Randomized Controlled Trial [pt] plus Jahr [dp])

PICO	Patients / Problem (Kollektiv / Erkrankung)	Intervention (Therapie)	Comparison (Vergleichstherapie)	Outcome (Endpunkt)
Frage	Kann bei Patienten mit Diabetes mellitus, die bereits auf eine Insulintherapie angewiesen sind...	... durch die Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga...	... im Vergleich zur Verwendung von kurzwirksamen Humaninsulin eine Verbesserung der Mortalität erreicht werden?
Suchwort	diabetes	short acting insulin analogues	regular human insulin	mortality

Tabelle 3 Beispiel zur Generierung fragespezifischer Datenbank-Suchbegriffe mit dem PICO-Format

Aus dem Pool der durch die Recherche identifizierten Dokumente sollte die Selektion der Studien aufgrund von a priori (in einem Arbeitsprotokoll) definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen, um Verzerrungen zu vermeiden (Khan et al., 2004; Kunz et al., 2007).

4.2.2 Evidenzbewertung

Neben einer angemessenen Formulierung der Forschungsfrage gilt auch der Wahl einer der Fragestellung angemessenen Studienform große Beachtung. Diese sollte praktikabel sein und Ergebnisse mit möglichst geringem Risiko für systematische Verzerrungen („Bias“) ⁷ liefern, um Über- oder Unterschätzung des Therapieeffektes zu vermeiden (Antes et al., 2004; Kunz et al., 2007; Straus et al., 2005).

Weltweit existieren verschiedene Versuche, die einzelnen Studien bzgl. ihrer Fehleranfälligkeit zu klassifizieren (AHCPR, 1992; Harbour & Miller, 2001). Für die Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland sind die Systematiken relevant, die vom IQWiG und G-BA angewandt werden und sich weitgehend ähneln (G-BA, 2009b; IQWiG, 2008a). Ein weiteres Beispiel einer „Evidenzhierarchie“ für Therapie-Studien findet sich in Abbildung 5 und wird in Kapitel 4.2.3.1 näher ausgeführt.

Bei der anschließenden kritischen Prüfung („critical appraisal“) der relevanten Literatur werden im Wesentlichen drei Aspekte bearbeitet:

- a) Gültigkeit (interne Validität der Studie)
- b) Größe und Präzision der Effekte sowie
- c) Übertragbarkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse in die Praxis (Kunz et al., 2007).

Diese dreiteilige Untersuchungsstruktur lässt sich grundsätzlich auf jede klinische Studie anwenden (IQWiG, 2008a).

Die Bewertung einer Studie erweist sich allerdings in der Praxis häufig als schwierig, da die Berichtsqualität von Studien erheblich differiert (Burgers et al., 2002; Moher et al., 2001a;

⁷ Die vier wichtigsten Biasarten in kontrollierten klinischen Studien stellen der Selection-Bias (systematische Unterschiede in der Zusammensetzung von Therapie- und Kontrollgruppe), der Performance-Bias (systematische Unterschiede in den Bedingungen durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit), der Detection-Bias (systematische Unterschiede in der Bewertung der Studienergebnisse) und der Attrition-Bias (systematische Unterschiede bezüglich des Umgangs mit Studienabbrechern (→ Follow-Up)) dar. Sie können durch geeignete Randomisierungsmethoden, eine verdeckte Zuteilung der Randomisierung („concealment of allocation“), Verblindung (einfach (nur Patient), doppelt (Patient und Behandler), dreifach (Patient, Behandler und Outcome-Bewerter)) und durch den Intention-to-treat Ansatz weitgehend vermieden werden (IQWiG, 2008a; Lundh & Gøtzsche, 2008; Schumacher & Schulgen, 2007; Strauss et al., 2005).

Montori et al., 2006). Aus diesem Grund wurden von Vertretern der EbM Statements für die einzelnen Studientypen entwickelt, die zu einer standardisierten Publikation führen und so die Berichtsqualität verbessern sollen. Als Beispiel hierfür sei das CONSORT-Statement (**C**onsolidated **s**tandards **o**f **r**eporting **t**rials) genannt, welches sich für die Präsentation von RCTs international etabliert hat oder aber das QUOROM-Statement (**Q**uality **o**f **R**eporting **o**f **M**etaanalyses), welches zur standardisierten Darstellung von Metaanalysen entwickelt wurde (Moher et al., 1999, 2001a). Heute wird eine Vielzahl von Checklisten nicht nur von Verfassern von Studien und den Herausgebern von Zeitschriften verwendet (Moher et al., 2001b), sondern auch von Nutzern, um die Qualität von Studien zu analysieren (Kunz et al., 2007). Aufgrund unterschiedlichster Fragestellungen und Studienformen gibt es bisher allerdings kein allgemein akzeptiertes Verfahren zur kritischen Bewertung (Katrak et al., 2004).

4.2.3 „Best available evidence“

Da das Studiendesign einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnissicherheit (Antes, 2004; Kunz et al., 2007) und im Rahmen von Nutzenbewertungen bereits zu zahlreichen Diskussionen geführt hat (u.a. Bierwirth & Schlecht, 2007; Pfützner et al., 2007), soll nachfolgend ein kurzer Überblick zu den für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln wichtigsten Studiendesigns gegeben werden. Zudem werden Klassifizierungen dieser nach Validitätskriterien vorgestellt und kurz erläutert, welche Studiendesigns für den Praktiker, der nur begrenzte Ressourcen und Zeit zur Verfügung hat bzw. welche für Bewertungen von Arzneimitteln auf Systemebene am geeignetsten erscheinen. Zusätzlich wird der Begriff der „best available evidence“ aus verschiedenen Blickwinkeln vergleichend dargestellt.

4.2.3.1 Evidenzstufen

Die nachfolgend vorgestellten Klassifikationen orientieren sich an Studien zur Therapie und/oder Prävention und sind nicht ohne weiteres auf andere Fragestellungen, z.B. zur Diagnose zu übertragen. Es ist an dieser Stelle wichtig zu erwähnen, dass durch die Hierarchisierung der einzelnen Studientypen lediglich ein Teil der internen Evidenz (also die grundsätzliche Eignung

eines Studiendesigns, durch Vermeidung systematischer Fehler (Bias) zu validen Ergebnissen zu kommen) abgebildet wird. Weitere Details, wie z.B. die Randomisierungs- und Verblindungsverfahren, die Studiengröße (Fallzahlkalkulation), die statistischen Auswertungsverfahren, die Anzahl an im Studienverlauf ausgeschiedenen Probanden / Patienten, die Größe des Therapieeffektes sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse können die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse einer Studie, trotz einer formalen Evidenzstufe, einschränken bzw. in begrenzten Umfang auch „aufwerten“ (Bertelsmann et al., 2007; Guyatt et al., 2008; SVR, 2007). Beispielsweise kann eine methodisch hochwertige und im deutschen Versorgungskontext durchgeführte Kohortenstudie besser sein als ein durch Ein- und Ausschlusskriterien hochselektierter RCT aus Asien, wobei der RCT in der Regel eine sicherere Aussage zulässt als die Kohortenstudie (Ioannidis et al., 2001; Ioannidis, 2005a).

In Abbildung 5, Tabelle 4 und Tabelle 5 sind verschiedene Klassifizierungsschemata dargestellt. Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigt die Rangordnung verschiedener Studiendesigns nach der Vorgehensweise des IQWiG sowie des G-BA. Wie bereits erwähnt, existiert international jedoch kein System, das allgemein akzeptiert und universell bei allen Fragestellungen einsetzbar ist (Katrak et al., 2004).

Allen Systemen ist gemein, dass je höher in der Hierarchie der Studientyp angesiedelt ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für eine systematische Verzerrung des Studienergebnisses, und umso sicherer ist die Schlussfolgerung, die aus der Studie zumindest statistisch abgeleitet werden kann. In fast allen Systemen zu Therapiestudien stellt der systematische Review bzw. die Metaanalyse von hochwertigen RCTs die höchste Evidenz dar, gefolgt von den zugrunde liegenden RCTs. Abgestuft finden sich die quasi-experimentellen Studien (Kohorten-Studien) sowie systematische Übersichtsarbeiten dieser, welche bereits keine Randomisierung mehr aufweisen. In der nächst niedrigeren Stufe finden sich die nicht-experimentellen deskriptiven Studien, wie Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien. Ab der folgenden Stufe findet sich Evidenz, die ohne Kontrolltherapie auskommt. Hierunter fallen Fallserien und Fallberichte. Am Ende der Evidenzhierarchie stehen die Expertenmeinungen sowie die Grundlagenarbeiten, ohne

diese abwerten zu wollen. Jene letzte Stufe wird nur „vergeben“, da diese die höchste Fehleranfälligkeit aufweisen, um hieraus Empfehlungen für die Praxis zu generieren.

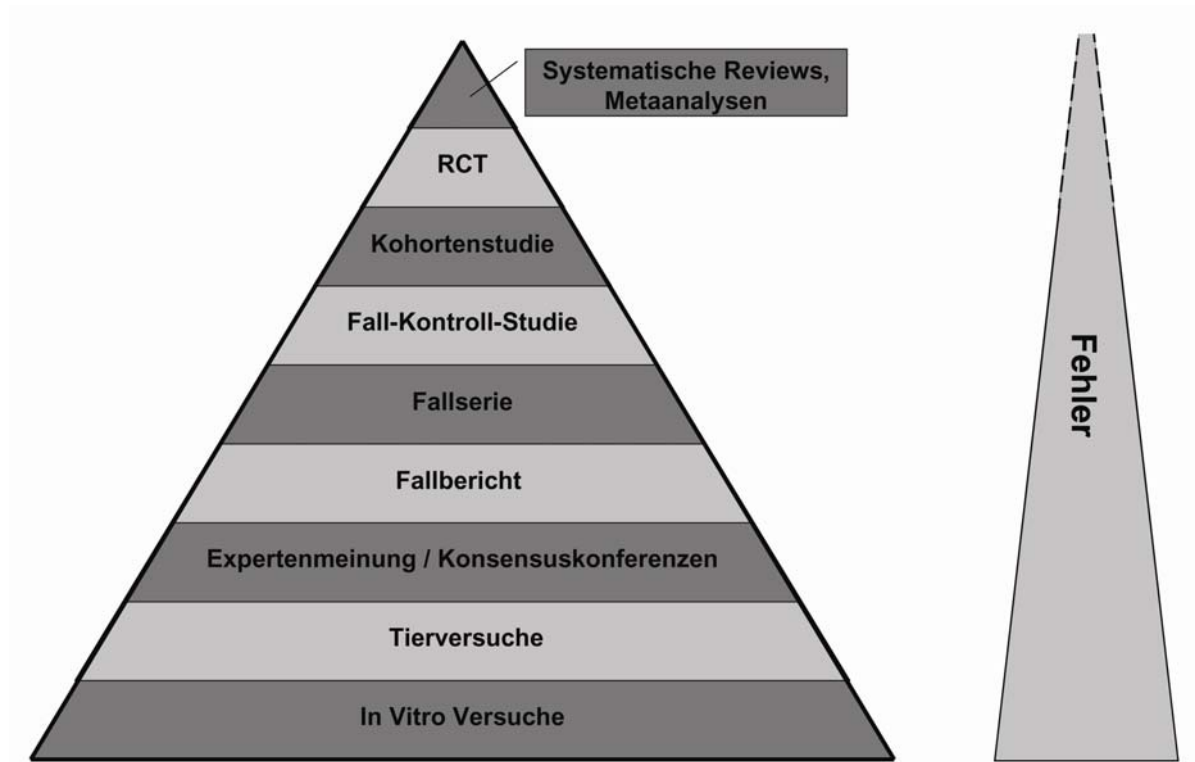


Abbildung 5 Evidenzhierarchie für Therapiestudien⁸ (modifiziert nach (AHCPR, 1992; Harbour & Miller, 2001; Suny Downstate Medical Center, 2004))

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Tabelle 4 Einteilung der Evidenzstärke in Evidenzklassen nach AHRQ (Therapiestudien) (AHCPR, 1992)

⁸ Fehler bedeutet in diesem Zusammenhang Fehleranfälligkeit / Grad der Nicht-Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Ioannidis konnte in einer im JAMA erschienenen Arbeit zeigen, dass 83% der nicht randomisierten Studien durch nachfolgende Arbeiten widerlegt wurden, wohingegen dies bei randomisierten Studien lediglich in 23% der Fälle zutraf (Ioannidis, 2005a).

Stufe	Evidenz-Typ
1++	Hochwertige Metaanalysen, systematische Reviews zu RCTs oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko von Verzerrungen
1+	gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Reviews zu RCTs oder RCTs mit einem geringen Risiko von Verzerrungen
1-	Metaanalysen, systematische Reviews zu RCTs oder RCTs mit einem hohen Risiko von Verzerrungen
2++	Hochwertige systematische Reviews zu Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien Hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Risiko von Verzerrungen oder Zufall und einer hohen Wahrscheinlichkeit für Kausalität
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie mit einem geringen Risiko von Verzerrungen oder Zufall und einer mittleren Wahrscheinlichkeit für Kausalität
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie mit einem hohen Risiko von Verzerrungen oder Zufall und einem signifikanten Risiko für keine Kausalität
3	Nicht analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinungen

Tabelle 5 Einteilung der Evidenzstärke in Evidenzklassen nach SIGN (Therapiestudien) (Harbour & Miller, 2001)

Stufe	Evidenz-Typ
1	RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten von RCTs
2	Nicht randomisierte Interventionsstudien
3	Prospektive Beobachtungsstudien
4	Retrospektive Beobachtungsstudien
5	Nicht experimentelle Studien (Fallserien und Fallberichte)
6	Expertenmeinungen

Tabelle 6 Einteilung der Evidenzstärke in Evidenzklassen nach IQWiG (Therapiestudien) (IQWiG, 2008a)

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte kontrollierte Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudie
III	Retrospektiv vergleichende Studie
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Physiologische Überlegungen, Expertenmeinungen, usw.

Tabelle 7 Einteilung der Evidenzstärke in Evidenzklassen nach G-BA (Therapiestudien) (Bertelsmann et al., 2007)

4.2.3.2 Studientypen

Die einzelnen Studientypen lassen sich in Interventions- und Beobachtungsstudien unterteilen, wobei die letzteren auch noch einmal in analytische und deskriptive Studien unterteilt werden (Abbildung 6). Zu den deskriptiven Beobachtungsstudien zählen die Fallberichte und Fallserien sowie Korrelationsstudien. Diese Studientypen sind nur zur Hypothesengenerierung geeignet, für eine Hypothesenprüfung reicht die Aussagekraft in der Regel nicht aus (Grimes & Schulz, 2002a, 2002b).

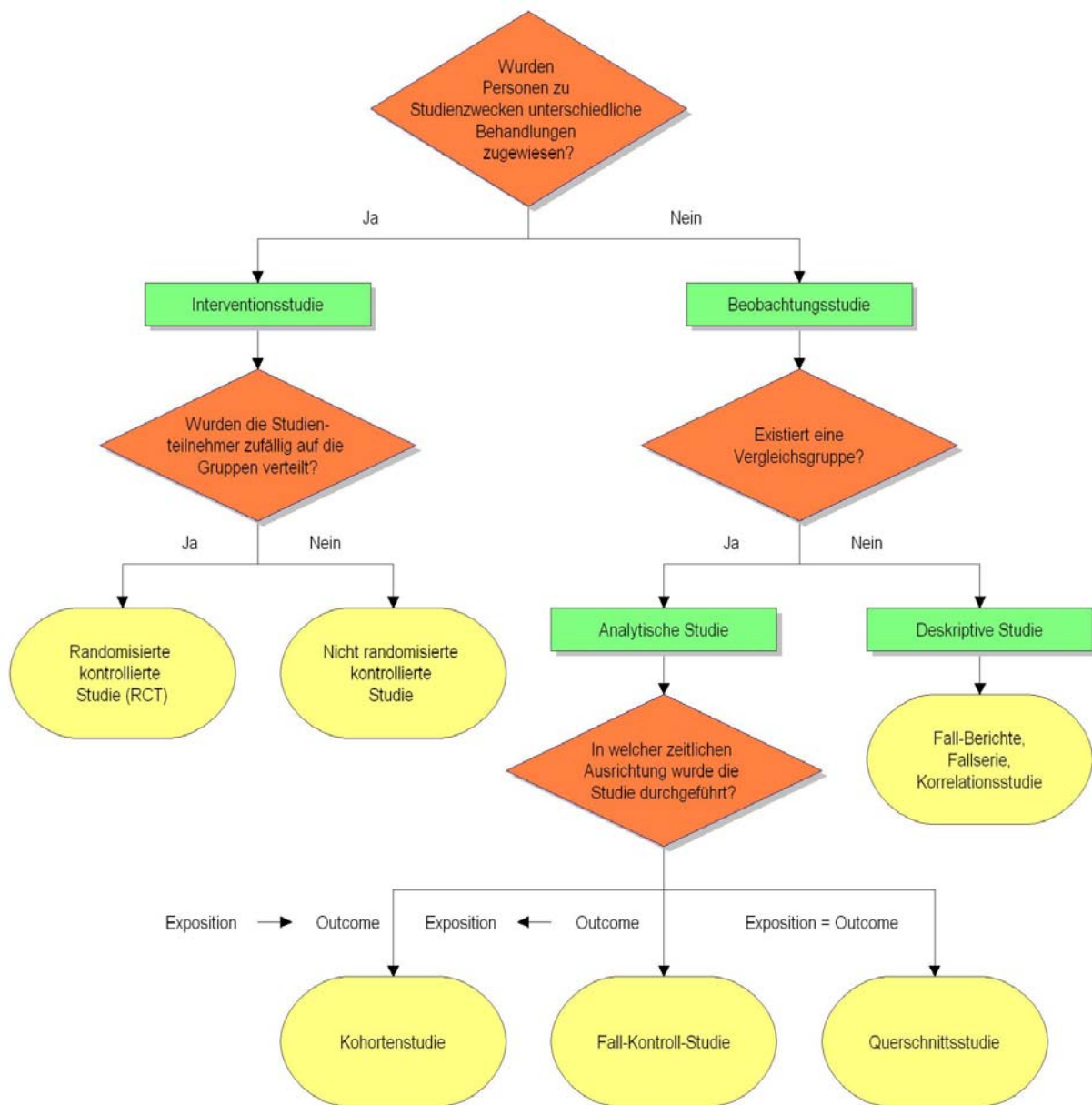


Abbildung 6 Algorithmus zur Klassifikation von Studientypen (modifiziert nach (Grimes & Schulz, 2002a))

Die analytischen Studien können weiter unterteilt werden in Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie sowie Querschnittsstudie. Sie zeigen Risiken an, die allerdings im letzten Fall nicht als Kausalität gedeutet werden können. Unter dem Begriff der experimentellen Studie werden der Randomised Controlled Trial und die nicht randomisierte kontrollierte Studien subsumiert. Beide Studientypen eignen sich theoretisch, um kausale Zusammenhänge nachzuweisen und Hypothesen zu falsifizieren oder zu verifizieren (Grimes & Schulz, 2002a, 2002b).

4.2.3.3 Übersichtsarbeiten (Reviews)

Auf der „höchsten“ Evidenzstufe finden sich in der Regel die Übersichtsarbeiten (Reviews) von randomisierten kontrollierten Studien. Die Reviews, die zu der Gruppe der sekundären Forschungsarbeiten gehören, können weiter differenziert werden in (Cook et al., 1997a):

- *Narrative Reviews*

Übersichtsarbeiten über zwei oder mehrere Primärstudien, deren Auswahl und Analyse nicht nach standardisierten, objektiven Methoden erfolgte. Narrative Reviews sind im Vergleich zu systematischen Reviews relativ schnell und einfach zu erstellen, aber auch anfälliger für Fehler (Greenhalgh, 2003; Baumann, 2001).

- *Systematische Reviews*

Strukturierte Übersichtsarbeiten von zwei oder mehreren Primärstudien, die explizit Angaben zu Zielen, Materialien und Methoden (präzise Fragestellung, definierte Ein- und Ausschlusskriterien, umfassende und nachvollziehbare Literaturrecherche, transparente Selektion und Validitätsbeurteilung der Studien, adäquates Verfahren zur Informationssynthese und konsequente Schlussfolgerungen) enthalten sowie nach einer expliziten und reproduzierbaren Methodik erstellt wurden (Greenhalgh, 2003; Kunz et al., 2007).

- *Metaanalysen*

Eine Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage untersuchen, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen (poolen) und dadurch die Aussagekraft (Präzision der Effektschätzer)

gegenüber den Einzelstudien zu erhöhen (Egger & Smith, 1997). Metaanalysen werden zunehmend häufiger in systematischen Reviews eingesetzt, sind aber kein obligater Bestandteil dieser. Nicht jede Metaanalyse beruht auf einem systematischen Review (Greenhalgh, 2003). Die explizite Methodik der Zusammenfassung von Ergebnissen ist in verschiedenen Publikationen beschrieben worden (Cook et al., 1995; Khan et al., 2004; Mulrow, 1987).

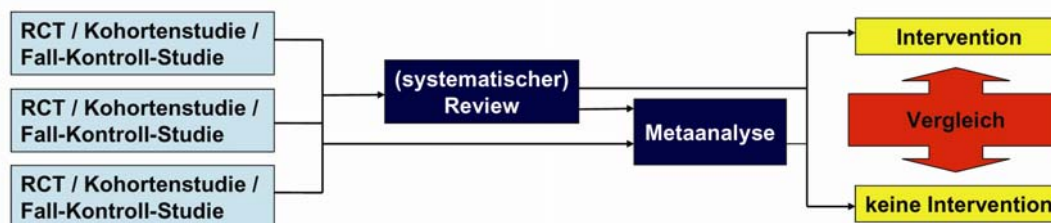


Abbildung 7 Schematischer Aufbau einer Übersichtsarbeit

Grundsätzlich bieten Übersichtsarbeiten dem praktisch tätigen Arzt und anderen im Gesundheitswesen Beteiligten die Möglichkeit, trotz Informationsflut und Zeitmangel, Rational und Effektiv an Informationen z.B. zu therapeutischen Maßnahmen zu kommen (Kunz et al., 2007). Sind die Übersichtsarbeiten „systematisch“ erstellt, d.h. anhand einer klar formulierten Frage, eines a priori definierten Studienprotokolls inkl. Ein- / Ausschlusskriterien, Endpunkten und angemessenen statistischen Auswertungsverfahren sowie basierend auf einer adäquaten Suchstrategie nach publizierten und unpublizierten Daten, kann gegenüber einem narrativen Review die Gefahr für einen Publication- (u.a. Tendenz, Studien mit „negativem“ Outcome nicht, verspätet oder nicht englischsprachig zu publizieren) (Antes et al., 2003; Bassler et al., 2000; Egger et al., 1997a) oder Selectionbias (Verzerrung der Ergebnisse durch selektives Zitieren von Studien) (Egger & Smith, 1998; Kunz et al., 2007) als minimiert angesehen werden (Antes et al., 2003; Greenhalgh, 2003; Kunz et al., 2007; Pogue & Yusuf, 1998). Da eine systematische Übersichtsarbeit als sekundäre Forschungsarbeit nur so gut sein kann wie die zugrunde liegende Studien („garbage in, garbage out“), sollte ebenfalls eine qualitative Bewertung der zugrunde liegenden Studien vorgenommen werden, die in der Folge weiter in den Analysen berücksichtigt werden können, beispielsweise als:

- Schwellenwert, um Studien ein- bzw. auszuschließen,
- Erklärungsansatz für Unterschiede zwischen (Subgruppen von) verschiedenen Studien,
- Faktor für eine Sensitivitätsanalyse,
- Gewichtungsfaktor in einer potenziell folgenden Metaanalyse (Baumann, 2001; Lundh & Gøtzsche, 2008; Higgins & Green, 2006).

Als größte Vorteile von systematischen Übersichtsarbeiten bzw. der meistens in diesen enthaltenen Metaanalysen gilt die Zusammenfassung mehrerer Studien mit inkonsistenten Resultaten, die präzise Schätzung des Behandlungseffektes und die Verbesserung der statistischen Power (Baumann, 2001; Egger & Smith, 1997; Egger et al., 1997b; Khan et al., 2004). Als Hauptkritikpunkte von Metaanalysen gelten dagegen, dass die Qualität einer entsprechenden Arbeit stark von den zugrunde liegenden Studien abhängt. Dies betrifft nicht nur die methodische Qualität sondern auch die Ein- und Ausschlusskriterien und somit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse für Bevölkerungsgruppen bzw. den individuellen Fall (Baumann, 2001; Charlton, 1996; Hampton, 1996). Doch gerade die mit dem letztgenannten Fall angesprochene Heterogenität zwischen Studien kann auch als weiterer Vorteil von Metaanalysen angesehen werden, da hierdurch, sofern das Ausmaß der Heterogenität eine Metaanalyse noch zulässt, die Variabilität der Daten gegenüber einem einzelnen RCT weitere Rückschlüsse auf die Generalisierbarkeit zulässt bzw. Subgruppenanalysen ermöglicht, um Differenzen zwischen den Studien zu erkennen (Egger & Smith, 1997; Khan et al., 2004). Thompson und Higgins haben in einer Arbeit, die im Rahmen einer Serie im Jahr 2005 im Lancet erschien, das Problem auf den Punkt gebracht (Thompson & Higgins, 2005). Auf der einen Seite basieren qualitative (und quantitative) Übersichtsarbeiten auf so einer breiten Basis, dass Aussagen für einen Gruppennutzen (oder –schaden) möglich sind, der individuelle Fall jedoch in den Hintergrund tritt. Auf der anderen Seite sollten dagegen alle therapeutischen Entscheidungen auf der bestverfügbaren Evidenz mit einer höchstmöglichen Sicherheit fußen. Nach Thompson und Higgins geht es somit um die Frage, wie die Lücke zwischen evidenzbasiertem Handeln und dem individuellen Fall geschlossen werden kann. Neben der Durchführung von Subgruppen-Analysen (Khan et al., 2004; Kunz et al., 2007; Rothwell et al., 2005; Smith et al., 1997) werden aktuell

weitere Ansätze, wie etwa die „Meta-Regression“ (Khan et al., 2004; Thompson & Higgins, 2002), die zurzeit als „Goldstandard“ bezeichneten Metaanalysen auf individuellen Patientendaten (Lyman & Kuderer, 2005; Simmonds et al., 2005) oder aber eine Kombination aus dem ersten und letzten Fall (Riley et al., 2007) diskutiert.

Die wohl bekanntesten und methodisch am hochwertigsten systematischen Reviews sind die der Cochrane Collaboration (Jadad et al., 1998; Jørgensen et al., 2006). Sie werden nach einem streng definierten Verfahren erstellt, welches der Minimierung von Fehlern dient und werden (bzw. sollten) regelmäßig aktualisiert (werden), um auch neue Belege berücksichtigen zu können (Günther & Antes, 1999; Higgins & Green, 2006; Khan et al., 2004). Jüngste Forschungsarbeiten konnten allerdings auch zeigen, dass selbst die als hochwertig angesehenen Cochrane Reviews noch ein gewisses Optimierungspotenzial aufweisen, obwohl dies im Vergleich zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten geringer ausfällt (Kunz et al., 2007; Jørgensen et al., 2006; Lundh & Gøtzsche, 2008; Sampson et al., 2008). Beispielsweise konnte eine Arbeitsgruppe um Shojania, Sampson, Moher und Kollegen aufzeigen, dass veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten im Mittel auf Literatur zurückgriffen, die bereits 1,5 Jahre alt ist. Im Schnitt sind knapp 7% der Übersichtsarbeiten bereits zum Zeitpunkt der Veröffentlichung überarbeitungsbedürftig (Shojania et al., 2007; Sampson et al., 2008). Cochrane Reviews weisen in der Regel eine kürzere Zeit zwischen der letzten Recherche und dem Publikationsdatum auf, jedoch kann es auch hier zu Verzögerungen kommen, wenn die Fristen zur Abgabe, die sich an der vierteljährlichen Veröffentlichung der Cochrane Library orientieren, nicht getroffen werden. Einem anderen wichtigen Gebiet haben sich Hopewell und Kollegen gewidmet. Sie haben untersucht, wie häufig und in welchem Umfang Nebenwirkungen in systematischen Übersichtsarbeiten berichtet werden. Sie konnten ein Verbesserungspotenzial sowohl für Cochrane Reviews als auch für systematische Reviews anderer Quellen entdecken, wobei Cochrane Reviews wiederum häufiger über Nebenwirkungen berichten, hierfür allerdings auch fast ausschließlich auf RCTs zurückgriffen, obwohl bekannt ist, dass Nebenwirkungen in RCTs in der Regel nicht ausreichend dokumentiert werden (Hopewell et al., 2008; Ioannidis & Lau, 2001).

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen gelten, sofern bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind (hohe Qualität mit geringem Bias-Risiko, Relevanz, hohe Qualität der Primärstudien), als eine ressourcensparende und verlässliche Basis für Empfehlungen (Baumann, 2001; IQWiG, 2008a). Sie ermöglichen einen schnellen und umfassenden Überblick zu einer bestimmten Fragestellung und können auf diese Weise, trotz der enormen Anzahl an Primärarbeiten, dem Arzt in der Routineversorgung erlauben, neueste medizinische Kenntnisse für den Patienten nutzbar zu machen.

4.2.3.4 Randomised controlled trial (RCT)

Die „höchste“ Evidenzstufe neben den Metaanalysen von randomisierten Studien stellt die randomisierte, kontrollierte Studie selbst dar, die international auch als „Goldstandard“ der medizinischen Forschung bezeichnet wird (Kunz, 2007; Greenhalgh, 2003; Grimes, 2002a; Sacket et al., 1996). Bei diesem Studiendesign werden die Studienteilnehmer zufällig entweder der Interventionsgruppe (z.B. medikamentöse Behandlung mit Verum) oder einer bzw. mehrerer Vergleichs-/Kontrollgruppen (z.B. Standardtherapie, Placebo) zugeordnet (Abbildung 8). Die Gruppen werden im Hinblick auf ein a priori bestimmtes Ereignis (primärer Endpunkt) und eventuell auf weitere im Vorfeld definierte Outcomes (sekundäre Endpunkte) hin über einen bestimmten Zeitraum beobachtet (Schumacher & Schulgen, 2007). Da zwischen beiden Gruppen, sofern die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde (u.a. „Concealment of Allocation“: verdeckte Zuordnung der Patienten zu einer der Gruppen), mit Ausnahme der Intervention, im Mittel Strukturgleichheit hergestellt ist, können alle Unterschiede im Endpunkt theoretisch auf die Intervention zurückgeführt werden (Schulz & Grimes, 2002a; 2002b; 2002c; Schumacher & Schulgen, 2007; Windeler et al., 2008). Grundsätzlich gilt die Randomisierung als der entscheidende methodische Vorteil von RCTs gegenüber anderen Studiendesigns, da hierdurch nicht nur bekannte Confounder, wie beispielsweise ein unterschiedliches Alter, Geschlecht oder aber auch Sozialstatus, zwischen den zu untersuchenden Gruppen berücksichtigt werden können, sondern auch die unbekanntes (Windeler et al., 2008).

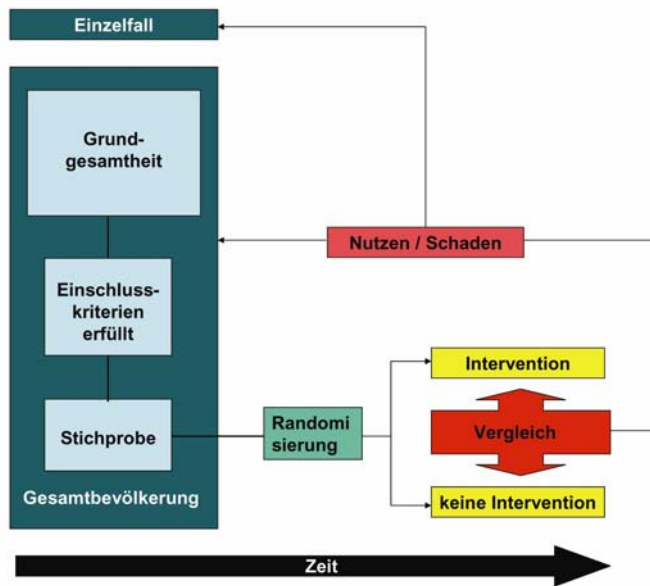


Abbildung 8 Schematischer Aufbau eines RCT

Vorteile	Nachteile
Untersuchung eines einzigen Zielkriteriums in einer genau definierten Population (→ Minimierung/Ausschaltung des zufälligen Fehlers)	Teuer und zeitaufwändig, da je nach Fragestellung viele Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet werden müssen
Prospektives Design (Studie kann genau auf die entsprechende Fragestellung ausgerichtet werden. Schätzungen, Annahmen und Hypothesen sind in einem weit geringeren Umfang notwendig als bei einer retrospektiven Betrachtung)	Anstelle von klinisch relevanten oder patientenbezogenen Endpunkten werden häufig Surrogatendpunkte verwendet, die oft keinen direkten Maßstab für einen klinischen Nutzen oder Schaden darstellen
Potentieller Ausschluss von systematischen Fehlern (Bias) durch Randomisierung (die „Risiken“ / „Störgrößen“ werden mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf beide Gruppen verteilt, so dass zu Beginn der Studie in beiden Gruppen ein vergleichbares Grundrisiko vorliegt)	versteckte Verzerrungen können nach wie vor auftreten, wenn beispielsweise keine adäquate Randomisierung stattgefunden hat, nicht alle verfügbaren Patienten randomisiert und ausgewertet werden, keine ausreichende Verblindung (Patient, Arzt, Endpunkterhebung, Auswertung) vorgenommen wurde oder aber eine falsche Statistik zur Anwendung kommt
Erlaubt eine spätere Metaanalyse (die statistische Power kann für den Durchschnitt erhöht werden, so dass die Aussagesicherheit steigt und auch kleine Effekte sichtbar werden)	Die Ergebnisse müssen nicht unbedingt auf die Praxis übertragbar sein, da durch Ein- und Ausschlusskriterien, die Auswahl des Komparators und/oder eine meist begrenzte Studiendauer eine artifizielle Situation gebildet werden kann

Tabelle 8 Vor- / Nachteile eines randomisiert-kontrollierten Studiendesigns (modifiziert nach Greenhalgh, 2003)

Dieser „Hidden Bias“ kann durch die zufällige Zuteilung der Patienten zur Interventions- bzw. Vergleichsgruppe zwar auch nicht vollständig ausgeschaltet werden, jedoch kann er den Gesetzen

der Wahrscheinlichkeitsrechnung unterworfen werden und mit Techniken zur Beherrschung zufälliger Effekte (Konfidenzbereiche, p-Werte) kontrolliert werden (Kunz et al., 2007; Schumacher & Schulgen, 2007). Neben der Randomisierung existieren noch weitere Instrumente, um die Aussagekraft von Studien zu erhöhen, wobei an dieser Stelle hierauf nicht weiter eingegangen, sondern stattdessen auf weiterführende Literatur verwiesen wird (IQWiG, 2008a; NICE, 2008; Schulz & Grimes, 2002d, 2002e; Schumacher & Schulgen, 2007). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine angemessene Randomisierung (Schulz & Grimes, 2002a; 2002b; 2002c), Verblindung (Schulz & Grimes, 2002d), Auswertung (Intention-to-treat) (Schulz & Grimes, 2002e; Montori & Guyatt, 2001) und Fallzahlplanung (Schulz & Grimes, 2002e; Schumacher & Schulgen, 2007) die bestmögliche Vermeidung von Bias darstellt und die höchste interne Validität erbringt.

Ein großer Nachteil des RCT besteht in der begrenzten Generalisierbarkeit der Studienergebnisse, also der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den individuellen Fall, da durch die aus verschiedenen Gründen (medizinische, ethische, juristische, ökonomische, praktische) notwendigen Ein- und Ausschlusskriterien, die Ergebnisse im Grunde immer nur auf den Fall zu übertragen sein werden, der sich im Studienkollektiv und -setting widerspiegelt. Es entsteht eine „effectiveness gap“, d.h. eine „Grauzone“ von Wissen an der Schnittstelle zwischen den Ergebnissen einer Stichprobe aus einem Forschungsprojekt unter idealen klinischen Bedingungen, in einem festen Studienprotokoll, in einem zum Teil hochselektierten Patientenkollektiv (oft unter Ausschluss bestimmter Begleiterkrankungen bzw. Risikopatienten, Kinder und Jugendlicher, älterer Menschen, etc.) und über nur begrenzte Zeiträume, gegenüber einer Anwendung in der Routineversorgung (Rothwell, 2005a; SVR, 2001, 2005; Thompson & Higgins, 2005). Da zeitgleich im Rahmen einer vergleichenden Arzneimittelbewertung häufig Effekte von Interventionen verglichen werden, die nur geringe relative Differenzen aufweisen, sind, wie bereits angesprochen, entweder sehr große Studien und/oder mit einer langen Dauer und/oder mit Patienten mit hohen Ereignisraten in spezifischen Settings vonnöten, sollen Fragen zu „harten“ Endpunkten mit ausreichender Sicherheit beantwortet werden. Während letzteres dem Gedanken der externen Evidenz widerspricht, stellt ersteres hinsichtlich der Logistik,

Finanzierung und Performance sehr hohe Anforderungen, wie am Beispiel der ALLHAT-Studie, die annähernd 160 Millionen US \$ gekostet hat, gesehen werden kann (Volpe et al., 2006). In Folge der in den letzten Jahren erfolgten zunehmenden Fokussierung auf sogenannte „Mega-Trials“⁹ entwickelten sich verschiedene Diskussionen, wie Studien unter den gegebenen Bedingungen durchführbar, auf eine breitere Bevölkerungsgruppe übertragbar und in der Breite bezahlbar bleiben sowie gleichzeitig ein ausreichendes Maß an Sicherheit bringen können, da auch die Forschungstöpfe endlich sind (Düsing, 2006; Godwin et al., 2003; Ioannidis, 2005b; Scott & Baker, 2007; Shrier et al., 2006; Volpe et al., 2006; Windeler et al., 2008). Ein Vorschlag, der in diesem Zusammenhang diskutiert wurde und wird, ist beispielsweise die oben bereits erörterte Nutzung von Surrogatendpunkten (s. Kapitel 4.1.3) (Düsing, 2006; Grimes & Schulz, 2005; Ray & Stein, 2008). Ein weiterer aktueller Diskussionsgegenstand betrifft die Optimierung des Studiendesigns durch eine „flexiblere“ Methodik der Studienplanung in einem so genannten „adaptiven“ Studiendesign¹⁰ (EMA, 2007; FDA, 2006; Scott & Baker, 2007) oder aber die Durchführung von mehreren kleineren Studien in verschiedenen Populationen mit anschließender Metaanalyse (Hampton, 1996; Rothwell, 2005b; Rothwell et al., 2005; Shrier et al., 2006) bzw. der Vorbehalt von „Mega-Trials“, um Konzepte zu testen bzw. für klinische Fragestellungen, die eine hohe Vorstudien-Wahrscheinlichkeit haben (Ioannidis, 2005b).

Eine auf den ersten Blick von den zuvor dargestellten Punkten getrennte Diskussion rund um RCTs ist mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln wieder aufgekommen und betrifft die Frage, inwieweit allein mit RCTs neben der „Efficacy“ (Wirksamkeit unter Ideal-Bedingungen) auch die „Effectiveness“, also die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen, die „Behandlungswirklichkeit“ abgebildet werden kann bzw. Rückschlüsse zu ziehen oder aber pragmatischere Ansätze (z.B. Mega-Trials, Kohortenstudien, Studien der Versorgungsforschung wie Registerstudien) hierfür erforderlich sind (Donner-Banzhoff et al., 2007; Roland &

⁹ Studien die ausreichend gepowert sind, auch Differenzen zwischen Subgruppen in sekundären Analysen zu detektieren, um in der Regel zu Ergebnissen zu kommen, die besser generalisierbar sind (Shrier et al., 2006).

¹⁰ Das adaptive Design nutzt a priori definierte Interimsanalysen und Entscheidungspfade, um auf der Grundlage der während der Studie kontinuierlich anfallenden Daten und neuen Erkenntnisse die Studie ggf. anzupassen. Die Studien sollen hierdurch im Mittel kürzer, effektiver und genauer werden, wohingegen als großer Nachteil die komplexe und anfällige Auswertung und Interpretation gilt (Scott & Baker, 2007).

Torgerson, 1998; SVR, 2001, 2005; Willich, 2006; Windeler et al., 2008). Vor allem die artifiziiellen Bedingungen eines RCT mit seinen Ein- und Ausschlusskriterien können zu einer „ideal“ Umgebung führen, die im „real-life“ so nicht anzutreffen ist. Vielfältige Interaktionen, differierende Bedingungen sowie Effektivitätsverluste durch Transfer-, Implementierungs- und Umsetzungsprozesse können unter Routinebedingungen dazu führen, dass ein im Vergleich zu den „Idealbedingungen“ anderes Ergebnis auftreten kann (Abbildung 8) (Roland & Torgerson, 1998; SVR, 2005). Von Donner-Banzhoff und Kollegen wird in dieser Diskussion jedoch zurecht angeführt, dass die Konsequenz aus den zuvor beschriebenen Nachteilen von RCTs nicht in der Forderung münden darf, Studien mit insuffizienten Design zu verwenden, d.h. Studiendesigns, die durch ihre Anfälligkeit für Fehler und Störungen erst zur Implementierung von RCTs als Goldstandard geführt haben (Donner-Banzhoff et al., 2007). Da gleichzeitig auch die grundlegende Differenzierung zwischen „Alltagsbedingungen“ und „Studienbedingungen“ nicht unproblematisch ist, und die „Routinebedingung“ kein Spezifikum von RCTs darstellt, sondern vielmehr vom Studiendesign getrennt zu sehen ist, geht die Forderung wieder in die Richtung, großer pragmatischer Studien mit minimalen Ausschlüssen, hoher Fallzahl und einfachem Protokoll (Donner-Banzhoff et al., 2007, Windeler et al., 2008), wie beispielsweise an der SANAD-Studie gesehen werden kann (Marson et al., 2007a; 2007b). Begleitend sollten Studien der Versorgungsforschung (unter anderem auch Studien auf der Basis von Sekundärdaten) im entsprechenden Kontext durchgeführt und gemeinsam mit den aus RCT gelieferten Ergebnissen in eine therapeutische Entscheidung überführt werden (Donner-Banzhoff et al., 2007; Schubert et al., 2008; SVR, 2001, 2005; Windeler et al., 2008).

4.2.3.5 „Best available evidence“

Zusammenfassend kann festgehalten werden, wie auch Sacket bereits 1996 formulierte, dass RCTs den „Königsweg“ der klinischen Forschung darstellen, wenn es um den unverzerrten Nachweis der Kausalität einer Wirkung eines Arzneimittels geht¹¹ (Sacket et al., 1996).

¹¹ Dies spiegelt sich auch darin wider, dass die EMA an Zulassungsstudien in der Regel genau diese Anforderungen stellt (siehe u.a. EMA, 2002).

In der Diskussion um die Nutzenbewertung auf Systemebene in Deutschland geht es vielmehr um zwei andere Fragen. Zum einen wäre zu klären, um welche Evidenz es sich bei der „best available evidence“ handelt. Geht es um die „bestvorstellbare-“ (hypothetische) oder die „bestverfügbare-“ (reale) Evidenz? Zum anderen ist zu diskutieren, ob sich die „best available evidence“ auf die zu bewertende Intervention im Ganzen bezieht (z.B. stellt die Arzneimittelgruppe der kurzwirksamen Insulinanaloga eine therapeutische Intervention dar, bei der alle Fragen der Effektivität im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte mit Hilfe von RCTs zu beantworten sind) oder auf einzelne patientenrelevante Endpunkte (d.h. für jeden Endpunkt wird separat festgelegt, welches die „best available evidence“ ist).

Die erste Frage dreht sich hierbei im Kern um mehrere Sätze aus der vielzitierten Arbeit von Sackett zur Frage „Evidence based medicine: what it is and what it isn't“: *„The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. (...) Evidence based medicine is not restricted to randomized trials and metaanalyses. (...) Because the randomized trial, and especially the systematic review of several randomized trials, is so much more likely to inform us and so much less likely to mislead us, it has become the "gold standard" for judging whether a treatment does more good than harm. However, some questions about therapy do not require randomized trials (successful interventions for otherwise fatal conditions) or cannot wait for the trials to be conducted. And if no randomized trial has been carried out for our patient's predicament, we must follow the trail to the next best external evidence and work from there“* (Sackett et al., 1996). Genau genommen geht es um das Vorgehen in Fällen, in denen für eine therapeutische Intervention generell RCTs durchführbar sind, für die allerdings (für einzelne Aspekte wie z.B. längere Zeithorizonte oder aber im Hinblick auf die Lebensqualität) keine RCTs durchgeführt wurden. Soll an dieser Stelle auf Evidenz niedrigerer Stufe zurückgegriffen werden (real verfügbare Evidenz), unter Inkaufnahme einer größeren Unsicherheit der Ergebnisse, wie es das NICE praktiziert¹²

¹² RCTs are therefore (Anm.: geringstes Risiko für Bias und Confounding) considered to be most appropriate for measures of relative treatment effect. (...) The Institute has a strong preference for evidence from 'head-to-head' RCTs that directly compare the technology with the appropriate comparator in the relevant patient groups. (...)

und auch die Cochrane Collaboration zulässt¹³, oder soll pauschal konstatiert werden, dass RCTs theoretisch möglich und praktisch durchführbar sind und in Fällen, in denen keine (hypothetisch durchführbare) Evidenz vorliegt, die Frage daher nicht (auch nicht unter Nennung von Einschränkungen) beantwortet bzw. umfassend diskutiert und weiterer Forschungsbedarf aufgezeigt wird (siehe hierzu u.a. IQWiG, 2005)¹⁴. Die zweite Frage handelt von einem eng an das erste grenzenden Gebiet. Es geht wiederum um die Frage, ob neben einer fast regelhaften Forderung nach RCTs im Rahmen von Arzneimittelbewertungen bei bestimmten Fragestellungen auch weitere Studientypen zugelassen werden bzw. ob eine pauschale Aussage für eine ganze Gruppe auf jeden zu bewertenden Endpunkt einzeln auch zutrifft oder ob für jeden Endpunkt die Kriterien separat zu definieren, recherchieren und bewerten sind.

Ein anderes Beispiel betrifft das Feld der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Im Sinne eines „Vorsorgeprinzips“ gilt, dass die Evidenzanforderungen an den Bereich „Schaden“ deutlich geringer sind als an den Bereich „Nutzen“, da im erstgenannten bereits der begründete Verdacht ausreicht (§5 AMG). Da gleichzeitig RCTs in der Regel wenig geeignet sind, schwere aber seltene Nebenwirkungen zu erfassen (begrenzter Umfang, begrenzte Dauer), darf für eine umfassende Nutzenbewertung (zumindest für diesen Aspekt der Bewertung) nicht die Literatursuche a priori auf RCT-Evidenz beschränkt werden (Antes et al., 2007; NICE, 2008).

Non-RCT, both experimental and observational, evidence will be required, not just for those situations in which RCTs are unavailable, but also to supplement information from RCTs when they are available. (...) But in some circumstances, evidence from these studies will be needed in addition to RCT data, in particular to estimate relative treatment effect over longer time horizons or to measure particular outcomes that have not been included in the RCTs. In the absence of valid RCT evidence, evidence from studies least open to bias will be considered preferentially with reference to the inherent limitations of the specific design (NICE, 2008).

¹³ The logical reason for focusing on randomized controlled trials in Cochrane reviews is that randomization is the only means of allocation that controls for unknown and unmeasured confounders as well as those that are known and measured. (...) It is possible to control or adjust for confounders that are known and measured in observation studies, such as case-control and cohort studies. However, it is not possible to adjust for those factors that are not known to be confounders or that were not measure. (...) Despite these concerns, there is sometimes good reason to rely on observational studies for information about the effects of healthcare interventions, and to include such studies in Cochrane reviews (Higgins & Green, 2006).

¹⁴ Es geht in diesen Situationen nicht darum zu konstatieren, dass kein Nutzen vorliegt, sondern lediglich, dass keine belastbaren Daten vorliegen, um den Nutzen zu bewerten („absence of evidence is not evidence of absence“ (Altman & Bland, 1995))

4.3 Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinen auf Basis der publizierten Literatur

4.3.1 Forschungsfrage

Die Forschungsfrage ergibt sich aus dem Thema der Arbeit unter Berücksichtigung der zuvor dargestellten Ausführungen:

Welchen relativen Netto-Nutzen weisen kurzwirksame Insulinaloga in der Therapie des T2DM gegenüber kurzwirksamen Humaninsulinen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte auf.

4.3.2 Methodik

Die Recherche nach (medizinischer) Literatur kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Zum einen kann eine Recherche systematisch oder unsystematisch / zufällig erfolgen, und zum anderen können verschiedene Quellen (lokal oder online zugängliche peer-reviewed Journals, Graue Literatur, Konferenzberichte oder weitere medizinische Zeitschriften, etc.) und Techniken (Handsuche, PICO-Format, Searchfilter, etc.) zur Anwendung kommen. Die Nutzung einer „Systematik“ wird international für eine unverzerrte, effiziente und effektive Recherche empfohlen, da zum einen keine relevanten Arbeiten übersehen werden (hohe Sensitivität) und zum anderen die Anzahl der aufgefundenen nicht relevanten Arbeiten nicht zu groß sein sollte (hohe Spezifität) (Antes et al., 2003; Greenhalgh, 2003; Haynes et al., 1994; Kunz et al., 2007; Straus et al., 2005).

Für die Beantwortung einer medizinischen Frage, wie beispielsweise nach dem (Mehr-) Nutzen von kurzwirksamen Insulinaloga¹⁵ gegenüber kurzwirksamen Humaninsulin in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern, stehen über das Internet verschiedene übergreifende bibliographische Datenbanken zur Verfügung. Viele dieser Services sind kostenlos, andere hingegen kostenpflichtig. Bei vielen Datenbanken hängt zudem der Inhalt bzw. die Aktualität bestimmter Inhalte mitunter ganz erheblich vom Anbieter der Informationen ab, so dass die

¹⁵ Wenn nichts anderes angegeben ist, sind im Folgenden mit dem Begriff kurzwirksame Insulinaloga die drei Insuline lispro (Humalog®, Liprolog®), aspart (NovoRapid®), und glulisin (Apidra®) gemeint.

spezifischen Eigenschaften der einzelnen Datenbanken dem Nutzer bekannt sein sollten. Wenn möglich, sollte eine umfassende Recherche in mehreren Datenbanken erfolgen (Haynes et al., 1994; Higgins & Green, 2006; Khan et al., 2004; Kunz et al., 2007; Montori et al., 2005; Shojania & Bero, 2001). Für die Analysen wurde auf folgende Literaturdatenbanken zurückgegriffen:

Medline / PubMed	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herausgeber: US-amerikanische National Library of Medicine ▪ Schwerpunkt: Biomedizinische Literatur hauptsächlich aus dem angloamerikanischen Raum ▪ Kostenfrei in der Version PubMed
Cochrane Library	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herausgeber: Cochrane Collaboration ▪ Datenbank „Central“ (Cochrane Central Register of Controlled Trials): Bibliografie kontrollierter klinischer Studien, die neben allen indexierten Zitaten zu kontrollierten Studien aus Medline, Embase (jährliche Aktualisierung) und ähnlichen bibliografischen Datenbanken auch Studienberichte zu RCTs und quasi-randomisierten kontrollierten klinischen Studien, die in einem internationalen Handsearchingprozess von Zeitschriften, Konferenzberichten und anderen Quellen gefunden wurden (vierteljährliche Aktualisierung), enthält ▪ Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR): Enthält Volltextversionen von Cochrane-Reviews und Protokollen zu entstehenden Übersichtsarbeiten ▪ kostenpflichtig
NHS Centre for Reviews and Dissemination	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herausgeber: Centre for Reviews and Dissemination (CDR) des National Health Service (NHS) an der Universität York, GB ▪ Datenbanken „DARE“ und „HTA“ (INAHTA): Umfassen Publikationen zur „effectiveness“ und „cost-effectiveness“ von medizinischen Interventionen ▪ kostenpflichtig
DAHTA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herausgeber: DIMDI ▪ enthält im Volltext die in Deutschland erstellten HTA-Berichte und Projekte der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des DIMDI (DAHTA@DIMDI) sowie anderer Institutionen im deutschen Gesundheitswesen ▪ kostenfrei

Die durchgeführten Recherchen orientierten sich an für verschiedene Datenbanken getesteten Suchstrategien, wie sie zum Beispiel den Arbeiten der Cochrane Collaboration (Siebenhofer et al., 2006), des IQWiGs (IQWiG, 2005; 2007), den Arbeiten von Shojania et al, Montori et al. und Haynes et al. (Shojania & Bero, 2001; Montori et al., 2005; Haynes et al., 1994) oder der Homepage des Scottish Intercollegiate Guideline Networks (SIGN) (www.sign.ac.uk)

entnommen werden können und auf Indexbegriffen wie z.B. MeSH- oder MeSH-ähnlichen Begriffen, Schlagwörtern und freien Textwörtern basieren (Khan et al., 2004).

Da für das gezielte und gleichzeitig vollständige Auffinden der besten so genannten „externen Evidenz“ bereits eine klar strukturierte, adäquate Fragestellung unabdingbar ist (Kunz et al., 2007; Straus et al., 2005), wurden bei den durchgeführten systematischen Recherchen darüber hinaus das in der EbM für diese Zwecke etablierte „PICO“-Format (CEbM, 2009) berücksichtigt.

4.3.3 Evidenzrecherche

Die höchste Stufe der Evidenzpyramide bekleiden die randomisiert kontrollierte Studie sowie die systematische Übersichtsarbeit / Metaanalyse. In einem ersten Schritt soll, einem systematischen Ansatz folgend, zunächst nach Primärarbeiten definiert als RCTs gesucht werden, die die Wirksamkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulin bei Typ-2-Diabetikern untersuchen. Die Suche wurde zunächst in der elektronischen und über das Internet frei zugänglichen Datenbank PubMed durchgeführt. Die Recherchestrategie umfasste sowohl eine auf MeSH-Begriffen basierende Recherche als auch eine Freisuche in Titel und Abstract mit den Begriffen:

- (1) Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisine, Insulin analog*
- (2) Insulin regular, Regular Insulin
- (3) Diabetes mellitus type 2, type 2 Diabetes mellitus
- (4) Limits: Randomized Controlled Trial
- (5) sowie Kombinationen aus den Begriffen (1)-(4)

Die elektronische Recherche in PubMed wurde am 07.06.2008 durchgeführt und ergab insgesamt 1.211 Treffer. 219 Publikationen stammen aus dem Zeitraum vor dem Jahr 1995 (ein Jahr vor Markteinführung von Insulin lispro in Deutschland). Seit dem Jahr 1995 wurden bis Ende 2007 pro Jahr im Mittel 74,1 neue Arbeiten über RCTs veröffentlicht (SD: 24,5). Der Median lag bei 69 neuen Publikationen pro Jahr, wobei über die Zeit eine signifikante Zunahme zu registrieren ist. Die Recherchestrategie sowie die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und Abbildung 9 detaillierter dargestellt.

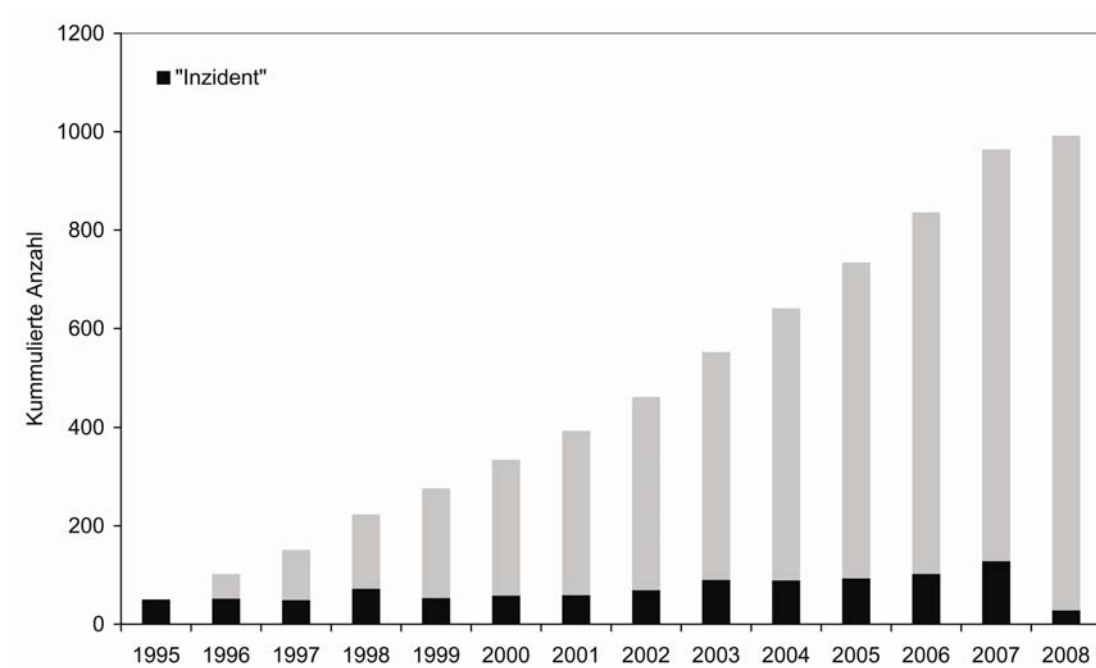


Abbildung 9 In PubMed gelistete Publikation („Inzident“ und Kumuliert) zum Vergleich kurzwirksame Humaninsuline vs. kurzwirksame Insulinanaloga auf der Basis von RCTs von 1995 – 2008 (Recherchestrategie s.o. plus Jahr [dp])

Search	Most Recent Queries	Result
#01	Glulisine [tiab]	62
#02	Lispro [tiab]	557
#03	Aspart [tiab]	348
#04	Insulin analog* [tiab]	1.157
#05	Insulin Regular [Tiab] OR Regular Insulin [Tiab]	889
#06	#01 OR #02 OR #03 OR (#01 AND #02) OR (#01 AND #03) OR (#02 AND #03) OR (#01 AND #02 AND #03) OR #04	1.650
#07	#05 AND #06	232
#08	Diabetes Mellitus Type 2 [TIAB] OR Type 2 Diabetes Mellitus [tiab] OR NIDDM [tiab]	15.362
#09	#07 AND #08	13
#10	"Insulin"[Mesh]OR Insulin/analogs and derivatives [MeSH]	127.772
#11	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	48.438
#12	#10 AND #11	10.672
#13	#10 AND #11 Limits: Randomized Controlled Trial	1.211
#14	#09 OR #13 Limits: Randomized Controlled Trial	1.211

Datum: 07.06.2008

Tabelle 9 Recherchestrategie und Ergebnisse zum Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga vs. kurzwirksamen Humaninsulin in PubMed (Studientyp: RCT)

Es wird deutlich, dass ein Umfang erreicht wurde, der es einem praktisch tätigen Arzt oder Apotheker, der sich auf mehr als nur einem Gebiet bzw. mit mehr als nur einem Arzneistoff auskennen muss, nicht mehr erlaubt, sich kontinuierlich auf dem neuesten Stand zu halten. Als Alternative bietet sich für den Praktiker an dieser Stelle beispielsweise eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und / oder Metaanalysen an, da diese, wenn sie einem systematischen Ansatz folgen, eine umfassende Recherche nach Primärarbeiten bereits beinhalten (Kunz et al., 2007).

Vor dem Hintergrund dieser „praktischen“ Überlegungen wurde die zuvor für RCTs durchgeführte Recherche für systematische Reviews / Metaanalysen adaptiert. Die Fragestellung und Datenbank wurden beibehalten. Die Recherchestrategie umfasste wieder sowohl eine auf MeSH-Begriffen basierende Recherche als auch eine Suche in Titel und Abstract. Als Suchbegriffe wurden verwendet:

- (1) Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisine, Insulin analog*
- (2) Insulin Regular, Regular Insulin
- (3) Diabetes mellitus type 2, type 2 Diabetes mellitus
- (4) Limits: Meta-Analysis und/oder Review
- (5) sowie Kombinationen aus den Begriffen (1)-(4).

Die elektronische Recherche in PubMed nach (systematischen) Reviews bzw. Metaanalysen ergab 2.133 bzw. 33 Treffer (Tabelle 10 und Abbildung 10). 15 dieser Arbeiten wurden sowohl als Metaanalyse als auch als systematischer Review gelistet. Zwischen den Jahren 1995 und 2008 sind pro Jahr im Mittel 127,8 systematische Reviews / Metaanalysen zum Vergleich der kurzwirksamen Insuline veröffentlicht worden (SD: 44,4; Median: 118). Somit zeigt auch die gemeinsame Recherche nach systematischen Reviews und Metaanalysen wiederum ein Bild, welches einer praktischen Umsetzung in der Regel entgegen stehen dürfte. Werden lediglich mindestens als Metaanalysen klassifizierte Arbeiten berücksichtigt, verbleiben 33 Abstracts die gescreent werden müssen, was als „in der Praxis umsetzbar“ angesehen werden kann.

Zusätzlich zu den zuvor genannten Arbeiten, wurden zwei Übersichtsarbeiten aus der Cochrane Library identifiziert, wobei einer die Vorgängerversion zu einer überarbeiteten Version darstellt.

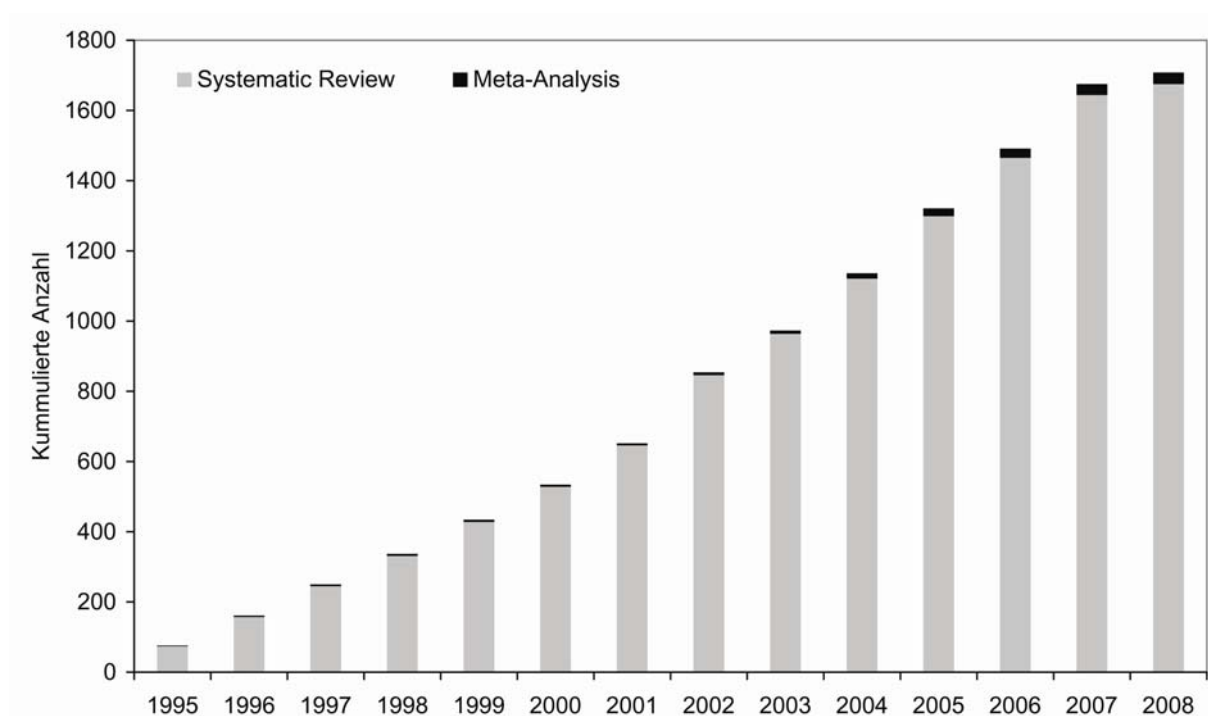


Abbildung 10 In PubMed gelistete systematische Reviews oder Metaanalysen zum Vergleich kurzwirksame Humaninsuline vs. kurzwirksame Insulinanaloga von 1995 – 2008
(Recherchestrategie s.o. plus Jahr [dp])

Search	Most Recent Queries	Result
#01	Glulisine [tiab]	62
#02	Lispro [tiab]	557
#03	Aspart [tiab]	348
#04	Insulin analog* [tiab] OR analog* insulin [tiab]	1.157
#05	Insulin Regular [Tiab] OR Regular Insulin [Tiab]	889
#06	#01 OR #02 OR #03 OR (#01 AND #02) OR (#01 AND #03) OR (#02 AND #03) OR (#01 AND #02 AND #03) OR #04	1.650
#07	#05 AND #06	232
#08	Diabetes Mellitus Type 2 [TIAB] OR Type 2 Diabetes Mellitus [tiab] OR NIDDM [tiab]	15.362
#09	#07 AND #08	13
#10	"Insulin"[Mesh]OR Insulin/analogs and derivatives [MeSH]	127.772
#11	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	48.438
#12	#10 AND #11	10.672
#13	#10 AND #11 Limits: Meta-Analysis, Review	2.150
#14	#09 OR #13 Limits: Meta-Analysis, Review	2.153
#15	#13 OR #14 Limits: Review	2.133
#16	#13 OR #14 Limits: Meta-Analysis	33

Datum: 07.06.2008

Tabelle 10 Recherchestrategie und Ergebnisse zum Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga vs. kurzwirksamen Humaninsulin in PubMed (Studententyp: Systematischer Review oder Metaanalyse)

4.3.4 Selektion und Bewertung der aufgefundenen Evidenz

Eingeschlossen wurden, wie a priori definiert, systematische Reviews (mit Metaanalysen) von RCTs, die kurzwirksame Insulinanaloga (Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin) mit kurzwirksamem Humaninsulin in der Therapie des Diabetes mellitus Typ-2 verglichen und zwischen 1995 und Mai 2008 als Volltextpublikation erschienen sind. Da für das Abstract-Screening lediglich ein Reviewer zur Verfügung stand, wurde die Sichtung an zwei aufeinander folgenden Tagen je einmal durchgeführt. Es bestand zwischen beiden Durchläufen eine vollständige Übereinstimmung, so dass keine zweite Meinung von einer unabhängigen Person aus dem Arbeitskreis eingeholt werden musste.

Ausgeschlossene Referenzen

Folgende Referenzen wurden nach dem Abstract-Screening ausgeschlossen, da sie keinen Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga mit kurzwirksamem Humaninsulin bei Typ-2-Diabetikern darstellen bzw. vor dem Jahr 1995 erschienen sind.

Nr.	Autor(en) (Erscheinungsjahr) Journal; Vol (Nr): Seite (Ausgeschlossen)
01	Ridderstråle M, Nilsson E (2008): Curr Hypertens Rep; 10 (1): 19-24
02	Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J (2008): Am J Clin Nutr; 87 (1): 258S-268S
03	Dailey G (2007): Clin Ther; 29 Spec No: 1271-1283
04	Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kølendorf K (2007): J Am Geriatr Soc; 55 (11): 1735-1740
05	Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU (2007): Clin Ther; 29 (8): 1607-1619
06	Brophy S, Brunt H, Davies H, Mannan S, Williams R (2007): Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD006165
07	Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. (2007): Cochrane Database Syst Rev. 2007; (2): CD005613
08	Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG (2006): Am J Clin Nutr; 84 (5): 1043-1054
09	Ceglia L, Lau J, Pittas AG (2006): Ann Intern Med; 145 (9): 665-675
10	Barroso I, Luan J, Sandhu MS, Franks PW, Crowley V, Schafer AJ, et al. (2006): Diabetologia; 49 (3): 501-505. Epub 2006 Jan 25
11	NN (2005): J Fam Pract; 54 (11): 936
12	Lester JW, Fernandes AW (2005): Int J Clin Pract; 59 (2): 134-1342
13	Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. (2005): Cochrane Database Syst Rev. 2005; (2): CD005060
14	Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A (2005): Diabetes Care; 28 (4): 950-955
15	Charbonnel B, Roden M, Urquhart R, Mariz S, Johns D, Mihm M, et al. (2005): Diabetologia; 48 (3): 553-560. Epub 2005 Mar 1
16	An P, Freedman BI, Hanis CL, Chen YD, Weder AB, et al. (2005): Diabetes; 54 (3): 909-914

17	Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al.(2004): Diabetologia; 47 (11): 1895-1905. Epub 2004 Nov 25
18	Karim MA, Wang X, Zhang Z, Bowden DW, Freedman BI, Elbein SC (2004): Mol Genet Metab; 83 (4): 344-346
19	Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD (2004): Cochrane Database Syst Rev. 2004; (4): CD003418
20	Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S (2004): Cochrane Database Syst Rev. 2004; (3): CD003890
21	Hollander P, Ratner R, Fineman M, Strobel S, Shen L, Maggs D, et al. (2003): Diabetes Obes Metab; 5 (6): 408-414
22	Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT (2002): Am J Clin Nutr; 76 (1): 148-155
23	Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK (2002): Ann Pharmacother; 36 (6): 1019-1027
24	Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G (1998): Mol Genet Metab; 63 (2): 134-141
25	Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM (1996): Arch Intern Med; 156 (3): 259-264
26	Genuth S (1996): Ann Intern Med; 124 (1 Pt 2): 104-109
27	Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ (1992): Diabetes Care; 15 (8): 953-959
28	Peters AL, Davidson MB (1991): Ann Intern Med; 115 (1): 45-53

Tabelle 11 Nach dem Abstract-Screening ausgeschlossene Publikationen

Nach Durchsicht der 33 Abstracts sind 5 Metaanalysen im Volltext gesichtet worden. Von diesen fünf sind drei weitere ausgeschlossen worden. Eine Publikation stellte eine Dublette, eine andere eine Vorgängerversion des Cochrane Reviews von Siebenhofer et al. dar (Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003287. und Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD003287.), die auch über die Cochrane Library identifiziert wurden. Die dritte ausgeschlossene Publikation war eine Zusammenfassung der ersten Version des zuvor genannten Cochrane Reviews (Plank J, et al. (2005): Arch Intern Med; 165 (12): 1337-1344).

Eingeschlossene Referenzen

Tabelle 12 und Abbildung 11 zeigen den nach der Informationsbeschaffung resultierenden Pool von Studien, zu denen eine Volltextpublikation vorlag.

Nr.	Autor(en) (Erscheinungsjahr): Titel. Journal; Vol (Nr): Seite (Eingeschlossen)
01	Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. (2006): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2): CD003287
02	Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M (1997): Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. Clin Ther; 19 (4): 656-674

Tabelle 12 Resultierender Studienpool

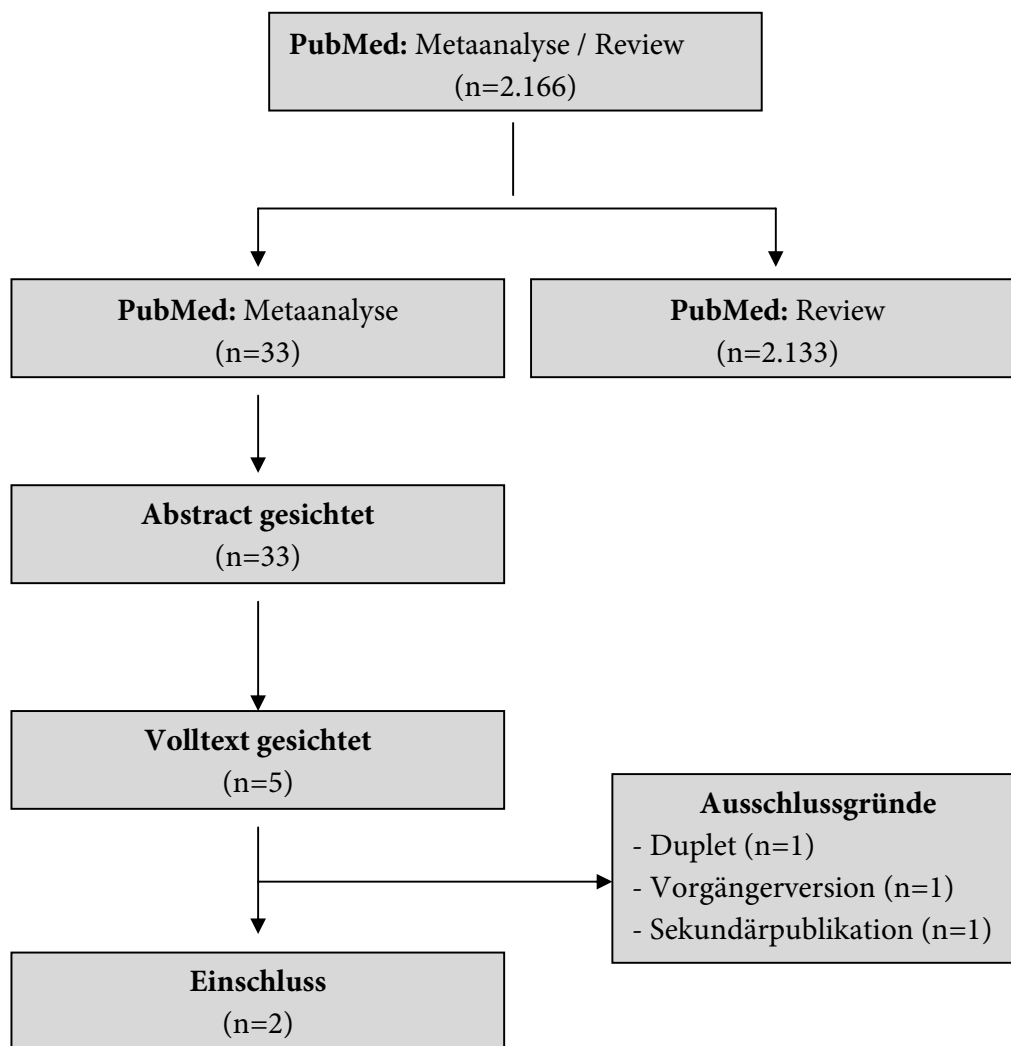


Abbildung 11 Flowchart zur Literatursuche anhand der PubMed-Recherche

4.3.4.1 Davey et al., 1997

Davey et al. haben in ihrer Metaanalyse die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien über den Vergleich des kurzwirksamen Insulinanalogas lispro mit kurzwirksamem Humaninsulin untersucht. Ziel war es, Punktschätzer für eine nachfolgende ökonomische Analyse zu erhalten.

4.3.4.1.1 Methodik und Ergebnisse

Es wurden RCTs mit Patienten aller Altersklassen, sowohl mit Typ-1-Diabetes, als auch mit Typ-2-Diabetes untersucht. Die Mindestdauer der Studien wurde mit 6 Monaten festgelegt. Die

Studien mussten mehr als 30 Patienten, die bereits im Vorfeld eine Insulintherapie erhalten, eingeschlossen haben. Als primäre Endpunkte wurden definiert:

Mindestens ein therapeutischer Erfolg in einem der folgenden Aspekte:

- (1) Abnahme der postprandialen Blutglukosewerte auf ≤ 8 mmol/l
- (2) 2-h-postprandiale Blutglukosewerte innerhalb von 20% der pre-meal Level
- (3) 50% Abnahme der 2-h-postprandialen Blutglukoseexkursion von Baseline.

Sekundäre Endpunkte waren die glykämische Kontrolle sowie hypoglykämische Episoden. Die Literaturrecherche erfolgte in zwei Schritten. Zum einen wurden alle vom Hersteller von Insulin lispro durchgeführten Phase III ausgewählt und auf Data on file zurückgegriffen. Die Datenverfügbarkeit war gegeben, da drei der sechs Autoren Angestellte des Herstellers waren. In einem zweiten Schritt wurde zusätzlich eine Recherche in Medline durchgeführt. Der untersuchte Zeitraum reichte von 1966-1996. Die Suchwörter sind in der Publikation angegeben. Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien wurde anhand einer Guideline des PBAC (Pharmaceutical Benefit Advisory Committee) durchgeführt, wobei unklar bleibt, wie diese konkret durchgeführt bzw. diese in den weiteren Analysen berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse wurden sowohl getrennt nach Typ-1- und Typ-2-Diabetiker, wie auch gemeinsam, dargestellt.

Insgesamt wurden die Daten von 6 Studien und 2.361 Patienten miteinander verglichen (Tabelle 13 und Tabelle 14). Zwei weitere identifizierte Studien sind in der primären Auswertung nicht berücksichtigt worden, da in ihnen Patienten eingeschlossen waren, die erst innerhalb der letzten 2 Monate auf Insulin ein- / umgestellt wurden. Die beiden Studien wurden in einer zweiten Analyse im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Alle eingeschlossenen Studien waren Teil eines größeren Studienprogramms, welches die Grundlage für die Zulassung bildete.

Die Baseline-Charakteristika der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studienpatienten sind in Tabelle 14 dargestellt. Von den 2.361 eingeschlossenen Diabetikern entfielen 1.017 (43,1%) auf die Gruppe der Typ-2-Diabetiker. Das mittlere Alter der Typ-2-Diabetiker lag in den drei Studien der primär Auswertung zwischen 55,5 Jahren und 59 Jahren.

Interne ID ¹	IOAA	IOAB	IOAC	IOAD	IOAG	IOAH	IOAE	IOAF
Weitere ID ²	Z011	Z012	Z013	Z014	Z017	Z018	Z015	Z016
Publikation(en) ³	Anderson, 1997b; Garg, 1996				Anderson, 1997c	Anderson, 1997a	Garg, 1996	Bastyr, 2000b
Design	Parallel				Cross-over	Cross-over	Parallel	Parallel
Randomisation	Unklar ⁺				Unklar	Unklar	Unklar ⁺	Unklar ⁺
Concealment	Unklar ⁺				Unklar	Unklar	Unklar ⁺	Unklar ⁺
Blinding	Offen				Offen	Offen	Offen	Offen
Duration (month)	12				6	6	12	12
Publikationsqual. ⁴	C				C	C	C	C
Primäre Analyse	Ja				Ja	Ja	Nein	Nein
IQWiG, 2005	-	Ja	-	Ja	-	Nein [ⓧ]	-	Ja
IQWiG, 2007	Ja	-	Ja	-	Nein [ⓧ]	-	Ja	-
Cochrane, 2006	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein [□]	Nein [○]
¹ Lilly Interne Trial Nummer (aus Davey et al., 1997) ² Studiennummer nach IQWiG (IQWiG, 2005; 2007) ³ nicht vollständig; Informationen aus: Brunelle et al., 1998; IQWiG, 2005; 2007; Siebenhofer et al., 2006 ⁴ die Bewertung der Publikationsqualität erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Moher et al., 2001a). Die Einteilung in „A“ – niedriges Risiko für Bias; „B“ – moderates Risiko für Bias; „C“ – hohes Risiko für Bias orientiert sich an der Methodik der Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2006) ⁺ laut IQWiG-Berichten (IQWiG, 2005; 2006), die auf Studienprotokollen basieren, „adäquat“ [ⓧ] Ausschlussgrund: Mindeststudiendauer von 24 Wochen bezieht sich auf jeden Behandlungsarm [□] Ausschlussgrund: Typ-1-Diabetiker mit neu entdecktem Diabetes, unterschiedliche Insulinregime, unklare Gruppenzuteilung [○] keine Angaben bzgl. der prä-definierten Endpunkte								

Tabelle 13 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Davey et al. eingeschlossenen Studien: Methodik (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

Unter den eingeschlossenen Patienten mit einem T2DM waren 50,5% bis 54% männlichen Geschlechts. Die Diabetesdauer lag durchschnittlich zwischen 11,6 Jahren und 12,7 Jahren. In allen drei eingeschlossenen Studien konnten unterschiedliche Basalinsulinregime eingesetzt werden (nur Ultralente, nur NPH oder beide). Eine begleitende Therapie mit OAD war in allen Studien ausgeschlossen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der der Metaanalyse zugrunde liegenden Studien sind in Tabelle 15 angegeben. Es zeigt sich ein für Zulassungsstudien „typisches“ Bild eines hochselektierten Kollektivs (SVR, 2001; 2005), in welchem beispielsweise jedwede schwerwiegende begleitende Erkrankung oder bestimmte Altersgruppen ausgeschlossen wurden.

Interne ID	IOAA	IOAB	IOAC	IOAD	IOAG	IOAH	IOAE	IOAF
Patienten	167**	145**	169**	150**	1.008	722	98**	365 ^{§§§}
Typ-1-Diabetiker	167**	-	169**	-	1.008	-	98**	-
Typ-2-Diabetiker	-	145**	-	150**	-	722	-	365 ^{§§§}
Alter (mean)	30,7**	56,5**	33,7**	55,5**	33,2	59	24,4**	56,4
Lispro	29*	56*	35*	56*	k.A.+	k.A.+	24*	55 [§]
Human	32*	57*	32*	55*	k.A.+	k.A.+	25*	57 [§]
Geschlecht (m)	48,0*	53,0*	51,5*	50,5*	58,0	54	61,5*	55,6
Lispro	51*	50*	51*	52*	k.A.+	k.A.+	56*	57 [§]
Human	45*	56*	52*	49*	k.A.+	k.A.+	67*	56 [§]
Diabetesdauer (Jahre)	12,8**	11,6**	11,8**	12,7**	12,0	12,4	0,2**	7,9
Lispro	12*	11*	13*	14*	k.A.+	k.A.+	0,2*	8 [§]
Human	13*	12*	11*	12*	k.A.+	k.A.+	0,2*	8 [§]
OAD (ja/nein)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.
Basalinsulin								
Insulin(e)	UL*	UL*	NPH*	NPH*	NPH/UL	NPH/UL	NPH/UL	NPH/UL
Frequenz (/Tag)	1-2*	1-2*	1-2*	1-2*	1-x ^{§§}	1-2	1-2	1-2
<p>* in Originalpublikation werden Baseline-Charakteristika der Patienten nur nach Behandlungssequenz getrennt dargestellt (Lispro-Human vs. Human-Lispro)</p> <p>* da Originalpublikation die Ergebnisse der 4 Studien nur aggregiert darstellt, wird zusätzlich auf IQWiG-Berichte (IQWiG, 2005; 2007), die auf Studienprotokollen basieren, zurückgegriffen</p> <p>** da Originalpublikation die Ergebnisse der 4 Studien nur aggregiert darstellt, wird zusätzlich auf die Meta-Analyse von Davey et al. (Davey et al., 1997), die auf Studienprotokollen basiert, zurückgegriffen</p> <p>§ aus IQWiG-Berichten (IQWiG, 2005; 2007); unterschiedliche Angaben zwischen den Publikationen</p> <p>§§ „as determined by the investigator to be appropriate for the patient“</p> <p>§§§ aus Metaanalyse von Davey et al. (Davey et al., 1997) n = 375</p>								

Tabelle 14 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Davey et al. eingeschlossenen Studien: Patienten-Charakteristika (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

Im Ergebnis zeigt sich für Patienten mit einem T2DM im primären Endpunkt, dem Erreichen mindestens eines therapeutischen Erfolges in mindestens einem von drei Parametern der postprandialen Blutzuckerkontrolle, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin lispro (Tabelle 16). Der Effekt kann hierbei vor allem auf die hoch signifikante Reduktion der postprandialen Blutglukosewerte auf < 8 mmol/l zurückgeführt werden. Die beiden weiteren primären Endpunkte erreichten keine statistische Signifikanz. In den beiden sekundären Endpunkten zeigte sich keine Differenz zwischen Insulin lispro bzw. dem entsprechenden Humaninsulin (Abbildung 12 und Abbildung 13). Sowohl im HbA_{1C} als Parameter der Stoffwechsellkontrolle, wie auch in der 30-Tages-Rate an Hypoglykämien zeigte sich eine minimale numerische Überlegenheit von Insulin lispro, die allerdings jeweils keine statistische

Signifikanz erreichte. Mikro- und makrovaskuläre Endpunkte, wie auch Patient Reported Outcomes, sind nicht untersucht worden.

Interne ID	Ein- / Ausschlusskriterien ¹
IOAA	<u>Einschluss:</u> 12-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
IOAB	<u>Einschluss:</u> 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
IOAC	<u>Einschluss:</u> 12-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
IOAD	<u>Einschluss:</u> 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
IOAG	<u>Einschluss:</u> 12-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Schwangerschaft; BMI > 35 Kg/m ² ; Insulindosis >2,0 U/kg pro Tag; klinisch signifikante Wahrnehmungsstörung von Hypoglykämien
IOAH	<u>Einschluss:</u> 35-85 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD, Beta-Blockern oder Glucocorticoiden; Insulinpumpentherapie; BMI > 35 Kg/m ² ; Insulindosis >2,0 U/kg pro Tag; klinisch bekannte Wahrnehmungsstörung von schweren Hypoglykämien
IOAE	k.A. in der Publikation
IOAF	<u>Einschluss:</u> 35-85 Jahre; vorherige Insulintherapie < 2 Monate <u>Ausschluss:</u> k.A.
¹ Datenbasis: Originalpublikationen	

Tabelle 15 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Davey et al. eingeschlossenen Studien: Ein- / Ausschlusskriterien (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

Eingeschlossene Studien	Analoga N	Human n	N	Pooled Data OR (95%-KI)	p
Therapeutisches Ziel erreicht					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,45 (1,20; 1,75)	0,0001
Abnahme der 2-h-postprandialen Blutglukose Level auf < 8 mmol/l					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,81 (1,39; 2,35)	< 0,0001
2-h-postprandiale Blutglukose innerhalb von 20% des pre-meal fasting level					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,10 (0,90; 1,34)	0,34
50% Abnahme (von Baseline) in der 2-h-PP Blutglukoseexkursion					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,10 (0,88; 1,37)	0,42

Tabelle 16 Ergebnisse der gepoolten Studien mit Typ-2-Diabetikern im Primären Endpunkt (Fixed-Effects Model)(nach Davey et al., 1997)

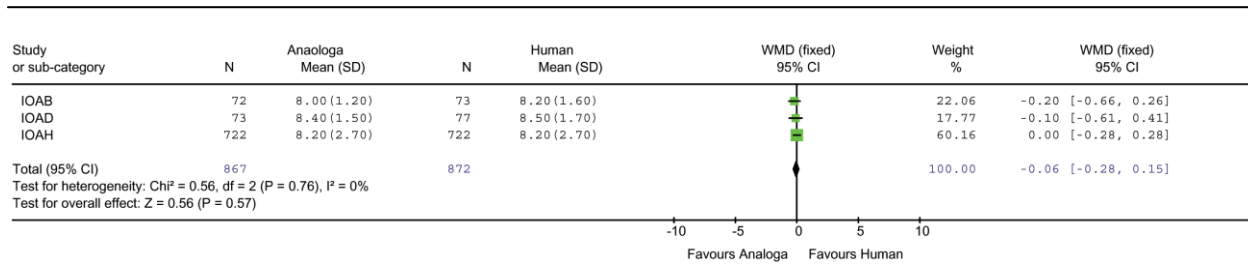


Abbildung 12 Metaanalyse Insulin lispro (Analoge) vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA_{1c}-Wertes (mod. nach Davey et al., 1997)

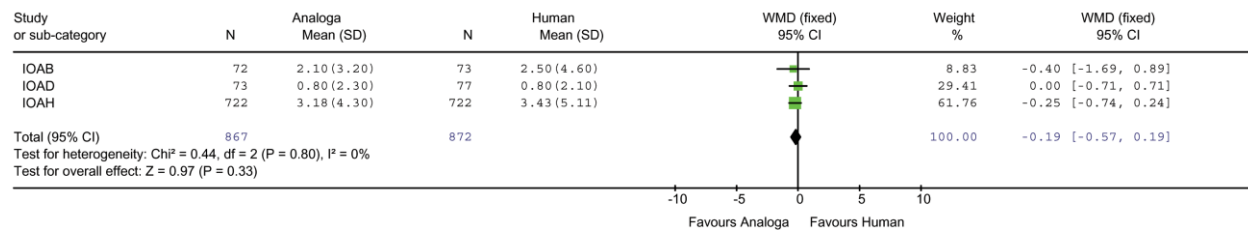


Abbildung 13 Metaanalyse Insulin lispro (Analoge) vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der 30-Tages-Rate an Hypoglykämien (mod. nach Davey et al., 1997)

4.3.4.1.2 Fazit der Autoren

Die Autoren schlussfolgern, dass der angemessene Einsatz von Insulin lispro in der täglichen Praxis hilft, Blutglukose-Werte zu normalisieren, vor allem in der postprandialen Periode. Weitere Studien, z.B. hinsichtlich der Injektionszeit, des Risikos für Hypoglykämien und/oder Langzeitstudien werden gefordert.

4.3.4.1.3 Bewertung und Diskussion

Zur Bewertung der internen Validität einer Metaanalyse hat sich international das QUOROM-Statement etabliert (Moher et al., 1999). Wird dieses auf die Metaanalyse von Davey et al. angewandt, zeigt sich ein heterogenes Bild. Während die Methodik der Literatursuche, der Studienauswahl und der quantitativen Datenauswahl grundlegend dargelegt sind, fehlen weitere Angaben wie beispielsweise zur Validitätsbewertung der eingeschlossenen Studien oder der Datenextraktion. Zum Beispiel sind keine Angaben zu Anstrengungen zur Detektion eines potentiellen Publication-Bias (Funnel-Plot, etc.) vorhanden. Es kann an dieser Stelle sicherlich angemerkt werden, dass die Metaanalyse bereits ein Jahr nach der Markteinführung von Insulin lispro veröffentlicht wurde und zu diesem Zeitpunkt i.d.R. nur zulassungsrelevante Studien vorliegen. Eine Recherche-Strategie, die auf den entsprechenden herstellereigenen Daten sowie

einer ergänzenden Literaturrecherche in Medline basiert, könnte unter diesen Umständen als angemessen bezeichnet werden, wobei rein formal für eine entsprechende Bewertung letztendlich weitere Analysen hinsichtlich unpublizierter Daten fehlen (Antes et al., 2003; Antes, 2007). Weitere Angaben, die in der Publikation für eine Bewertung nicht ausreichend dargestellt sind, betreffen die Felder der Datenextraktion (z.B. unabhängige und/oder doppelte Datenerhebung) sowie der Validitätsbewertung. Hinsichtlich des zuletzt genannten Aspektes wird zwar angegeben, dass eine Bewertung anhand einer Guideline des PBAC stattgefunden hat, jedoch bleiben die Ergebnisse dieser Bewertung sowie der Eingang dieser in die weiteren Analysen unklar. Da in der Metaanalyse nicht alle relevanten Informationen vorhanden waren bzw. die Angaben in dieser überprüft werden sollten, sollte in einem ersten Schritt auf die Originalpublikationen zurückgegriffen werden. Doch bereits dieser erste Schritt ist mit einem erheblichen Aufwand verbunden, da in der Metaanalyse die eingeschlossenen Studien nur anhand ihrer firmeninternen Studiennummer bzw. als Referenzen „Data on File“ angegeben waren. Anhand des Cochrane-Reviews (Siebenhofer et al., 2006), den beiden IQWiG Abschlussberichten zu den kurzwirksamen Insulinanaloga (IQWiG, 2005; 2007) sowie der Metaanalyse von Brunelle und Kollegen (Brunelle et al., 1998) konnten die entsprechenden Publikationen identifiziert werden. Vier der acht eingeschlossenen Studien sind zusammenfassend in zwei Publikationen veröffentlicht worden (Anderson et al., 1997b; Garg et al., 1996). Die Arbeit von Garg und Kollegen umfasst desweiteren Ergebnisse aus der Studie IOAE (IQWiG, 2007). Die restlichen drei Studien sind in drei separaten Publikationen veröffentlicht worden (Anderson et al., 1997a; 1997c; Bastyr et al., 2000b). Die Studie IOAF ist im Vergleich zu den anderen Studien drei Jahre später publiziert worden. Werden die der Metaanalyse zugrunde liegenden Studien hinsichtlich ihrer internen Validität anhand des CONSORT-Statements bewertet (Moher et al., 2001a), zeigt sich bei allen Arbeiten eine schlechte Publikationsqualität mit zum Teil groben Mängeln sowie teilweise differierenden Angaben. Zwei der drei (bzw. drei der vier) eingeschlossenen Studien mit Typ-2-Diabetikern sind auch im IQWiG Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des T2DM (IQWiG,

2005) zu finden. Im Cochrane Review sind alle drei Arbeiten der Primäranalyse enthalten (Siebenhofer et al., 2006).

Die Metaanalyse von Davey et al. umfasst neben der primären Auswertung der drei Studien auch eine sekundäre Auswertung unter Berücksichtigung aller vier identifizierten Studien. Da in der Publikation von Davey und Kollegen sowohl für die letztgenannte Analyse nur zwei der vier primären Endpunkte angegeben sind, als auch weitere Analysen z.B. zum Einfluss der Studiendauer oder der Vorbehandlung fehlen, wurden auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten, weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da im Gegensatz zur Arbeit von Davey und Kollegen keine Rohdaten oder Studienprotokolle zur Verfügung standen und für die Arbeit von Bastyr et al. auch keine entsprechenden Angaben aus dem IQWiG-Bericht oder dem Cochrane-Review gewonnen werden konnten, konnten im Bereich der dichotomen Variablen („Therapeutisches Ziel erreicht“) nicht alle relevanten Sensitivitätsanalysen (Einfluss der Vorbehandlung) durchgeführt werden. Die Ergebnisse der zusätzlichen Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 dargestellt. Es zeigt sich, dass eine länger als 2-monatige Vorbehandlung mit einem Insulin zu einem tendenziell besseren Ergebnis für Insulin lispro führt, wohingegen eine längere Studiendauer tendenziell eher mit einem besseren Ergebnis für das entsprechende Humaninsulin verbunden ist. Die Veränderungen im HbA_{1C}, wie auch die Differenzen in der Rate von Hypoglykämien über 30 Tage, sind über die einzelnen Analysen uneinheitlich und deuten auf eine annähernde Vergleichbarkeit zwischen beiden Therapieoptionen, in Bezug auf die beiden zuvor genannten Endpunkte, hin.

In Bezug auf die primären Endpunkte ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Während in der primären Analyse unter Berücksichtigung von zwei 12-Monats- und einer 6-Monatsstudie ein signifikanter Vorteil für Insulin lispro hinsichtlich des kombinierten Endpunktes (mindestens ein therapeutisches Ziel erreicht) ermittelt werden konnte, zeigt sich dieser Effekt nicht, wenn nur die beiden 12-Monatsstudien ausgewertet werden. Ähnlich verhält es sich mit dem hoch signifikanten Vorteil für Insulin lispro in der Abnahme der 2-h-postprandialen Blutglukosewerte auf < 8 mmol/l. In den beiden 12-Monatsstudien ist der Effekt nur noch grenzwertig signifikant.

Hypoglykämische Episoden wurden von Davey et al. definiert als

(1) Selbsteinschätzung der Patienten oder

(2) Blutglukose ≤ 2 mmol/l und angegeben als Anzahl adjustiert für eine Periode von 30 Tagen.

Vergleicht man diese Definition mit den in den Originalpublikationen angegebenen Definitionen (Tabelle 19), zeigen sich Unterschiede. Die Definition von Davey et al. ist nicht vollständig kongruent zu den in den Primärstudien genutzten Definitionen. Eine von drei Studien der Primärauswertung sowie die vierte Studie, die nicht Bestandteil der primären Analyse war, weisen eine andere Definition auf, sowohl gegenüber der von Davey und Kollegen genutzten, wie auch im Vergleich zu den in den beiden anderen eingeschlossenen Studien.

Eingeschlossene Studien	Analoga n	Human N	N	Pooled Data WMD (95%-KI)	P
Hypoglykämierate über 30 Tage					
alle mit T2DM (IOAB, IOAD, IOAF, IOAH)	1.053	1.061	2.114	-0,05 (-0,33; 0,23)	0,71
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	-0,19 (-0,57; 0,19)	0,33
12-Monatsstudien (IOAB, IOAD, IOAF)	331	339	670	0,04 (-0,30; 0,38)	0,81
Bereits behandelte T2DM in 12-Monatsstudien (IOAB, IOAD)	145	150	295	-0,09 (-0,71; 0,53)	0,77
HbA_{1c}					
alle mit T2DM (IOAB, IOAD, IOAF, IOAH)	1.053	1.061	2.114	0,02 (-0,16; 0,20)	0,81
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	-0,06 (-0,28; 0,15)	0,57
12-Monatsstudien (IOAB, IOAD, IOAF)	331	339	670	0,04 (-0,19; 0,27)	0,75
Bereits behandelte T2DM in 12-Monatsstudien (IOAB, IOAD)	145	150	295	-0,16 (-0,50; 0,19)	0,37

Tabelle 17 Ergebnisse der gepoolten Studien in Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Fixed-effects-model) – stetige Variablen (eigene Berechnungen)

Eingeschlossene Studien	Analoge n	Human n	N	Pooled Data OR (95%-KI)	P
Therapeutisches Ziel erreicht					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,45 (1,20; 1,75)	0,0001
Bereits behandelte T2DM in 12-Monatsstudien (IOAB, IOAD)	145	150	295	1,27 (0,80; 2,01)	0,31
Abnahme der 2-h-postprandialen Blutglukose Level auf < 8 mmol/l					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,81 (1,39; 2,35)	< 0,0001
Bereits behandelte T2DM in 12-Monatsstudien (IOAB, IOAD)	145	150	295	1,91 (1,04; 3,51)	0,04
2-h-postprandiale Blutglukose innerhalb von 20% des pre-meal fasting level					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,10 (0,90; 1,34)	0,34
Bereits behandelte T2DM in 12-Monatsstudien (IOAB, IOAD)	145	150	295	1,06 (0,67; 1,68)	0,81
50% Abnahme (von Baseline) in der 2-h-PP Blutglukoseexkursion					
Bereits behandelte T2DM (IOAB, IOAD, IOAH)	867	872	1.739	1,10 (0,88; 1,37)	0,42
Bereits behandelte T2DM in 12-Monatsstudien (IOAB, IOAD)	145	150	295	1,08 (0,65; 1,78)	0,76

Tabelle 18 Ergebnisse der gepoolten Studien in Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Fixed-effects-model) – dichotome Ereignisse (eigene Berechnungen)

Interne ID	Definition Hypoglykämie ¹
IOAA	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 2 mmol/l
IOAB	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 2 mmol/l
IOAC	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 2 mmol/l
IOAD	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 2 mmol/l
IOAG	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l Schwere Hypoglykämie: Fremdhilfe; Koma; i.V. Glukose oder Glukagon
IOAH	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l
IOAE	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l Schwere Hypoglykämie: Fremdhilfe; i.V. Glukose oder Glukagon
IOAF	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l Nächtliche Hypoglykämie: Hypoglykämie zwischen Mitternacht und 6:00 A.M.

¹ Datenbasis: Originalpublikationen

Tabelle 19 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Davey et al. eingeschlossenen Studien: Definition von Hypoglykämien (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

4.3.4.2 Siebenhofer et al., 2006

Die Arbeit von Siebenhofer et al. ist ein systematischer Review inkl. Metaanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2004, welcher im Jahr 2006 geupdatet wurde (Siebenhofer et al., 2004, 2006). Siebenhofer und Kollegen haben in ihrer Metaanalyse die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien über den Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga (lispro, aspart, glulisin) mit kurzwirksamem Humaninsulin untersucht. Ziel war es, adäquate Informationen für medizinisches Personal und Patienten zur Verfügung zu stellen.

4.3.4.2.1 Methodik und Ergebnisse

Eingeschlossen wurden RCTs mit Patienten aller Altersklassen, sowohl mit Typ-1-, Gestations-, als auch mit Typ-2-Diabetes. Die Mindestdauer der Studien wurde mit 4 Wochen festgelegt. Die Studien wurden unabhängig von der verwendeten Dosis oder dem Therapieregime selektiert. Die Insulinapplikation musste über Spritze, Pen oder Pumpe erfolgen. Jedwede begleitende Therapie musste in den Behandlungsarmen vergleichbar sein.

Als primäre Endpunkte wurden definiert:

- (1) Glykämische Kontrolle (HbA_{1c}, Nüchternblutglukose, 24-h Glukose-Profil, etc.)
- (2) Anzahl an Hypoglykämien (Gesamt, Schwerwiegende, nicht Schwerwiegende)
- (3) Lebensqualität.

Sekundäre Endpunkte waren die

- (1) Anzahl und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. lokale Reaktionen, Ketoazidosen, Kanzerogenität)
- (2) Diabetesbedingte Komplikationen (z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie)
- (3) Diabetesbezogene Mortalität (z.B. Tod durch Myokardinfarkt, Stroke, etc.)
- (4) Gesamtsterblichkeit
- (5) Kosten.

Die Endpunkte wurden sowohl hinsichtlich eines kurzfristigen Effektes (≤ 3 Monate), wie auch eines langfristigen Effektes (> 3 Monate) untersucht.

Die Literaturrecherche erfolgte in zwei Schritten. Die erste Recherche wurde für den Zeitraum 1990 bis 2003 in den Literaturdatenbanken Cochrane Library (Ausgabe 4-2003), Medline (1966-2003) und Embase (1974-2003) durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine Handsuche in Abstractbänden der großen diabetologischen Kongresse (1992-2003), ein Cross-Checking von Literaturverzeichnissen von relevanten Artikeln und Lehrbüchern, eine Recherche in Studienregistern wie auch eine direkte Kontaktaufnahme mit den Pharmazeutischen Herstellern der beiden Insulinanaloga lispro (Lilly) und aspart (NovoNordisk), den Zulassungsbehörden sowie verschiedenen Experten. Für weitergehende Informationen wurden außerdem die Erstautoren der eingeschlossenen Studien direkt angeschrieben (Rücklaufquote 34%). Im Rahmen des Updates des Cochrane Reviews im Jahr 2006 erfolgte für die Jahre 2003 bis 2005 eine Nachrecherche in den zuvor genannten elektronischen Literaturdatenbanken. Ergänzend erfolgte wiederum eine Handsuche in Abstractbänden der großen diabetologischen Kongresse (1992-2003), ein Cross-Checking von Literaturverzeichnissen von relevanten Artikeln und Lehrbüchern, eine Recherche in Studienregistern, wie auch eine direkte Kontaktaufnahme mit den Pharmazeutischen Herstellern der drei Insulinanaloga lispro (Lilly), aspart (NovoNordisk) und glulisin (Sanofi-Aventis). Für weitergehende Informationen wurden wiederum die Zulassungsbehörden, Experten und die Erstautoren der eingeschlossenen Studien kontaktiert (Rücklaufquote Erstautoren: 21%). Die Suchwörter sind sowohl in der begleitenden Publikation zu der ersten Version des Cochrane Reviews angegeben (Plank et al., 2005), wie auch detaillierter (inkl. der entsprechenden Suchstrategie) in den beiden Cochrane Reviews selber zu finden (Siebenhofer et al., 2004, 2006). Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien wurde anhand der Kriterien des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* sowie der Kriterien von Schulz und Jadad durchgeführt. Basierend auf den Kriterien, wurden die eingeschlossenen Studien in drei Qualitätskategorien eingeteilt (geringes, moderates, hohes Risiko für Bias). Die Bewertung erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Reviewer. Divergierende Bewertungen wurden durch Konsens gelöst. Eine Interrater-Statistik wurde berechnet und angegeben. Weitere methodische Aspekte, wie die Selektion der Studien (unabhängig durch 2 Reviewer; divergierende Meinungen wurden durch einen dritten gelöst), die

Datenextraktion (unabhängig durch 2 Reviewer; divergierende Meinungen wurden durch Konsens gelöst) sowie die Daten-Analyse (u.a. zu Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen) sind im Detail dargelegt. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Typ-1-, Typ-2-, und Gestationsdiabetes dargestellt.

Insgesamt wurden die Daten von 49 Studien (acht mit Typ-2-Diabetikern und sieben mit einer Kombination aus Typ-1- und Typ-2-Diabetikern) mit zusammen 8.274 Patienten miteinander verglichen. 6.184 Patienten waren Typ-1-, 2.028¹⁶ Typ-2-Diabetiker und 107 Frauen mit einem Gestationsdiabetes. Im Vergleich zur ersten Version des Cochrane Reviews wurden in der geupdateten Version sieben zusätzliche Studien (vier Studien mit Typ-2-Diabetikern) bzw. 127 weitere Patienten mit einem T2DM in die Analysen eingeschlossen (Abbildung 14).

Die Interventionsdauer reichte in den Studien, in denen Typ-2-Diabetiker eingeschlossen waren, von 8 Wochen bis zu 12 Monaten. Das gewichtete mittlere Alter der Typ-2-Diabetiker betrug in RCTs im Parallelgruppen-Design 57,7 Jahre (Analoge) vs. 57,5 Jahre (Human). Die Diabetesdauer lag im Durchschnitt bei 11,3 vs. 11,2 Jahren. In Studien im Cross-Over-Design betrug das mittlere Alter der Typ-2-Diabetiker 58,4 Jahre, bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 12,6 Jahren (Tabelle 21).

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien mit Typ-2-Diabetikern wird von den Autoren als schlecht bezeichnet. 88% aller Studien erhielten in der Qualitätsbewertung ein „C“, d.h. es lag ein hohes Bias-Risiko vor. Bezogen auf die Studien an Patienten mit einem T2DM, erhöht sich diese Quote auf 100%. Lediglich 12% aller eingeschlossenen Studien wiesen ein moderates Risiko für einen Bias auf („B“). Fünf Studien sind in einem doppelblinden Design durchgeführt worden. Die restlichen 44 Studien waren offen durchgeführte Studien, was vor allem mit den unterschiedlichen Spritz-Ess-Abständen der Insuline begründet wurde. Von den Studien mit Beteiligung von Typ-2-Diabetikern war lediglich eine doppelblind (Tabelle 20).

¹⁶ Zum Teil Abweichung zwischen Cochrane Review, dem Anhang des Cochrane Reviews und Publikation in Arch Intern Med.

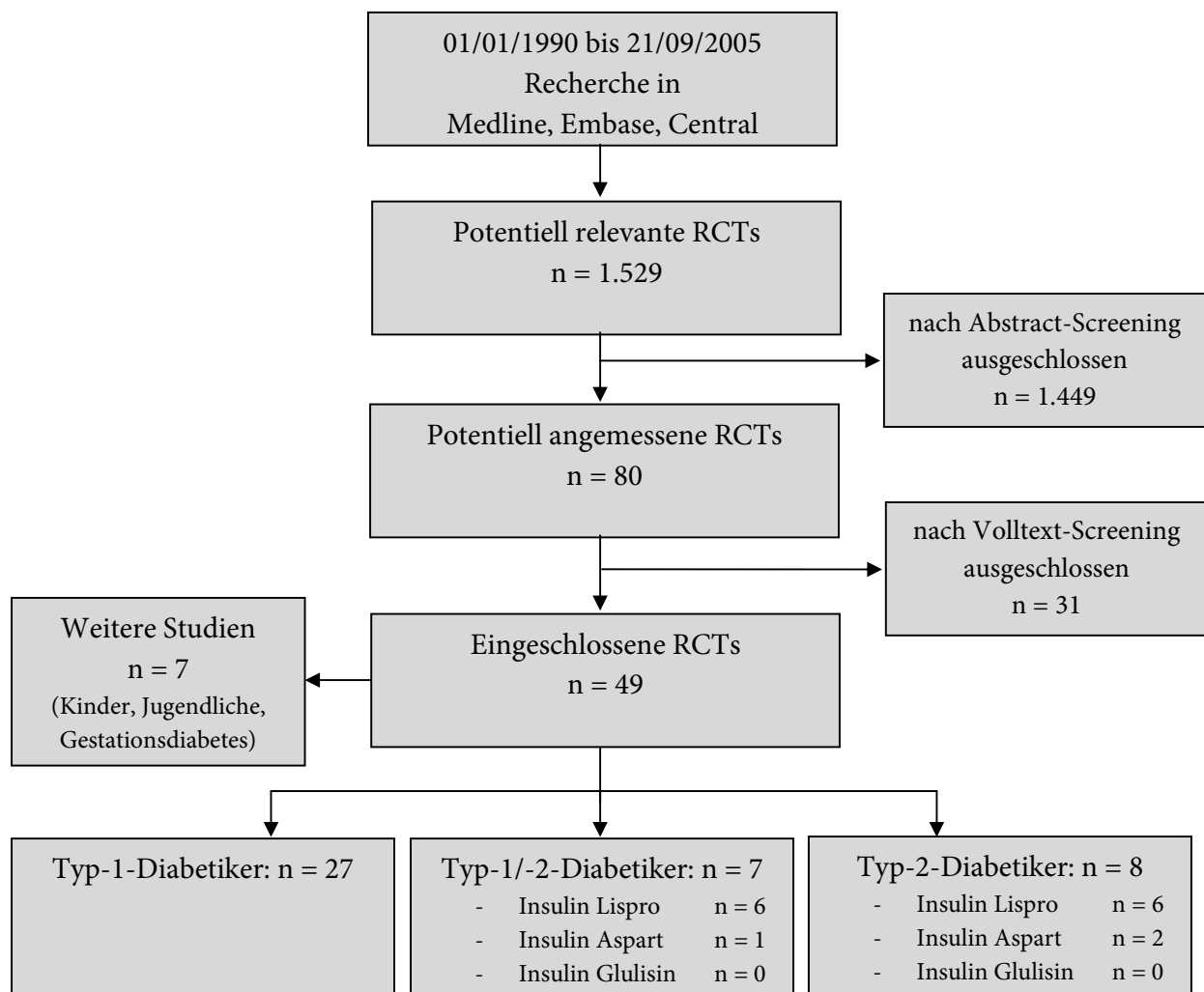


Abbildung 14 QUOROM Fluss-Diagramm (mod. nach Siebenhofer et al., 2006)

In der abschließenden Metaanalyse konnten von den zuvor genannten Endpunkten nur die metabolische Kontrolle (gemessen anhand des HbA_{1C}-Wertes) sowie die Anzahl an hypoglykämischen Episoden berücksichtigt werden, da für die anderen Endpunkte nur begrenzt Informationen vorlagen, unterschiedliche Definitionen zur Anwendung kamen (z.B. für weitere potentielle Parameter der metabolischen Kontrolle), die Studien nicht auf die entsprechenden Endpunkte ausgelegt waren (z.B. Mortalität) oder keine entsprechenden Studien identifiziert werden konnten (z.B. Kosten). Analysen zur Lebensqualität konnten lediglich in zwei Studien mit Typ-2-Diabetikern identifiziert werden. Die Interpretation dieser war nach Aussage der Autoren jedoch stark eingeschränkt, da verschiedene Instrumente zum Einsatz kamen und die Studien in einem Offenen-Design durchgeführt wurden.

Die Baseline-Charakteristika der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studienpatienten sind in Tabelle 21 dargestellt. Hinsichtlich der begleitenden Therapie mit einem Basalinsulin existieren zwischen den Studien Unterschiede, sowohl was das verwendete Basalinsulin anbelangt als auch in Bezug auf die verwendeten Dosen und Injektionsfrequenzen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien der der Metaanalyse zugrunde liegenden Studien sind in Tabelle 22 angegeben. Es zeigt sich wiederum ein für Zulassungsstudien „typisches“ Bild eines hochselektierten Kollektivs (SVR, 2001, 2005), in welchem beispielsweise jedwede schwerwiegende begleitende Erkrankung oder bestimmte Altersgruppen ausgeschlossen waren. Auffällig ist zudem, dass die Berichtsqualität in diesem Punkt sehr stark variiert und insgesamt in den meisten Fällen nicht den Kriterien des CONSORT-Statements genügt (Moher et al., 2001a).

In die beiden durchgeführten Metaanalysen konnten jeweils nur 1/3 der entsprechenden Studien eingehen, da in den anderen Arbeiten entweder keine ausreichenden Angaben zu finden waren, die verwendeten Definitionen unklar waren oder der Referenzbereich nicht eindeutig ermittelt werden konnte (Tabelle 20).

Berücksichtigt wurden die beiden Endpunkte HbA_{1C} und hypoglykämische Episoden. Zwischen den beiden Therapieregimen zeigen sich nur geringe Unterschiede. Für Patienten mit einem Typ-1-Diabetes mellitus ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA_{1C}-Wertes von -0,09% (95%-KI: -0,13 bis -0,06%) unter der Verwendung von Insulinanaloga, deren klinische Relevanz aufgrund der Größe des Effektes, sowie der relativ großen Variabilität zwischen den Studien von den Autoren jedoch in Frage gestellt wird. Für Patienten mit einem T2DM konnte ein numerischer Vorteil für die Insulinanaloga in Bezug auf den HbA_{1C}-Wert ermittelt werden, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (-0,03%; 95%-KI: -0,11 bis 0,04%) (Abbildung 15). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch hinsichtlich der Gesamtanzahl an hypoglykämischen Episoden pro 30 Tage pro Patient. Sowohl für Typ-1-Diabetiker (-0,23; 95%-KI: -1,14 bis 0,69) wie auch für Typ-2-Diabetiker (-0,17; 95%-KI: -0,46 bis 0,12) (Abbildung 16) konnte ein numerischer Vorteil zugunsten der Analoga ermittelt werden, der jedoch in beiden Fällen keine statistische Signifikanz erreichte.

Publikation(en)	Altuntas, 2003	Anderson, 1997a	Anderson, 1997b	Boehm, 2002	Bretzel, 2004	Chan, 2004	Gallagher, 2005	Herz, 2002a
Design	Parallel	Cross-over	Parallel	Parallel	Parallel	Cross-over	Cross-over	Cross-over
Randomisation	Unklar	Unklar	Unklar [§]	Adäquat	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar
Concealment	Unklar	Unklar	Unklar [§]	Adäquat	Unklar	Unklar	Ja	Unklar
Blinding	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Doppelblind	Offen
Duration (month)	6	6	12	3	3	6	3	2
Publikationsqual. ¹	C	C	C	C	C	C	C	C
Primärer Endpkt.	Nein [○]	Ja	Ja	Nein ^{○○}	Nein [○]	Nein [□]	Jein ⁺	Jein ^{++/○}
IQWiG, 2005	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
IQWiG, 2007	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Davey, 1997	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

¹ die Bewertung der Publikationsqualität erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Moher et al., 2001a). Die Einteilung in „A“ – niedriges Risiko für Bias; „B“ – moderates Risiko für Bias; „C“ – hohes Risiko für Bias orientiert sich an der Methodik der Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2006)

[§] laut IQWiG-Berichten (IQWiG, 2005; 2007), die auf Studienprotokollen basieren, „adäquat“

⁺ nur HbA_{1c}

⁺⁺ nur hypoglykämische Episoden

[○] in Publikation keine Baseline- oder Follow-Up-Daten angegeben

^{○○} keine separaten Daten für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker angegeben

[□] keine Angaben über die Variabilität

Tabelle 20 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Siebenhofer et al. eingeschlossenen Studien: Methodik (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

Publikation(en)	Herz, 2003	Kotsanos, 1997 ^{□□}	Roach, 1999a	Roach, 1999b	Ross, 2001	Skrha, 2002	Vignati, 1997
Design	Cross-over	Cross-over	Cross-over	Cross-over	Parallel	Cross-over	Cross-over
Randomisation	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar
Concealment	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar
Blinding	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen	Offen
Duration (month)	2	6	6	6	5,5	4	4
Publikationsqual. ¹	C	C	C	C	C	C	C
Primärer Endpkt.	Nein [○]	Nein ^{□□}	Nein [□]	Nein [□]	Ja	Nein ^{○○}	Ja
IQWiG, 2005	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
IQWiG, 2007	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Davey, 1997	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

¹ die Bewertung der Publikationsqualität erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Moher et al., 2001a). Die Einteilung in „A“ – niedriges Risiko für Bias; „B“ – moderates Risiko für Bias; „C“ – hohes Risiko für Bias orientiert sich an der Methodik der Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2006)

[○] in Publikation keine Baseline- oder Follow-Up-Daten angegeben

^{○○} keine separaten Daten für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker angegeben

[□] keine Angaben über die Variabilität

^{□□} nur Quality of Life (Publikation basiert auf den Arbeiten von Anderson, 1997b und Anderson, 1997c)

Tabelle 20 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Siebenhofer et al. eingeschlossenen Studien: Methodik (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen) - Fortsetzung

Publikation(en)	Altuntas, 2003	Anderson, 1997a	Anderson, 1997b	Boehm, 2002	Bretzel, 2004 ²	Chan, 2004	Gallagher, 2005	Herz, 2002a
Patienten	60	722	631	291	155	30	21	37
Typ-1-Diabetiker	-	-	336	104	-	12	-	-
Typ-2-Diabetiker	60	722	295	187	155	18	21	37
Alter (mean)¹	54,4	59	56	63,3	61,7	42,2	66	55,9
Analoga	54,3	k.A. ⁺⁺	56	62,7	61,4	-	-	-
Human	54,5	k.A. ⁺⁺	56	63,9	62	-	-	-
Geschlecht (m)¹	-	54	51,6	52,9	54,2	53,3	76,2	51,4
Analoga	-	k.A. ⁺⁺	51	63,5	58,7	-	-	-
Human	-	k.A. ⁺⁺	52,5	44,1	50	-	-	-
Diabetesdauer¹ (Jahre)	7,2	12,4	12,2	14,7	-	7,8	11	-
Analoga	5,7	k.A. ⁺⁺	12,5	15,0	-	5,9	-	-
Human	10,2	k.A. ⁺⁺	12	14,4	-	7,9	-	-
OAD (ja/nein)	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Nein	Unklar	Unklar	Nein
Basalinsulin								
Insulin(e)	NPH*	NPH/UL	NPH/UL	30/70 [§]	NPH	NPH	NPH	Mix ^{§§}
Frequenz (/Tag)	1	1-2	1-2	1-2	1	2	1-2	2
¹ nur Typ-2-Diabetiker ² ohne Patienten des Dritten Studienarmes (Premixed Humaninsulin 70/30) * Dreiarmlige Studie: Lispro+NPH vs. Lispro+Metformin vs. Humaninsulin+NPH. NPH-Gabe erfolgte zur Nacht. ++ in Originalpublikation werden Baseline-Charakteristika der Patienten nur nach Behandlungssequenz getrennt dargestellt (Lispro-Human vs. Human-Lispro) [§] Studienintervention waren premixed Insulin aspart und Humaninsulin im Verhältnis 30/70 ^{§§} Analog 25/75 vs. Human 30/70								

Tabelle 21 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Siebenhofer et al. eingeschlossenen Studien: Patienten-Charakteristika (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

In Bezug auf die Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien (bezogen auf 100 Personenjahre) konnte sowohl für Typ-1- wie auch für Typ-2-Diabetiker ein numerischer Vorteil für die Analog ermittelt werden (Typ-1-Diabetes (median): 21,8 Episoden (Analog) vs. 46,1 Episoden (Human)); Typ-2-Diabetes (median): 0,3 Episoden (Analog) vs. 1,4 Episoden (Human)), der aufgrund von Inkonsistenten und biasanfälligen Definitionen sowie einer heterogenen Datenlage nach den Autoren nicht eindeutig zu interpretieren ist.

Insgesamt zeigt sich im Endpunkt Lebensqualität keine Differenz zwischen den kurzwirksamen Insulinanalog gegenüber den entsprechenden Humaninsulinen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ-2. Für Typ-1-Diabetiker konnte ein Vorteil für die Analog vor allem für die Therapiezufriedenheit (z.B. höhere Flexibilität) ermittelt werden, wobei dies nach den Autoren

unter Umständen auf die unterschiedlichen Injektionszeiten (Analoge kurz vor der Mahlzeit vs. Humaninsulin 30-45 min. vor der Mahlzeit) zurückgeführt werden kann.

Publikation(en)	Herz, 2003	Kotsanos, 1997	Roach, 1999a	Roach, 1999b	Ross, 2001	Sekha, 2002 ²	Vignati, 1997
Patienten	25	942	100	89	148	62	707
Typ-1-Diabetiker	-	468	37	-	-	55	379
Typ-2-Diabetiker	25	474	63	89	148	7	328
Alter (mean)¹	-	58,2	59,0	57	58,5	-	57,6
Analoge	-	-	-	-	59	-	-
Human	-	-	-	-	58	-	-
Geschlecht (m)¹	-	57,4	47,6	-	43,9	-	53,0
Analoge	-	-	-	-	37,1	-	-
Human	-	-	-	-	50	-	-
Diabetesdauer¹ (Jahre)	-	12,5	12,6	~12-13	11	-	12,8
Analoge	-	-	-	-	10,9	-	-
Human	-	-	-	-	11,2	-	-
OAD (ja/nein)	Nein	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Unklar	Nein
Basalinsulin							
Insulin(e)	Mix ^{§§}	NPH/UL	Mix ^{§§§}	Mix ^{§§}	NPH	NPH	NPH
Frequenz (/Tag)	2	1-2	2	2	2	2	2
¹ nur Typ-2-Diabetiker							
² keine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetiker							
§§ Analoga 25/75 vs. Human 30/70							
§§§ Analoga 50/50 (AM) & Analoga 25/75 (PM) vs. Human 50/50 (AM) & Human 30/70 (PM)							

Tabelle 21 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Siebenhofer et al. eingeschlossenen Studien: Patienten-Charakteristika (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen) - Forts.

Review: Siebenhofer et al, 2006
 Comparison: 02 Typ-2-Diabetiker: Kurzwirkende Insulinanaloga vs. kurzwirkendes Humaninsulin
 Outcome: 01 HbA1c

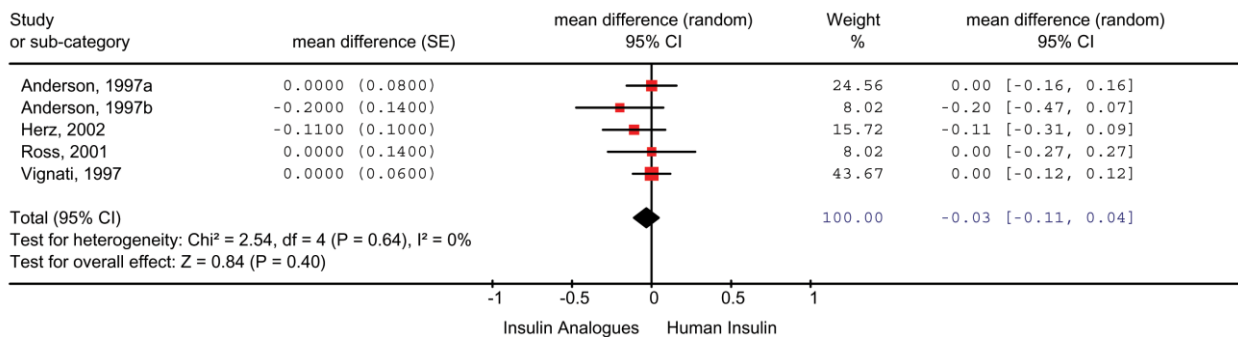


Abbildung 15 Metaanalyse kurzwirksame Insulinanaloga vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA_{1c}-Wertes (Siebenhofer et al., 2006)

Publikation	Ein- / Ausschlusskriterien
Altuntas, 2003	k.A. in der Publikation
Anderson, 1997a	Einschluss: 35-85 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD, Beta-Blockern oder Glucocorticoiden; CSII; BMI > 35 Kg/m ² ; Insulindosis $> 2,0$ U/kg pro Tag; klinisch bekannte Wahrnehmungsstörung von schweren Hypoglykämien
Anderson, 1997b	Einschluss: 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
Boehm, 2002	Einschluss: nur Teilangaben (BMI ≤ 35 kg/m ² , HbA _{1c} $\leq 11,0\%$) Ausschluss: k.A. in der Publikation
Bretzel, 2004	Einschluss: ≥ 35 Jahre, Diabetesdauer & -behandl. > 1 Jahr, HbA _{1c} $\leq 10,0\%$, BMI 23-37 kg/m ² Ausschluss: proliferative Retinopathie, klin. relevante Nephropathie, Neuropathie, Lebererkrankungen, NYHA III und IV, unkontrollierte Hypertonie, systemische Corticoidtherapie, Insulindosen $> 1,4$ U / kg / Tag
Chan, 2004	Einschluss: 18-70 Jahre, zweifache Insulin Injektion / Tag Ausschluss: Lebererkrankungen, Nephropathie, kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der vergangenen 6 Monate, pAVK, Schwangerschaft, erwartete non-Compliance, Unfähigkeit zur Selbstinjektion, Insulinallergie
Gallagher, 2005	k.A. in der Publikation
Herz, 2002a	Einschluss: 38-69 Jahre, HbA _{1c} $< 10\%$, Vortherapie ≥ 1 Monat mit premixed Insulin, fähig für Belastungstest (Ergometer) und einem Herzschlag von 120 Schlägen / Min Ausschluss: jedwede begleitende Erkrankung, BMI > 35 kg/m ² , systemische Glucocorticoide, Insulindosis $> 2,0$ U / kg / Tag
Herz, 2003	Einschluss: 40-70 Jahre, HbA _{1c} $< 10\%$, Vorther. ≥ 3 Monat mit premixed Insulin inkl. SMBG Ausschluss: Spritz-Ess-Abstand 30-45 min., jedwede begleitende Erkrankung, BMI > 35 kg/m ² , systemische Glucocorticoide, Insulindosis $> 2,0$ U / kg / Tag, OAD
Kotsanos, 1997	Einschluss: 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
Roach, 1999a	Einschluss: 18-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 120 Tage) Ausschluss: HbA _{1c} $> 9,2\%$, klin. rel. Nieren- / Leberinsuffizienz, kardiale Erkrankungen, Krebs, Drogen- / Alkoholmissbrauch, Insulinallergie, OAD, wiederkehrende schwerw. Hypoglykämien, Anämien, system. Glucocorticoide, Insulindosis $> 2,0$ U / kg / Tag
Roach, 1999b	Einschluss: 18-75 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 30 Tage) Ausschluss: HbA _{1c} $> 9,2\%$, klin. rel. Nieren- / Leberinsuffizienz, proliferat. Retinopathie, kardiale Erkrankungen, Krebs, Drogen- / Alkoholmissbrauch, Insulinallergie, wiederkehrende schwerw. Hypoglykämien, Anämien, system. Glucocorticoide, Insulindosis $> 2,0$ U / kg / Tag, OAD, BMI > 35 kg/m ² , Schwangerschaft
Ross, 2001	Einschluss: max. tolerierbare Dosis OAD (Metformin & SU) Ausschluss: längerfristige Insulintherapie, schwere Retinopathie oder Neuropathie, > 2 schwerwiegende Hypoglykämien im vergangenen Jahr
Skrha, 2002	Einschluss: vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate), Fähigkeit zur SMBG, Compliance Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Schwangerschaft; Insulindosis $> 2,0$ U / kg / Tag; bekannte Wahrnehmungsstörung von schw. Hypoglykämien; Insulinallergie
Vignati, 1997	Einschluss: 18-70 Jahre, Vortherapie: zweifache Insulingabe für > 2 Monate Ausschluss: jedwede begleitende schwerwiegende Erkrankung, jedweder anderer Faktor, der einer Beendigung der Studie entgegensteht, OAD

Tabelle 22 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Siebenhofer et al. eingeschlossenen Studien: Ein- / Ausschlusskriterien (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

Publikation	Definition Hypoglykämie ¹
Altuntas, 2003	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose < 3,3 mmol/l
Anderson, 1997a	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l
Anderson, 1997b	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 2 mmol/l
Boehm, 2002	Minor: Selbsteinschätzung der Patienten, ohne Fremdhilfe, bestätigt durch Blutglukosemessung Major A: Fremdhilfe erforderlich Major B: i.V. Glukose oder Glukagon
Bretzel, 2004	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 2,5 mmol/l
Chan, 2004	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,0 mmol/l Schwere Hypoglykämie: Fremdhilfe
Gallagher, 2005	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,0 mmol/l
Herz, 2002a	Selbsteinschätzung der Patienten, Beobachtung durch Dritte oder Blutglukose ≤ 3,0 mmol/l
Herz, 2003	Selbsteinschätzung der Patienten, Beobachtung durch Dritte oder Blutglukose ≤ 3,0 mmol/l
Kotsanos, 1997	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l
Roach, 1999a	Selbsteinschätzung der Patienten, Beobachtung durch Dritte oder Blutglukose < 3,0 mmol/l
Roach, 1999b	Selbsteinschätzung der Patienten, Beobachtung durch Dritte oder Blutglukose ≤ 3,0 mmol/l
Ross, 2001	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose < 3,0 mmol/l Schwere Hypoglykämie: Fremdhilfe, Koma, Anfall
Skrha, 2002	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose ≤ 3,5 mmol/l
Vignati, 1997	Selbsteinschätzung der Patienten oder Blutglukose < 3,5 mmol/l
¹ Datenbasis: Originalpublikationen	

Tabelle 23 Übersicht zu den in der Metaanalyse von Siebenhofer et al. eingeschlossenen Studien: Definition von Hypoglykämien (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

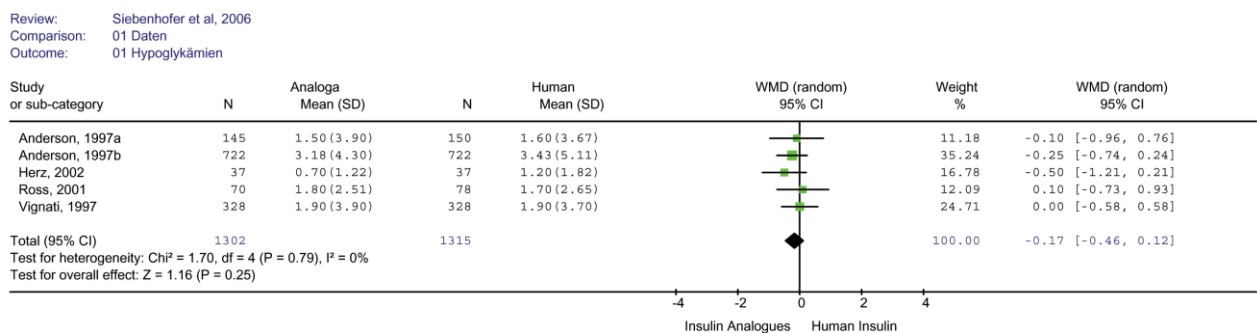


Abbildung 16 Metaanalyse kurzwirksame Insulinanaloga vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der 30-Tages-Rate an Hypoglykämien (Siebenhofer et al., 2006)

4.3.4.2.2 Fazit der Autoren

Die Autoren schlussfolgern, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga nur einen geringen Benefit gegenüber den entsprechenden Humaninsulinen aufweisen. Solange keine Langzeitdaten (sowohl für die „efficacy“ wie auch für die „safety“) vorliegen, sollte ein Einsatz der kurzwirksamen Insulinanaloga nur mit der notwendigen Vorsicht erfolgen.

4.3.4.2.3 Bewertung und Diskussion

Für die methodische Bewertung des Cochrane Reviews wird wiederum auf das QUOROM-Statement (Moher et al., 1999) zurückgegriffen. Im Ergebnis zeigt sich ein erwartetes Bild. Die Qualität des Cochrane Reviews kann als hoch eingestuft werden und ist deutlich besser zu bewerten als die zuvor untersuchte Metaanalyse (Jadad et al., 1998; Jørgensen et al., 2006). Detaillierte Angaben zur umfassenden Literaturrecherche (Recherche in elektronischen Datenbanken, Handsuche, Kontaktaufnahme mit Dritten), zur Studienauswahl, Validitätsbewertung und Datenextraktion sind vorhanden. Die verwendeten Qualitätskriterien sind im Detail angegeben bzw. referenziert und gehen mit in die Sensitivitäts-Analysen ein. Der potentielle Einfluss eines Publication Bias wurde untersucht. Der Funnel-Plot und der entsprechende Test nach Eggers ergaben hierbei keinen Hinweis auf solch einen Bias.

Drei der fünfzehn eingeschlossenen Studien mit Typ-2-Diabetikern sind auch im IQWiG Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2 zu finden (IQWiG, 2005). Zwei der fünfzehn Arbeiten sind ebenfalls in der Arbeit von Davey und Kollegen (Davey et al., 1997) enthalten.

Auffällig ist im Generellen wiederum die schlechte Qualität der zur Verfügung stehenden und in den Review inkludierten Studien. Dies betrifft nicht nur die methodische Qualität der entsprechenden RCTs sondern auch inhaltliche Aspekte. Unterschiedliche Definitionen von z.B. Hypoglykämien (Tabelle 23) oder vom Diabetes mellitus¹⁷, erschweren eine vergleichende

¹⁷ acht Arbeiten nutzten die Definition der WHO (Anderson, 1997a, 19997b; Bretzel, 2004; Herz, 2002a, 2003; Roach, 1999a, 1999b; Vignati, 1997), eine der ADA (Altuntas, 2003), drei machten keine näheren Angaben (Boehm, 2002; Gallagher, 2005; Ross, 2001) und eine differenzierte aufgrund des Vorhandenseins einer Ketoazidose oder Ketonurie (Chan, 2004)

Bewertung und führen letztendlich zu einer Einschränkung der Aussagekraft der entsprechenden Reviews und Metaanalysen. Da die Mehrheit der eingeschlossenen Untersuchungen Multicenter-Studien waren, wäre zudem interessant, wie sich die Ergebnisse nur für die EU bzw. nur für Deutschland verhalten. Da keine entsprechenden Angaben / Differenzierungen in den Arbeiten zu finden waren, bleibt dieser Aspekt der externen Validität unbeantwortet. Die im Methodenteil des Cochrane Reviews erwähnten Sensitivitätsanalysen (z.B. nach Studiendauer oder nach Cross-over- vs. Parallel-Gruppen Design) sind nur für die Studien mit Typ-1-Diabetikern angegeben. Auf der Basis der zur Verfügung stehenden Angaben wurden die entsprechenden Sensitivitätsanalysen ergänzt¹⁸ (Abbildung 17 und Abbildung 18; Tabelle 24). Im Ergebnis zeigen sich keine Differenzen, so dass die ermittelten Ergebnisse als robust zu bezeichnen sind.

	Analoga N	Human N	Pooled Data WMD (fixed) [95% KI]	P
Parallel	215	228	0,00 [-0,60, 0,60]	0,74
Cross-over	1.087	1.087	-0,22 [-0,55, 0,11]	0,56
≥ 6 Monate	867	872	-0,21 [-0,64, 0,21]	0,77
< 6 Monate	435	443	-0,13 [-0,53, 0,26]	0,46

Tabelle 24 Metaanalyse kurzwirksame Insulinanaloga vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der 30-Tages-Rate an Hypoglykämien (Siebenhofer et al., 2006), Sensitivitätsanalysen

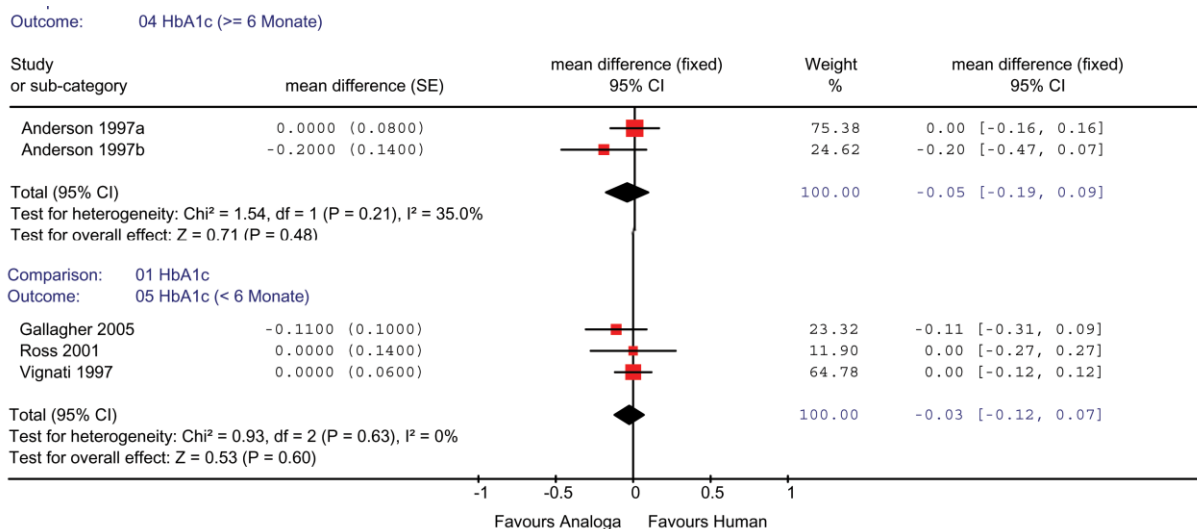


Abbildung 17 Metaanalyse kurzwirksame Insulinanaloga vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA_{1c}-Wertes (Siebenhofer et al., 2006), Studien ≥ 6 Monate vs. Studien < 6 Monate

¹⁸ Die Berechnungen basieren auf dem „Review Manager“ der Cochrane Collaboration in der Version 4.2.10

Review: Siebenhofer et al., 2006
 Comparison: 01 HbA1c
 Outcome: 02 HbA1c (parallel)

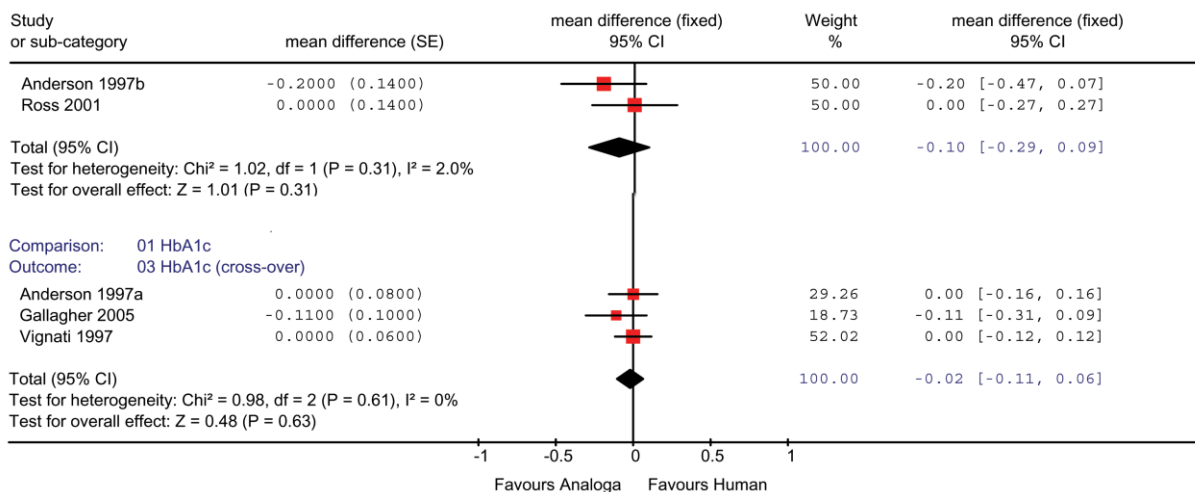


Abbildung 18 Metaanalyse kurzwirksame Insulinanaloga vs. kurzwirksames Humaninsulin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle gemessen anhand des HbA_{1c}-Wertes (Siebenhofer et al., 2006), Studien ≥ 6 Monate vs. Studien < 6 Monate

4.4 Zwischenfazit

Es wurde ein systematischer Review zu Metaanalysen über den Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga vs. kurzwirksamem Humaninsulin durchgeführt. Eingeschlossen wurden zwei systematische Reviews mit Metaanalyse (Davey et al., 1997; Siebenhofer et al., 2006). Im Ergebnis fanden sich für Patienten mit einem T2DM in den beiden Endpunkten „Veränderung des HbA_{1c}-Wertes“ und „Anzahl hypoglykämische Episoden“ numerische Vorteile für die Gruppe der Insulinanaloga, die jedoch in keinen Analysen eine statistische Signifikanz erreichten. In der Arbeit von Davey und Kollegen konnte im kombinierten primären Endpunkt mit Fokus auf postprandialen Blutzuckereffekten ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin lispro gegenüber dem entsprechenden Humaninsulin ermittelt werden. Dieser kann vor allem auf die Abnahme der 2-h-postprandialen Blutglukosewerte auf < 8 mmol/l zurückgeführt werden. In den beiden anderen Unterpunkten des kombinierten Endpunktes (2-h-postprandiale Blutglukose innerhalb von 20% des pre-meal fasting level; 50% Abnahme von Baseline in der 2-h-postprandialen Blutglukoseexkursion) konnte ein numerischer Vorteil für Insulin lispro gezeigt werden (Davey et al., 1997). Patient Reported Outcomes sind nur in der Arbeit von Siebenhofer und Kollegen berichtet worden. Für Typ-2-Diabetiker konnte keine Differenz zwischen den

kurzwirksamen Insulinanaloga und den entsprechenden Humaninsulinen ermittelt werden. Für Typ-1-Diabetiker wurde ein Vorteil in der Einfachheit der Therapie und der Flexibilität der Anwendung gesehen, wobei von den Autoren des Cochrane Reviews gleichzeitig auch angemerkt wurde, dass diese Ergebnisse aufgrund des fast ausschließlichen offenen Studiendesigns (und der differenzierenden Spritz-Ess-Abstände) nur schwer zu interpretieren seien (Siebenhofer et al., 2006). Mikro- und Makrovaskuläre Endpunkte konnten in beiden betrachteten Arbeiten nicht untersucht werden, da keine Studien identifiziert werden konnten, die auf entsprechende Endpunkte ausgelegt waren. Bereits in der Arbeit von Davey und Kollegen aus dem Jahr 1997 wird darauf hingewiesen, dass *„further long-term research is also required to assess whether such tight control results in benefits in terms of a reduction in the likelihood or extent of end-organ damage“*. Doch auch neun Jahre später konnten Siebenhofer et al. lediglich feststellen, dass *„no study designed to investigate possible long-term effects was found“*. Während für die erste Aussage eine Rationale gefunden werden kann, ist dies für die zweite Aussage, je nach Perspektive, nicht mehr gegeben. Bei der Arbeit von Davey et al. handelt es sich um eine Arbeit, die bereits kurz nach der Zulassung von Insulin lispro veröffentlicht wurde. Demzufolge handelt es sich bei den in der Metaanalyse inkludierten Studien fast ausschließlich um Zulassungsstudien. Da für diese die Untersuchung bestimmter Surrogatparameter (wie z.B. HbA_{1C}-Wert) und Sicherheitsendpunkte (z.B. Hypoglykämien) ausreichend ist/war (EMEA, 2002; FDA, 2008; Rosen, 2007), konnte zu diesem Zeitpunkt unter den gegebenen Rahmenbedingungen kein anderes Ergebnis erwartet werden (SVR, 2005). Aus der Perspektive der Patienten, der Behandler, der Wissenschaft sowie eines solidarisch finanzierten Gesundheitswesens kann allerdings die Frage gestellt werden, warum auch neun Jahre nach der Markteinführung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas keine Evidenz für „harte“ mikro- und makrovaskuläre Endpunkte vorliegt, obwohl beide Endpunkte therapeutische Ziele in der Behandlung der chronischen Erkrankung Typ-2 Diabetes mellitus sind (Matthaei et al., 2008). Qualitativ hochwertige klinische Studien sind notwendig, die auch „typische“ Patienten und Therapieregime einschließen bzw. zulassen.

Im Vergleich der Arbeit von Siebenhofer und Kollegen mit der Arbeit von Davey et al. zeigt sich zudem, dass eine rein Journalbasierte Publikation gewissen „Platz- bzw. Zeichenrestriktionen“ unterliegt, wohingegen dies bei Cochrane Reviews nicht gegeben ist. Die letztgenannten Reviews und Metaanalysen können viel mehr Informationen abbilden (wie z.B. die umfangreichen Suchstrategien), als dies eine Journalbasierte Arbeit kann. Da der Platz in Journals naturgemäß limitiert ist, wäre ein Lösungsansatz weitere Informationen online verfügbar zu machen, so dass dem Leser eine bessere Beurteilung der Arbeiten ermöglicht wird.

4.4.1 Metaanalysen im Vergleich zum IQWiG-Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus

Werden die beiden Arbeiten von Davey et al. und Siebenhofer et al. mit dem Abschlussbericht des IQWiG zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des T2DM verglichen (Tabelle 25 und Tabelle 26), zeigen sich Gemeinsamkeiten wie auch Unterschiede.

Im Hinblick auf die Kriterien des QUOROM-Statements (Moher et al., 1999) ist der Abschlussbericht des IQWiG vergleichbar zum Cochrane Review und kann als gut bezeichnet werden. Die Methodik ist im Detail dargelegt, was auch wieder mit dem zur Verfügung stehenden Platz zusammen hängen dürfte¹⁹.

Bei allen drei Arbeiten wird die Qualität der zugrunde liegenden Studien explizit geprüft. Der Cochrane Review wie auch der IQWiG-Bericht stellen die entsprechenden Ergebnisse dar und nehmen sie im Weiteren in die Analysen und der Diskussion wieder auf, wohingegen in der Arbeit von Davey und Kollegen unklar bleibt, was die Ergebnisse der Qualitätsbewertung waren und wie diese in die nachfolgenden Analysen eingegangen sind.

Für das Ergebnis „Stoffwechselkontrolle gemessen am HbA_{1c}“ konnte in allen drei Arbeiten keine statistisch Signifikante bzw. klinisch relevante Differenz zwischen den beiden untersuchten Therapiealternativen ermittelt werden. Im Endpunkt „Hypoglykämien“ finden sich ebenfalls keine eindeutigen Unterschiede. In einzelnen Aspekten konnte für kurzwirksame Insulinanaloga

¹⁹ Weitere methodisch / inhaltliche Aspekte des Abschlussberichtes des IQWiG sind an anderer Stelle diskutiert worden (z.B. Anhörung bei IQWiG und G-BA) und haben letztendlich zu keiner inhaltlichen oder rechtlichen Änderung der Bewertung geführt.

zwar ein numerischer Vorteil gezeigt werden, der jedoch aufgrund methodischer (offenes Studiendesign, biasanfällige bzw. unterschiedliche Definitionen, etc.) und statistisch und klinischer Aspekte (Signifikanz, klinische Relevanz, Konsistenz der Ergebnisse, etc.) nicht sicher zu interpretieren ist. Wie auch in den Arbeiten von Davey und Siebenhofer konnte im Abschlussbericht des IQWiG in Bezug auf Folgekomplikationen und Mortalität nur konstatiert werden, dass *„keine der eingeschlossenen Studien (...) hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet (war), den Nutzen (...) bezüglich der Verhinderung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des Typ-2 Diabetes mellitus zu untersuchen. (...) Keine der Studien war darauf ausgelegt (...) den Effekt (...) auf die Gesamtsterblichkeit (...) darzustellen (...) obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (...) seit etwa 10 Jahren (...) marktpräsent ist.“*. Das IQWiG hält darüber hinaus fest, dass *„alle patientenrelevanten Therapieziele (in) den Studien, wenn überhaupt, im Rahmen sekundärer oder sonstiger Zielkriterien sowie im Rahmen der Sicherheitsevaluation bedient (wurden)“* (IQWiG, 2005). Davey et al., Siebenhofer et al. und das IQWiG fordern unisono weitere Forschungsanstrengungen, sowohl im Hinblick auf langfristige Endpunkte, wie auch in Bezug auf spezielle Patientengruppen (z.B. Jüngere, Ältere, Schwangere, Patienten mit relevanten Komorbiditäten, etc.). Wie der Cochrane Review hält auch das IQWiG hinsichtlich der Aspekte „Lebensqualität“ und „Therapiezufriedenheit“ fest, dass die vorliegenden Ergebnisse aufgrund methodischer und inhaltlicher Aspekte (z.B. fehlender Daten) kaum zu interpretieren sind.

Weitere Gemeinsamkeiten und Unterschiede betreffen auch die viel diskutierten Aspekte des Studiendesigns sowie der –dauer (z.B. Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht in IQWiG, 2005; Pfützner et al., 2007). Alle drei Arbeiten schließen ausschließlich RCTs in die Analysen ein. Eine Metaanalyse, die ebenfalls weitere Datenquellen einschloss, konnte im Rahmen der eigenen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Die Mindeststudiendauer wird sowohl in der Arbeit von Davey et al. wie auch dem Abschlussbericht des IQWiG mit 24 Wochen bzw. 6 Monaten festgelegt. Siebenhofer und Kollegen schlossen in ihrem Cochrane Review (Siebenhofer et al., 2004, 2006) hingegen Studien mit einer Laufzeit von mindestens 4 Wochen ein, schrieben

aber auch gleichzeitig im 2006er Update, dass diese Mindeststudiendauer in zukünftigen Updates ebenfalls auf 24 Wochen verändert werden soll. Als Grund nennen sie die Bestrebung, die Langzeiteffekte stärker in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses zu stellen (Siebenhofer et al., 2006).

Publikation(en)	Anderson, 1997b	Anderson, 1997b	Bastyr, 2000a	Ross, 2001	Altuntas, 2003	Dailey, 2004	HMR1964-3005 ²
Studien ID	Z012	Z014	Z016	„Candian Lispro Study“	„Altuntas 2003“	Studie 3002	Studie 3005
Patienten	631	631	365 ^{§§}	148	40 [§]	876	890
Typ-1-Diabetiker	336	336	-	-	-	-	-
Typ-2-Diabetiker	295	295	365 ^{§§}	148	40 [§]	876	890
Alter (mean)¹	56	56	56,4	58,5	54,4	-	-
Analoga	56	56	55 [§]	59	54,3	58,9	60
Human	56	56	57 [§]	58	54,5	57,7	60
Geschlecht (m)¹	51,6	51,6	55,6	43,9	-	-	-
Analoga	51	51	57 [§]	37,1	-	56,1	48
Human	52,5	52,5	56 [§]	50	-	49,7	51
Diabetesdauer¹ (Jahre)	12,2	12,2	7,9	11	7,2	-	-
Analoga	12,5	12,5	8 [§]	10,9	5,7	14,7	14
Human	12	12	8 [§]	11,2	10,2	13,4	13
OAD (ja/nein)	Nein	Nein	k.A.	Unklar	Unklar	Ja	Ja ^{**}
Basalinsulin							
Insulin(e)	NPH/UL	NPH/UL	NPH/UL	NPH	NPH*	NPH	NPH
Frequenz (/Tag)	1-2	1-2	1-2	2	1	2	2
¹ nur Typ-2-Diabetiker ² Angaben aus IQWiG-Bericht (IQWiG, 2005) * Dreiarmlige Studie: Lispro+NPH vs. Lispro+Metformin vs. Humaninsulin+NPH. NPH-Gabe erfolgte zur Nacht ** außer Glinide und Glitazone ++ in Originalpublikation werden Baseline-Charakteristika der Patienten nur nach Behandlungssequenz getrennt dargestellt (Lispro-Human vs. Human-Lispro) § aus IQWiG-Berichten (IQWiG, 2005; 2007); unterschiedliche Angaben zwischen den Publikationen §§ aus Metaanalyse von Davey et al. (Davey et al., 1997) n = 375							

Tabelle 25 Übersicht zu den im Abschlussbericht des IQWiG (IQWiG, 2005) eingeschlossenen Studien: Patienten-Charakteristika (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen)

Ein weiterer Unterschied findet sich im „Medienecho“, welches den jeweiligen Publikationen gefolgt ist, obwohl im Ergebnis in Bezug auf den Stoffwechselfparameter HbA_{1C} wie auch die Anzahl an Hypoglykämien vergleichbare Ergebnisse ermittelt werden konnten. Während beispielsweise der Cochrane Review von Siebenhofer und Kollegen aus dem Jahr 2004 nur wenig diskutiert wurde (z.B. Kommentar von Chantelau, zitiert in Siebenhofer et al., 2006; Kendall,

2005), wurden die Publikationen vom IQWiG (die von derselben Arbeitsgruppe wie der Cochrane Review miterstellt wurden) von zahlreichen Diskussionen auf verschiedenen Ebenen begleitet (Pfannkuche & Schicktanz, 2007). Die Diskussion wurde durch die mit dem wissenschaftlichen Bericht verbundene leistungsrechtliche Entscheidung primär eine ökonomisch geprägte Auseinandersetzung und erst sekundär eine wissenschaftliche (Siebenhofer, 2006).

Publikation	Ein- / Ausschlusskriterien
Altuntas, 2003	k.A. in der Publikation
Anderson, 1997b	<u>Einschluss:</u> 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) <u>Ausschluss:</u> jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
Bastyr, 2000a	<u>Einschluss:</u> 35-85 Jahre; vorherige Insulintherapie < 2 Monate <u>Ausschluss:</u> k.A.
Dailey, 2004	<u>Einschluss:</u> ≥ 18 Jahre, vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate), HbA _{1c} : 6-11,0% <u>Ausschluss:</u> k.A. in der Publikation
HMR1964-3005*	<u>Einschluss:</u> vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate), HbA _{1c} : 6-11,0% <u>Ausschluss:</u> proliferative Retinopathie, Behandlung mit Gliniden oder Glitazonen < 4 Wochen
Ross, 2001	<u>Einschluss:</u> max. tolerierbare Dosis OAD (Metformin & SU) <u>Ausschluss:</u> längerfristige Insulintherapie, schwere Retinopathie oder Neuropathie, > 2 schwerwiegende Hypoglykämien im vergangenen Jahr

Tabelle 26 Übersicht zu den im Abschlussbericht des IQWiG (IQWiG, 2005) eingeschlossenen Studien: Ein- / Ausschlusskriterien (basierend, soweit möglich, auf den Originalpublikationen; *aus IQWiG, 2005)

4.4.2 EbM im Kontext der GKV

Soll auf der Systemebene die Frage nach dem Nutzen (nach einem Zusatznutzen) der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber kurzwirksamen Humaninsulin in der Behandlung des T2DM auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten beantwortet werden, muss die mit der Datenlage verbundene Unsicherheit sowie weitere inhaltliche und strukturelle Aspekte mitberücksichtigt werden (Bertelsmann et al., 2007; Lühmann & Raspe, 2008; Welti, 2007).

In Deutschland ist das „Assessment“ und das „Appraisal“ – aufgrund der rechtlichen und politischen Legitimation - institutionell voneinander getrennt. Dennoch können auch hier Spannungen in dem zuvor genannten Feld der Unsicherheit zwischen individual- und sozialem Wertvorstellungen auftreten (Lühmann & Raspe, 2008). Bereits die Formulierung der Forschungsfragen, die einen essentiellen Einfluss auf die konkreten Fragen und

Zieldefinitionen hat, ist, genau wie die Themenpriorisierung, die Methodenwahl, die Informationsbewertung und –synthese bis hin zur Generierung der Schlussempfehlungen nicht wertfrei (Lühmann & Raspe, 2008; Perleth et al., 2008; Strech, 2007). Konsequenterweise führt das IQWiG nach Erstellung des Berichtsplanes, in dem Fragestellung und projektspezifische Methodik zu finden sind, sowie nach der Veröffentlichung des Vorberichts, jeweils eine Anhörung durch, die sich mit der Methodik, mit noch nicht berücksichtigten, möglicherweise aber relevanten Studien sowie der Bewertung und Interpretation der aufgefundenen Studien beschäftigt. Der Vorbericht wird zudem einem externen Gutachterverfahren unterzogen und erst nach Zusammenführung und Bewertung der Stellungnahmen sowie des externen Reviews in Form eines Abschlussberichtes veröffentlicht (IQWiG, 2008a). Die Transparenz des Assessment-Verfahrens ist hiermit grundsätzlich gegeben.

Die Legitimation des G-BA für so bedeutsame Entscheidungen wie zum Leistungskatalog der GKV beruht im wesentlichen auf dem rechtlichen Auftrag des SGB V (§§ 35, 92 SGB V) sowie seiner fachlichen Kompetenz und der Beteiligung der Selbstverwaltung der Krankenkassen, der Kassenärztlichen Vereinigung, der Deutschen Krankenhausgesellschaft, von Patientenvertretern und dem Anhörungsrecht für z.B. Verbände der pharmazeutischen Industrie oder aber der Apotheker im Rahmen von Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie oder aber der Festlegung von Festbetragsgruppen (G-BA, 2009b; Welti, 2007).

Die sich aus dem §139b ergebende Schnittstelle zwischen G-BA und IQWiG wird in der Neufassung der Verfahrensordnung des G-BA weiter ausgestaltet (G-BA, 2009b) und wird auch in den Methoden des IQWiG thematisiert (IQWiG, 2008a; 2009). Insgesamt bleiben die Ausführungen jedoch vage. Im Hinblick auf die Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga kann die Frage, ob eine weitergehende Transparenz sowie eine Erweiterung der Beteiligungsrechte an dieser Schnittstelle zu einem anderen Ergebnis geführt hätte, letztendlich nicht beantwortet werden. In Bezug auf zukünftige Bewertungen scheint es jedoch geboten, die

Option eines sog. „Scoping Prozess“²⁰ ernsthaft zu prüfen (Antes et al., 2007; Bekkering & Kleijnen, 2008). Auf der einen Seite kann an dieser Stelle zu Recht angeführt werden, dass die Legitimation des G-BA (u.a. auch durch die Beteiligung der Selbstverwaltung und der Patienten) sowie die bestehenden Kriterien und Prozesse ausreichend seien (Koch & Langer, 2009) und den Rahmenvorgaben des §139b SGB V genügen. Auf der anderen Seite muss jedoch angemerkt werden, dass bereits die Fragestellung bzw. die Beauftragung des IQWiG durch den G-BA Vorgaben enthält, die einen ersten Werteprozess enthalten und die späteren Ergebnisse maßgeblich beeinflussen (Bekkering & Kleijnen, 2008; Lühmann & Raspe, 2008; Perleth et al., 2008; Selbmann, 2008; Strech, 2007). Im Rahmen eines gestuften Prozesses einer Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung gewinnt dieser Aspekt weiter an Relevanz, wenn im Rahmen einer nachgeschalteten Kosten-Nutzen-Bewertung nur Endpunkte Berücksichtigung finden, die bereits in der Nutzenbewertung enthalten waren. Die Beteiligung von Dritten bei der Präzisierung der Fragestellung sollte genau so offen und transparent erfolgen wie die bisherigen Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht (Antes et al., 2007; AWMF, 2009; Krauth et al., 2008; Wasem, 2008). Der G-BA sollte im Rahmen einer systematischen Beurteilung der externen Validität von klinischen Studien und HTAs, auch auf Analysen, basierend auf Routinedaten der GKV, zurückgreifen, um in einem ersten Schritt einen Überblick zur Ist-Situation zu erhalten, die anschließend in die Entscheidungsprozesse mit einfließt.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Diskussion der EbM im Kontext der GKV ist auch der letzte von Sacket vorgeschlagene Schritt der Evaluation und Reflexion der eigenen Handlung / Entscheidung (Sacket et al., 1996). Für Entscheidungen auf Ebene des individuellen Arztes existieren Vorschläge, wie hiermit umzugehen ist (u.a. bei Strauss et al., 2005). Für Entscheidungen auf Systemebene gibt es Vorschläge für den Bereich von Leitlinien (z.B. Schubert, 2004), nicht jedoch für den systembezogenen Ansatz des G-BA / IQWiG. Die so genannte „G-BA Folgeforschung“ muss, genau wie die Forschung hinsichtlich der externen

²⁰ An der „Schnittstelle“ zwischen G-BA und IQWiG (Überführung des Auftrages in eine Forschungsfrage) sollten die Überlegungen der verschiedenen Interessengruppen im Sinne wenigstens einer Verfahrens-, eventuell auch einer Beratungsbeteiligung berücksichtigt werden (Antes et al., 2007).

Validität oder der Value of Information, eine Aufgaben der Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie in Deutschland sein (ISPOR, 2009; Windeler, 2008).

Es ist zudem zu beachten, auch wenn die Kosten-Nutzen-Bewertung explizit erst mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz zum 01. April 2007 in das SGB V eingeführt wurde, dass auch im Vorfeld die Entscheidung des G-BA eine entsprechende Abwägung enthielten, eine Entscheidung letztendlich nicht nur nach „evidenzbasierten“ Kriterien erfolgte, sondern immer auch unter Berücksichtigung der mit dem Einsatz verbundenen Kosten. Als Beispiel sei zum einen der Therapiehinweis zu Insulin lispro aus dem Jahr 1999 (*„Der behandelnde Arzt muss im Einzelfall entscheiden, ob der kurze Spritz-Ess-Abstand von Lispro für seinen Patienten eine so relevante Verbesserung der Lebensqualität darstellt, dass die im Vergleich zu festbetragsgeregelten Insulinen höheren Kosten für Lispro sowie für die ggf. erforderliche Dosissteigerung des Basalinsulins gerechtfertigt sind“*) oder der Beschluss zu den kurzwirksamen Insulinaloga aus dem Jahr 2006 (*„Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich“*) genannt (G-BA, 1999; G-BA, 2009a).

In der Gesamtbetrachtung hat die EbM über das SGB V in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung im System der GKV gewonnen. Während der grundsätzlichen Implementierung nicht widersprochen wird, richtet sich die Diskussion vor allem auf die „Institutionalisierung“ der EbM und der hiermit verbundenen Prozesse und Entscheidungen. Es muss an dieser Stelle jedoch angemerkt werden, dass die EbM letztendlich keine „Sparentscheidungen“ trifft, sondern lediglich die Evidenz zur Entscheidung systematisch aufbereitet. Die eigentliche Entscheidung wird nicht nur die EbM (oder das IQWiG), sondern durch die Selbstverwaltung getroffen (G-BA, 2009b; IQWiG, 2008a; Rieser, 2009).

4.4.3 Zusammenfassung

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten können verschiedene Aspekte festgehalten werden:

Eine eindeutige Überlegenheit von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber kurzwirksamen Humaninsulinen im Hinblick auf Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes wie auch auf die Frequenz hypoglykämischer Episoden konnte für Patienten mit einem Typ-2 Diabetes mellitus bislang nicht gezeigt werden (Davey et al., 1997; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al. 2006). Langzeitdaten u.a. zu Morbidität und Mortalität liegen nicht vor (Davey et al., 1997; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006). Die Datenlage in Bezug auf weitere patientenrelevante Endpunkte (z.B. Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität, Compliance und Therapiezufriedenheit) ist wenig belastbar bzw. nicht vorhanden (IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006). Selbst die Power der Metaanalysen reicht im Grunde nicht aus, um z.B. Differenzen zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und entsprechenden Humaninsulinen, z.B. im Hinblick auf schwerwiegende Hypoglykämien, zu identifizieren (bei einer angenommenen Inzidenz von schwerwiegenden Hypoglykämien unter einem Humaninsulin von 1,4 Episoden pro 100 Patientenjahre wäre für den statistisch signifikante Nachweis einer mindestens 50% Risikoreduktion mit einer Power von $1-\beta = 80\%$ und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$, ein Patientenkollektiv von >3.665 Patienten pro Gruppe vonnöten, was jedoch in keiner der betrachteten Metaanalysen erreicht wird) (CDC, 2007; Schumacher & Schulgen, 2007). Letztendlich sind konfirmatorische Studien, die patientenrelevante Endpunkte in einem „pragmatischen Design“ untersuchen, notwendig, da auch eine Metaanalyse in der Regel nur explorativ sein kann (ICH E9; CPMP/EWP/2330/99; Lomp & Leverkus, 2008).

Aufgrund des gegebenen pharmakokinetischen und -dynamischen Profils der kurzwirksamen Insulinanaloga kann ein Vorteil für die Analoga gegenüber entsprechenden Humaninsulinen in der Behandlung des T2DM auf sogenannte „harte Endpunkte“ wie Morbidität und Mortalität nicht per se abgeleitet, aber im Umkehrschluss auch nicht verneint werden. Die kurzwirksamen Insuline weisen zwar unterschiedliche Profile auf, aus denen sich theoretische Vorteile ableiten

lassen. Doch spielen in der Versorgungsrealität auch noch weitere Faktoren mit eine Rolle, die einen Therapieerfolg beeinflussen können (Art und Menge der Nahrung und Bewegung, Begleittherapie, ggf. genetische Ausstattung oder ein an aktuelle Blutzuckerwerte adaptierter Spritz-Ess-Abstand) (Freedman & Hylek, 2009; Gaede et al., 2008; Heinemann, 1995; Kotsanos et al., 1997; Matthaai et al., 2008; SVR, 2005). Diese und weitere Aspekte sind allerdings bislang nicht in ausreichendem Maße in qualitativ hochwertigen klinischen Studien untersucht worden (AkdÄ, 2009).

Ein potentieller Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga, der aus dem pharmakokinetischen und -dynamischen Profil abgeleitet werden kann, liegt im schnelleren Anfluten sowie der kürzeren Wirkdauer. Relevant wird dies vor allem, wenn für die Humaninsuline ein Spritz-Ess-Abstand vonnöten wäre, für die Analoga jedoch nicht. Da diese zentrale Frage bislang allerdings nicht ausreichend und angemessen untersucht wurde, kann auch keine verlässliche Aussage im Hinblick auf sich hieraus potentiell ergebende Vorteile in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte „Lebensqualität“ und „Therapiezufriedenheit“ gezogen werden. Doch selbst wenn diese Fragen beantwortet wären, würden noch weitere Fragen zu Subgruppen (v.a. Kinder und ältere bzw. Personen mit unregelmäßiger Nahrungszufuhr) und vor allem zur Gewichtung von solchen Endpunkten gegenüber anderen Endpunkten bzw. zu anderen zu treffenden Entscheidungen durch den G-BA folgen. Oder anders ausgedrückt: „Kann eine höhere Therapieflexibilität und Anwenderfreundlichkeit Mehrkosten bedingen, die von der Solidargemeinschaft zu tragen sind? Wenn ja, in welchem Umfang? Welche Eigenleistung bzw. Eigenverantwortung kann dem Patienten überlassen werden? Welcher Stellenwert wird dem technologischen Fortschritt eingeräumt?“. Fragen, die bislang in Deutschland in der Form noch nicht diskutiert wurden, die in den letzten Jahren jedoch zunehmend gestellt werden (u.a. BÄK, 2007, 2008a; Fuchs et al., 2009).

5 Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga anhand von Leitlinien

5	Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga anhand von Leitlinien.....	151
5.1	LEITLINIEN.....	152
5.1.1	Definition	156
5.1.2	Ziele und Aufgaben.....	158
5.1.3	Leitlinienentwicklung und -implementierung	159
5.2	QUALITÄTSMBEWERTUNG VON LEITLINIEN	160
5.2.1	Leitlinien-Clearingbericht Diabetes mellitus Typ-2.....	162
5.2.2	„Critical appraisal“ von Leitlinien	162
5.3	NUTZENBEWERTUNG VON KURZWIRKSAMEN INSULINEN AUF DER BASIS VON LEITLINIEN ...	165
5.3.1	Forschungsfrage	166
5.3.2	Methodik	166
5.3.2.1	Einschlusskriterien	166
5.3.2.2	Ausschlusskriterien.....	167
5.3.2.3	Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien.....	167
5.3.3	Qualitätsbewertung.....	168
5.3.3.1	Bewertung der methodischen Qualität und der inhaltlichen Empfehlungen von Leitlinien.....	168
5.3.3.2	Bewertung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Primärliteratur	169
5.3.4	Evidenzrecherche	170
5.3.5	Selektion der aufgefundenen Evidenz	171
5.3.6	Ergebnisse.....	172
5.3.7	Diskussion	182

5.1 Leitlinien

Das stark zunehmende Verständnis von medizinischen und naturwissenschaftlichen Vorgängen und Prozessen führt zu einer größeren Komplexität, die es „vor Ort“ praktizierenden Heilberufen unmöglich macht, kontinuierlich und für jeden individuellen Fall eine umfassende Literaturrecherche zu unternehmen, diese zu bewerten und hieraus Handlungsanweisungen für die Praxis zu generieren (Antes, 2004; BÄK/KBV, 1997).

In den letzten Jahren haben Leitlinien zunehmend eine Schlüsselstellung in der Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis eingenommen (Ollenschläger et al., 2005). Sie stellen aufbereitetes Wissen zur Verfügung, unterstützen Entscheidungsprozesse und sollen auf diese Weise Versorgungsprozesse verbessern, Risiken minimieren und die Effizienz, sowie die gesundheitlichen Outcomes steigern bzw. verbessern (Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenzufriedenheit). Sie stellen explizit keine „Kostenminimierungsstrategie“ dar (Hess, 2004; Praetorius, 2005; SVR, 2001, 2003). Als wesentlicher Bestandteil von Qualitätssicherungsprogrammen helfen sie zudem, Versorgungsstrukturen und Behandlungsprozesse zu untersuchen und bei Bedarf gegenzusteuern, Über-, Unter- und Fehlversorgung zu minimieren, sowie die Patientensicherheit zu fördern (BÄK/KBV, 1997; Europarat, 2001; Gerlach et al., 1998; SVR, 2003).

Nachdem Leitlinien zunächst vor allem im angloamerikanischen Raum in der Medizin zum Einsatz kamen, wurden sie in Deutschland seit etwa Mitte der 90er Jahre zunehmend wahrgenommen. Auch wenn Leitlinien bereits seit mehr als 90 Jahren in Deutschland diskutiert und 1924 durch den Reichsgesundheitsrat erste Leitsätze für eine sparsame und doch sachgemäße Behandlungsweise der Kranken durch die Ärzte verabschiedet wurden (Tabelle 1), hat die Entwicklung in Deutschland erst mit den Gutachten des SVR stark zugenommen und den Weg in die Fläche gefunden (Gerlach et al., 1998; Ollenschläger et al., 2005; Rudolf & Eich, 1999). In den letzten Jahren hat die Anzahl verfügbarer Leitlinien (sowohl national wie auch international) stark zugenommen, so dass an manchen Stellen sogar von einem „zu viel“ gesprochen wird (a-t, 2000). Da zeitgleich auch die Qualität zwischen einzelnen Leitlinien zum

Teil erheblich variieren kann, schien bzw. scheint es, als ob Leitlinien zum Teil mehr Unsicherheit als Sicherheit stiften (Grimshaw & Russel, 1993; Praetorius, 2005; Shaneyfelt et al., 1999).

- ... der Arzt muss durch eine wirtschaftlich zweckmäßige, möglichst einfache Behandlungsweise mit allen Kräften dazu beitragen, die hohe Belastung der Kranken mit Geldausgaben zu vermindern
- ... unter gleichwertigen Arzneimitteln stets das billigere verordnen... Letzten Endes ist aber stets das wirksamste Heilmittel auch das billigste
- ... das neuste Arzneimittel nur dann verwenden, wenn sein Wert durch systematische Untersuchungen erwiesen oder wahrscheinlich gemacht worden ist

Tabelle 1 Leitsätze des Reichsgesundheitsrates für eine sparsame und doch sachgemäße Behandlungsweise der Kranken durch Ärzte (Auswahl) (nach Kraus F; Dtsch Med Wochenschr 1924; 50: 391-393 (in: Ollenschläger et al., 2005))

Als ein Lösungsansatz für dieses Quantitäts- bzw. Qualitätsproblem wurde die Entwicklung evidenzbasierter, multidisziplinärer und formal konsentierter Leitlinien empfohlen („S3-Leitlinien“ nach der Klassifikation der AWMF) (Tabelle 2). Aufgrund des erheblichen Aufwands der Entwicklung derartiger Leitlinien werden hierbei die verstärkte Zusammenarbeit der Fachgesellschaften untereinander und mit anderen Akteuren bzw. Organisationen des Gesundheitswesens (z. B. den Gremien der Selbstverwaltung, Berufs- und Betroffenenorganisationen) sowie die Beschränkung auf wenige, aber prioritäre Versorgungsprobleme als notwendig erachtet (SVR, 2001). Auf nationaler Ebene wurde von der BÄK im Jahr 2002 das Nationale Programm für Versorgungsleitlinien (NVL) initiiert (Ollenschläger et al., 2006; Ollenschläger & Kopp, 2007; Weinbrenner et al., 2007). Das NVL-Programm versteht sich als inhaltliche Grundlage jeglicher Programme zur strukturierten medizinischen Versorgung – unter anderem auch der „Strukturierten Behandlungsprogramme bei chronischen Krankheiten“ nach § 137f SGB V – die auf evidenzbasierten Leitlinien aufbauen (Ollenschläger & Weinbrenner, 2008).

Entwicklungsstufe ¹	Bezeichnung	Definition
S1	Expertengruppe	Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.
S2	Formale Evidenzrecherche oder formale Konsensusfindung	Leitlinien werden aus formal bewerteten (evidence level) Aussagen der wissenschaftlichen Literatur entwickelt oder in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und verabschiedet.
S3	Leitlinien mit allen Elementen <u>systematischer</u> Entwicklung („Evidenzbasierte“ Leitlinie)	Leitlinienentwicklung der 2. Stufe wird um folgende 5 Komponenten erweitert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Logik ▪ Konsensus ▪ Evidence based Medicine ▪ Entscheidungsanalyse ▪ Outcome-Analyse.

Tabelle 2 Leitlinien-Klassifizierung der AWMF (AWMF, 2004)

Die NVL zielen auf eine breite Zielgruppe ab, sollen mit diesen interagieren und Lösungen anbieten für Nahtstellen zwischen verschiedenen Sektoren und den beteiligten Disziplinen und Gesundheitsberufen (Weinbrenner et al., 2007). Als erste nationale Versorgungsleitlinie wurde im Jahr 2002 die Versorgungsleitlinie T2DM vorgestellt. Beteiligt waren an diesem Konsens die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), die Fachkommission Diabetes Sachsen (FDS), die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Inhaltliche Grundlage waren die bereits publizierten bzw. in Vorbereitung befindlichen Leitlinien der beteiligten Organisationen (NVL, 2002; Ollenschläger, 2002). Die Gültigkeit der ersten Version der NVL T2DM ist im Jahr 2004 abgelaufen, so dass eine Überarbeitung notwendig geworden ist. Aufgrund der Komplexität des Diabetes mellitus wurde beschlossen, die Überarbeitung themenorientiert durchzuführen. Die Publikation der 2. Auflage

¹ Im Juli 2009 waren 540 (75%) S1-, 116 (16,1%) S2- und 64 (8,9%) S3-Leitlinien als „publiziert“ bei der AWMF geführt (www.awmf.de)

der NVL T2DM erfolgt somit nicht als „Gesamtwerk“ sondern in Modulen. Bisher erschienen sind Module zu Fuß- und Netzhautkomplikationen (NVL, 2009).

Der SVR hat mit seinen Gutachten aber nicht nur dazu beigetragen, dass die AWMF die Sammlung, Entwicklung und Koordination rund um das Thema Leitlinien übernimmt oder das NVL-Programm ins Leben gerufen wurde, sondern auch, dass die evidenzbasierte Leitlinie den Weg in das SGB V gefunden hat. Mit dem *Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleiches in der gesetzlichen Krankenversicherung* (BMG, 2001) wurde zur Verbesserung der Versorgungssituation chronisch Kranker die Grundlage für die so genannten "strukturierten Behandlungsprogramme" (DMP) im SGB V gelegt (§§ 137 f und g SGB V). Die strukturierten Behandlungsprogramme sollen bekannte Versorgungsdefizite abbauen und eine sicherere, transparentere und qualitativ bessere Versorgung gewährleisten, indem u.a. die leitliniengestützte Behandlung und die koordinierte sektorenübergreifende Versorgung optimiert wird. Als erste Indikationen wurden dem BMG vom Koordinierungsausschuss u.a. Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2 empfohlen. Seit dem 01.07.2002 existieren die rechtlichen Grundlagen dafür, dass gesetzliche Krankenversicherungen strukturierte Behandlungsprogramme anbieten und eingeschriebene Versicherte entsprechend der Festlegungen in der Verordnung des BMG und den Rahmenvorgaben des G-BA auf der Grundlage von evidenzbasierten Leitlinien behandelt werden können (Pfannkuche, 2007).

Bereits vor der „rechtlichen Aufwertung“ von Leitlinien in Form der expliziten Nennung in einem Gesetzestext haben Leitlinien (oder eher „Therapieempfehlungen“) in Gestalt der Arzneimittel-Richtlinien Eingang in die ärztliche Praxis gefunden. Unter Punkt 14 hieß es dort, dass bei der Verordnung eines Arzneimittels insbesondere „*die von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft erstellten und in "Arzneiverordnung in der Praxis" veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen*“ sind (G-BA, 2008).

In der Vergangenheit wurde immer wieder die rechtliche Bewertung von Leitlinien in der Medizin, vor allem vor dem Hintergrund des Haftungsrechts und der Frage, in wie weit Leitlinien den medizinischen Standard darstellen bzw. bedingen, diskutiert (Hart, 1998). Nach Hart sind Leitlinien im Sinne eines „Entscheidungskorridors“ zu verstehen. Sie haben weder

haftungsbegründende Wirkung bei Abweichungen, noch haftungsbefreiende Wirkung bei Befolgung. Die juristische „Verwertbarkeit“ von Leitlinien ist stark abhängig von ihrer Qualität, d. h. von der Erfüllung der Kriterien Evidenzbasierung, praktische Anwendbarkeit, Flexibilität, Klarheit, Multidisziplinarität, planmäßige Revision und Dokumentation, sowie von ihrer Anwendbarkeit auf den zur Verhandlung stehenden Einzelfall. Neue diagnostische und therapeutische Methoden, die in vorliegenden Leitlinien keine Erwähnung finden, sind nicht a priori überflüssig oder gar falsch. Sobald eine Leitlinie allerdings den Standard darstellt, wird sie haftungsrechtlich verbindlich (Hart, 1998; SVR, 2003). Eine Leitlinie als Ganzes kann allerdings nicht rechtsverbindlich gemacht werden. Möglich ist dies nur für Kernteile von Leitlinien (Hess, 2006).

Weitere Gedanken (u.a. zu einer Leitlinienorientierten Vergütung, zur Entwicklung von interprofessionellen Leitlinien, zum Einsatz im Disease- und Case-Management, zur Generierung von Qualitätsindikatoren, zur Förderung von krankheitsübergreifenden Leitlinien (Stichwort Multimorbidität wie z.B. das metabolische Syndrom, etc.)), zur Nutzung und zukünftigen Entwicklung von Leitlinien, finden sich in den Gutachten des Sachverständigenrates (SVR, 1995; 1997; 2001; 2003; 2005; 2007) sowie bei Ollenschläger (Ollenschläger e al., 2005). Die rechtliche Seite von Leitlinien wird in der März-Ausgabe der Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZaeFQ) des Jahres 2004 ausführlich beleuchtet (ZaeFQ 2004; 98 (3): 173-242).

5.1.1 Definition

Nach der AWMF und in Anlehnung an die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (ehemals: Agency for Healthcare Policy and Research – AHCPR) sind Leitlinien *Systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über zweckdienliche Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen klinischen Umständen zu unterstützen (IOM, 1992). Sie geben den Stand des Wissens wieder und müssen periodisch überarbeitet werden. Wo keine Ergebnisse von kontrollierten klinischen Studien vorliegen, wird der subjektive Einfluss*

der Experten durch Techniken wie „Konsensus-Konferenz“, „Delphi-Konferenz“ oder „Nominaler Gruppenprozess“ minimiert. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden (AHCPR, 1995; AMWF, 2004).

Die Bundesärztekammer (BÄK) in Kooperation mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) definiert Leitlinien als *Systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar. Sie sind wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen (...) bzw. Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Leitlinien werden regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft und ggf. fortgeschrieben* (BÄK/KBV, 1997).

Evidenzbasierte Leitlinien werden definiert als Leitlinien, *die auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz erstellt wurden. Sie sind das Resultat einer systematischen Zusammenstellung und Aufarbeitung der Literatur und werden regelmäßig aktualisiert oder enthalten einen Hinweis auf ihre Geltungsdauer* (Ollenschläger, 2004).

Von dem Begriff „Leitlinie“ abzugrenzen, sind die beiden Begriffe „Empfehlungen“ und „Richtlinie“. Empfehlungen haben den geringsten Verbindlichkeitsgrad, und Abweichungen sind immer möglich. Leitlinien dagegen sollten immer befolgt werden, wobei Abweichungen in begründeten Einzelfällen möglich sind, da sie lediglich Orientierungshilfen im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren darstellen. Den höchsten Verbindlichkeitsgrad erzielen Richtlinien (wie z.B. die Arzneimittel-Richtlinie des G-BA). Sie können unbedingt zu befolgen sein. Abweichungen sind nur innerhalb der definierten Grenzen zulässig. Sie werden von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht. Sie sind für den Rechtsraum der Institution verbindlich, und Nichtbeachtung kann Sanktionen nach sich ziehen (BÄK/KBV, 1997; Hart, 1998). Im Sprachgebrauch der USA werden in der Regel

sowohl Richtlinien als auch Leitlinien als „guidelines“ bezeichnet und nicht hinsichtlich der Verbindlichkeit differenziert. Im europäischen Sprachraum, insbesondere in der Amtssprache der EU, gilt: „guideline“ als „Leitlinie“ und „directive“ entspricht der „Richtlinie“ (AWMF, 2004). Leitlinien selbst können noch einmal unterteilt werden in regionale (die durch die Anwender selbst entwickelt werden), fachgruppenspezifische nationale (z.B. die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft), fachübergreifende nationale (z.B. die NVL Diabetes mellitus), internationale (z.B. die Leitlinie der International Diabetes Federation) und institutionelle Leitlinien (u.a. Behandlungspfade in einem Krankenhaus) (Kunz et al., 2007; Ollenschläger et al., 2005; SVR, 2007).

5.1.2 Ziele und Aufgaben

Ziel von Leitlinien ist es, Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationalere Basis zu stellen und die Stellung des Patienten als Partner im Entscheidungsprozess zu stärken. Sie haben dabei konkret die Aufgabe:

- wissenschaftliche Evidenz und Praxiserfahrung zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen,
- unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten,
- gegensätzliche Standpunkte zu klären,
- unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren (unter Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten wie Morbidität, Mortalität, Patientenzufriedenheit und Lebensqualität),
- unter Berücksichtigung der vorhandenen Ressourcen gute klinische Praxis zu fördern und die Öffentlichkeit darüber zu informieren (Weinbrenner et al., 2007).

Evidenzbasierte Leitlinien lassen sich als flexible und vielseitige Steuerungsinstrumente in den Versorgungsstrukturen des Gesundheitswesens sehen. Sie sollen Versorgungsprozesse durch strukturierte (und evidenzbasierte) Empfehlungen verbessern und die Effizienz steigern, indem sie die in der medizinischen Routineversorgung auftretenden Abweichungen vom idealen

Nutzenkorridor minimieren und das Qualitätsniveau in der Summe anheben (Adler, 2006; Gerlach et al., 1998; Greenhalgh, 2003; Ollenschläger, 2004; SVR, 2001, 2003, 2005, 2007).

5.1.3 Leitlinienentwicklung und –implementierung

Wie bereits erwähnt, variiert die Qualität der existierenden Leitlinien zum Teil sehr deutlich voneinander, und Empfehlungen sind häufig nicht eindeutig oder widersprüchlich (Burgers et al. 2002; Grimshaw & Russel, 1993; Kunz et al., 2007; Shaneyfelt, 1999; Shiffman et al., 2003). Bei der Mehrzahl der bislang publizierten Leitlinien handelt es sich um „Experten-Leitlinien“ oder „Konsensus-Leitlinien“. Diese Formen der Leitlinienentwicklung gelten aus methodischer Sicht allerdings als überholt, da sie nicht ausreichen, um sich bei der Aufarbeitung und Interpretation der verfügbaren Informationen und bei der Formulierung der Empfehlungen ausreichend gegen Einflüsse des Zufalls sowie gegen systematische Fehler (*bias*) und Störvariablen (*confounding*) zu schützen. International hat sich daher in den letzten Jahren die evidenzbasierte Strategie der Leitlinienentwicklung etabliert, die darauf abzielt, klinische Erfahrungen, medizinisches Wissen und (Vor-) Urteile anhand der bestvorliegenden Evidenz systematisch und nachvollziehbar zu überprüfen und hieraus Empfehlungen für die Praxis abzuleiten (Koop et al., 2005; Kunz et al., 2007; Shaneyfelt et al., 1999; SVR, 2001; 2007)². Die Leitlinienentwicklung ähnelt in einigen Punkten der Entwicklung eines systematischen Reviews oder HTA-Berichtes. Im Gegensatz zu diesen geben Leitlinien allerdings nicht nur den aktuellen Wissensstand wieder, sondern werten die einzelnen Ergebnisse und leiten hieraus explizit Handlungsempfehlungen ab. Leitlinien können als Synthese von Wissen aus einer systematischen Übersichtsarbeit(en), ökonomischen Studie(n) sowie Entscheidungsanalyse(n) verstanden werden, wobei die einzelnen Anteile differieren können (Cook et al., 1997b; Kopp et al., 2005).

Auch wenn der günstige Einfluss von Leitlinien auf die Prozess- und Ergebnisqualität weitestgehend als belegt gilt (Grimshaw & Russel, 1993; Grimshaw et al., 1995; 2004), existieren immer noch Unterschiede hinsichtlich der „efficacy“ und der „effectiveness“, da die Wirksamkeit

² *The more rigorous the review methods used and the higher the quality of the primary research that is synthesized, the more evidence-based the practice guideline is likely to be* (Cook et al., 1997b).

von Leitlinien von zahlreichen Faktoren abhängt (Cabana et al., 1999; Gerlach et al., 1998; Hoppe, 2003; Kirkman et al., 2002; Merten, 2006; Ollenschläger et al., 2005; Renders et al., 2000; SVR, 2001).

Werden diese Strategien im Vorfeld nicht ausreichend berücksichtigt bzw. nicht explizit umgesetzt, kann es passieren, dass eine noch so qualitativ gute Leitlinie keinen entsprechenden Bekanntheits- und Anwendungsgrad erreicht (Cabana et al., 1999; SVR, 2001). Als Beispiel hierfür seien verschiedene Arbeiten aus dem Bereich der Diabetologie genannt, die zeigen konnten, dass die Umsetzung von Leitlinienempfehlungen eher als „suboptimal“ zu bezeichnen ist. So konnte eine Arbeit von Kirkman et al. verdeutlichen, dass lediglich 78% der Diabetiker bei jedem Arzttermin auch eine Blutdruckmessung erhielten. Die jährlich empfohlene Augenuntersuchung wurde lediglich bei 32% durchgeführt. Noch niedriger lagen die Werte bei der jährlich durchzuführenden Fußuntersuchung (15%) (Kirkman et al., 2002). Eine Arbeit von Beckles et al. aus dem Jahr 1998 ergab, dass, obwohl von Seiten der American Diabetes Association (ADA) bereits seit einiger Zeit Leitlinien herausgegeben wurden, die Anwendung dieser (gemessen anhand von 5 Parametern) unter 2% lag (Beckles et al., 1998).

5.2 Qualitätsbewertung von Leitlinien

Die unterschiedliche Qualität von Leitlinien (Burgers et al., 2002; Grimshaw & Russel, 1993; Kunz et al., 2007; Shaneyfelt, 1999; Shiffman et al., 2003) führte in Deutschland unter anderem zu der Entwicklung einer „Methodik für die Entwicklung und Implementierung ärztlicher Leitlinien“ (AWMF/ÄZQ, 2001). Im Jahr 1997 wurden von der BÄK und der KBV die „Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung“ herausgegeben (BÄK/KBV, 1997). Auf dieser Grundlage wurde 1998 die Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ (ÄZQ, 1998, 2000) durch das ÄZQ veröffentlicht, welche im Jahr 2005 vom „Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung“ (DELBI) abgelöst wurde (Kopp et al., 2005).

International wurden verschiedene Anstrengungen unternommen, sowohl prospektiv die Berichtsqualität zu verbessern, als auch retrospektiv die kritische Bewertung zu strukturieren und

zu erleichtern. So wurde im Jahr 2001 eine Empfehlung des Europarates zur Entwicklung einer Methode für die Ausarbeitung von Leitlinien, mit dem Ziel, die Qualität von Leitlinien zu verbessern, ihre Implementierung zu fördern und die Anwendung zu stärken, herausgegeben (Europarat, 2001). Im angloamerikanischen Raum verfolgt dieses Ziel das 2003 veröffentlichte COGS-Statement (Conference of Guideline Standardisation) (Shiffman et al., 2003).

Zur Lösung der Qualitätsproblematik sind in vielen Ländern Qualitätssicherungsprogramme für die Leitlinienentwicklung etabliert worden. Diese „Clearing“ Stellen verfolgen das Ziel, dem Nutzer von Leitlinien den Zugang zu erleichtern, Transparenz bezüglich der Qualität herzustellen, eine Orientierung hinsichtlich der Leitlinienqualität zu geben, die Wissenschaftlichkeit und Wirtschaftlichkeit von Leitlinien zu fördern und Empfehlungen abzugeben, für welchen Versorgungsbereich die Entwicklung oder Fortschreibung von Leitlinien notwendig erscheint. Es kann zwischen drei verschiedenen Verfahren unterschieden werden (BÄK/KBV, 1999; Kunz et al., 2007; Tabelle 3). In Deutschland waren die Leitlinien Clearingstelle der AWMF und das Deutsche Leitlinien Clearingverfahren der Selbstverwaltungskörperschaften bis zum Jahr 2003 bei der ÄZQ angesiedelt (AWMF / ÄZQ , 2001 ; BÄK / KBV , 1999). Mit Inkrafttreten des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) im Jahr 2004 wurde die Aufgabe des Leitlinien-Clearings dem IQWiG zugeordnet.

Verfahren	Beispiel	Quelle
Register ohne Darlegung bestimmter Qualitätskriterien	• International Guideline Library (G-I-N)	www.g-i-n.net
Register selbstbewerteter Leitlinien	• AWMF-Leitlinien Datenbank • US Guideline Clearinghouse	www.awmf-online.de www.guideline.gov
Register fremdbewerteter Leitlinien (peer-review)	Deutsches Leitlinien Clearingverfahren	www.leitlinien.de

Tabelle 3 Verfahren des Leitlinien-Clearings (nach Kunz et a., 2007)

5.2.1 Leitlinien-Clearingbericht Diabetes mellitus Typ-2

Ein Indikationsgebiet, mit dem sich das Deutsche Leitlinien-Clearingverfahren beschäftigte, waren die nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie des T2DM. Eingeschlossene Leitlinien wurden formal und inhaltlich nach den Methoden der EbM bewertet. Für die einzelnen Leitlinien wurde die Qualität explizit dargelegt. Aus den Ergebnissen wurden abschließend Empfehlungen für eine nationale evidenzbasierte Leitlinie T2DM abgeleitet. Insgesamt konnten für den Untersuchungszeitraum von 1990 bis 2000 193 deutsch- und englischsprachige Zitate und Abstracts zum Thema gefunden werden. In die Untersuchung eingeschlossen wurden 17 Leitlinien. Die methodische Qualität und auch die inhaltlich erfassten Faktoren schwankten deutlich untereinander (Gericke et al., 2001; Thole et al., 2002).

5.2.2 „Critical appraisal“ von Leitlinien

Wie im Grunde für alle publizierten Artikel gilt auch für Leitlinien, dass sie vor ihrer Nutzung eines „critical appraisal“ bedürfen, da viele Leitlinien hinter den bekannten Qualitätskriterien zurückbleiben (u.a. Burgers et al., 2002). Qualitätsdefizite betreffen vor allem Angaben zu:

- Autorenschaft und Unabhängigkeit der Entwickler (Conflict of Interests),
- Recherchestrategien, Auswahlkriterien, Dokumentation der Recherche,
- Konsens- und Graduierungsverfahren für Empfehlungen,
- Adressaten und
- Auswirkungen auf Nutzen und Kosten unter Berücksichtigung des Risikos (AGREE, 2003; Cluzeau et al., 1999; Shaneyfelt et al., 1999; Shiffman et al., 2003; Raine et al., 2005).

Aufgrund der positiven Korrelation zwischen Qualität der Entwicklung und Qualität der Anwendbarkeit und Angemessenheit wird vorgeschlagen, im Rahmen eines „critical appraisals“ zumindest die methodische Qualität der Leitlinien zu überprüfen (Kopp et al., 2005). Um dies zu ermöglichen, sind, wie bereits beschrieben, verschiedene Aktivitäten international und national unternommen worden. Im Bereich der Leitlinienbewertung wurde mit Unterstützung der Europäischen Kommission die Entwicklung eines europäischen Instruments zur

Qualitätsbewertung von Leitlinien gefördert. Hieraus entstand im Jahr 2001 das AGREE-Statement (Cluzeau et al., 1999; AGREE, 2001; 2003). Es ermöglicht eine Beurteilung der prospektiven Validität einer Leitlinie, bewertet aber nicht die Auswirkungen auf den Gesundheitszustand eines Patienten oder die Auswirkungen auf Systemebene. Das AGREE-Statement kann sowohl auf interinstitutionelle, regionale, nationale oder internationale Leitlinien angewandt werden (AGREE, 2001). Es gilt mittlerweile als valides und reliables Bewertungsinstrument (Kopp et al., 2005).

Die deutsche Fassung, das DELBI-Instrument (Abbildung 1), besteht insgesamt aus 7 Domänen, die ihrerseits in 29 Fragen unterteilt sind. Die ersten 6 Domänen formulieren Anforderungen entsprechend des AGREE-Statements. Ergänzend wurden die einzelnen Kriterien konkretisiert, um die Anwendung zu erleichtern. Eine zusätzliche 7. Domäne befasst sich mit der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem und berücksichtigt verschiedene spezifische Aspekte. Das Bewertungsinstrument kann von einem weiten Personenkreis (u.a. Ärzte, Wissenschaftler, weitere Gesundheitsberufe, Gesundheitspolitiker, Kostenträger, etc.) angewendet werden und erlaubt die Beurteilung von Leitlinien aus allen klinischen Bereichen und Versorgungsebenen (Kopp et al., 2005).

Ein Aspekt von Leitlinien, der bislang nicht systematisch untersucht wurde, für die Versorgung von Patienten jedoch eine hohe Relevanz besitzt, ist die Generalisierbarkeit der Empfehlungen. Geht aus Leitlinienempfehlungen nicht implizit oder explizit die Zielgruppe hervor, besteht die Gefahr, dass für eine spezifische Fragestellung Belege herangezogen werden, die von zweifelhafter Relevanz sind, da diese an anderen Patientengruppen oder in anderen Settings untersucht wurden. Es besteht nach Evans die Gefahr einer „evidence biased medicine“, also einer durch Belege verzerrten Medizin, da, wie bereits erwähnt, eine Empfehlung aus verschiedenen Perspektiven unterschiedlich gewertet werden kann (Evans, 1995; Greenhalgh, 2003; IQWiG, 2008a).

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung Juni 2005 – Kurzversion – (www.delbi.de)					
Titel					
Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck					
1	Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben	1	2	3	4
2	Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen/Probleme sind differenziert beschrieben				
3	Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben				
Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen					
4	Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein	1	2	3	4
5	Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt				
6	Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert				
7	Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet				
Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung					
8	Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	1	2	3	4
9	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben				
10	Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben				
11	Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt				
12	Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt				
13	Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden				
14	Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben				
Domäne 4: Klarheit und Gestaltung					
15	Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig	1	2	3	4
16	Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt				
17	Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren				
18	Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen				
Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit					
19	Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert	1	2	3	4
20	Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt				
21	Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und/oder die Überprüfungskriterien				
Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit					
22	Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig	1	2	3	4
23	Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert				
Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem					
24	Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor	1	2	3	4
25	Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzureichend, überflüssig oder obsolet erscheinen				
26	Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist				
27	Es ist eine Strategie/ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt				
28	Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben				
29	Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt				
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu		Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu			

Abbildung 1 DELBI – Kurzversion – Fassung Juni 2005 (www.delbi.de)

5.3 Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinen auf der Basis von Leitlinien

Leitlinienempfehlungen können nicht nur untereinander abweichen, sondern auch gegenüber externen Quellen. Im Hinblick auf die Arzneimittelgruppe der kurzwirksamen Insuline kann beispielsweise festgehalten werden, dass verschiedene Metaanalysen auf den ersten Blick zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, wie Empfehlungen z.B. aus der Leitlinie der IDF (Davey et al., 1997; IDF, 2005; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al. 2006). Während in den drei Metaanalysen für Typ-2-Diabetiker kein signifikanter bzw. relevanter Vorteil für Insulinanaloga im Hinblick auf die Stoffwechselkontrolle, gemessen am HbA_{1c}-Wert oder in Bezug auf die Anzahl an Hypoglykämien, ermittelt werden konnte, wird der bevorzugte Einsatz der Insulinanaloga unter anderem in der Leitlinie der IDF in bestimmten Konstellationen empfohlen. Aus dieser Beobachtung resultieren verschiedene Fragen, die nachfolgend näher untersucht werden sollen (Abbildung 2).

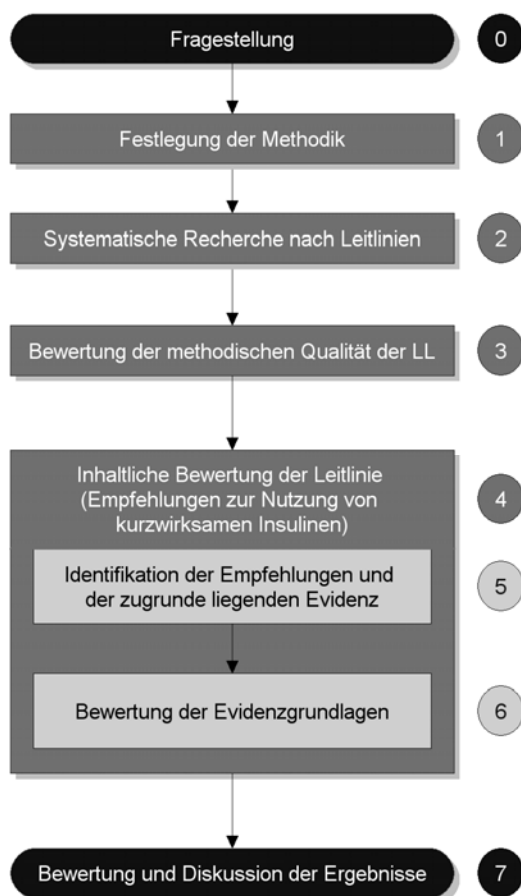


Abbildung 2 Ablaufschemata der Untersuchung

5.3.1 Forschungsfrage

Die Forschungsfrage ergibt sich aus dem Thema der Arbeit unter Berücksichtigung der zuvor dargestellten Ausführungen. Konkret soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern und in welchem Umfang Unterschiede in der den Leitlinien Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz hinsichtlich der Anwendung von kurzwirksamen Humaninsulin bzw. Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern existieren. Als sekundäre Frage soll untersucht werden, ob Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Empfehlungen auf der einen und Qualitätsfaktoren auf der anderen Seite existieren.

5.3.2 Methodik

Die systematische Leitlinienrecherche inklusive der verwendeten Recherchestrategie, Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Vorgehen zur methodischen und inhaltlichen Bewertung der Leitlinien wurden vorab geplant und festgelegt. Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Leitlinie in die vorliegende Untersuchung waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

Primärstudien wurden nicht explizit in die Untersuchung mit einbezogen, da die Qualität der Leitlinien und vor allem die resultierenden Empfehlungen und deren Evidenzbasierung betrachtet werden sollten. Primärstudien wurden zusätzlich untersucht, wenn diese die Grundlage der Empfehlungen zur Nutzung von kurzwirksamen Insulinen zur Behandlung von Patienten mit einem T2DM darstellten.

5.3.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden überregionale, nationale und internationale Leitlinien, in denen neben Empfehlungen zur Anwendung von kurzwirksamen Humaninsulin auch Empfehlungen hinsichtlich der Nutzung von kurzwirksamen Insulinanaloga (lispro, aspart und/oder glulisin) vorkamen bzw. diese mitdiskutiert wurden. Die Leitlinien mussten darüber hinaus für Patienten mit T2DM gelten. Die zu berücksichtigenden Leitlinien mussten im Zeitraum zwischen 1997 –

2007 erschienen sein und sollten Angaben zu zitierten Referenzen enthalten. Desweiteren musste die Evidenzbasierung der Empfehlungen³ nachvollziehbar sein.

5.3.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die keine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern hinsichtlich der Empfehlungen zu kurzwirksamen Insulinen zuließen, die sich nicht mit der medikamentösen antidiabetischen Therapie auseinandersetzten, die sich ausschließlich mit Gestationsdiabetes beschäftigten, die nicht primär auf den ambulanten Sektor ausgerichtet waren sowie deren Publikationssprache nicht Deutsch oder Englisch war. Ein weiterer Ausschlussgrund war die nicht freie Verfügbarkeit einer Volltext-Publikation⁴. Weiterhin nicht berücksichtigt wurden systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) und/oder Metaanalysen ohne Empfehlungen für die heilberufliche Praxis sowie Mehrfachpublikationen einer Leitlinie (hier wurde nur die aktuellste Version berücksichtigt).

5.3.2.3 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2
E2	Empfehlungen zur Nutzung von kurzwirksamen Humaninsulin und kurzwirksamen Insulinanaloge (lispro, aspart, glulisin)
E3	Veröffentlichungsdatum der Leitlinie zwischen 1997 und 2007
E4	Angaben zu zitierten Referenzen vorhanden
E5	Verknüpfung der Evidenz und der Empfehlungen
E6	Überregionaler, nationaler oder internationaler Charakter

Tabelle 4 **Einschlusskriterien der Leitlinien-Recherche**

³ Evidenzbasierung der Empfehlung bedeutet, dass den ausgesprochenen Empfehlungen aus der Publikation heraus eindeutig eine entsprechende Evidenz zugeordnet werden kann.

⁴ Als frei verfügbare Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang eine öffentlich zugängliche Langfassung einer Leitlinie, die via Internet (entweder direkt über PubMed oder indirekt z.B. über Google) für eine Bewertung zur Verfügung steht. Neben den frei zugänglichen Quellen wurden auch Bestände der Universitätsbibliothek Bremen berücksichtigt (Springer, Elsevier).

Ausschlusskriterien	
A1	Keine Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern
A2	Gültigkeit nicht für den ambulanten Sektor
A3	Publikationssprache nicht Deutsch oder Englisch
A4	kein(e) Abstrakt und/oder Volltext-Publikation (frei) verfügbar
A5	(systematischer) Review, Metaanalyse oder RCT ohne Empfehlungen oder anderweitige Publikation (keine Leitlinie)
A6	Explizit nur Gestationsdiabetes
A7	keine Empfehlungen zur medikamentösen antidiabetischen Medikation
A8	Mehrfachpublikation einer Leitlinie bzw. ältere Version einer Leitlinie, die zwischenzeitlich geupdatet wurde

Tabelle 5 Ausschlusskriterien der Leitlinien-Recherche

5.3.3 Qualitätsbewertung

5.3.3.1 Bewertung der methodischen Qualität und der inhaltlichen Empfehlungen von Leitlinien

Wie im AGREE-Statement (AGREE, 2001) und der DELBI-Checkliste (Kopp et al., 2005) empfohlen, wurden vor der jeweiligen Bewertung alle Informationen über den Entwicklungsprozess der Leitlinie identifiziert, die über eine Recherche in PubMed, den Internetseiten der Anbieter der Leitlinien sowie über Google (www.google.de) zugänglich waren. Die formale Leitlinienbewertung erfolgte in Analogie zu ähnlichen Verfahren (BÄK/KBV, 1999). Die „Beurteilungskriterien für Leitlinien der BÄK und KBV“ (BÄK/KBV, 1997) sowie das „Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ“ (AWMF/ÄZQ, 2001) wurden berücksichtigt. Die eigentliche Bewertung erfolgte anhand eines Fragenkataloges, der auf dem DELBI-Instrument (Kopp et al., 2005) basiert. Für Qualitätsvergleiche wurden, wie im AGREE-Statement vorgeschlagen, standardisierte Punktzahlen der einzelnen Domänen miteinander verglichen. Eine „Gesamtanzahl“ an Punkten wurde berechnet und ebenfalls berücksichtigt.

5.3.3.2 Bewertung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Primärliteratur

Da für die Bewertung der inhaltlichen Angemessenheit von Leitlinienempfehlungen derzeit kein empirisch abgesichertes oder konsentiertes Verfahren national oder international existiert, wurde die Bewertung in einem abgestuften Verfahren durchgeführt, welches sich an den Vorschlägen des IQWiG zur Bewertung von Leitlinien orientiert (IQWiG, 2008a). In einem ersten Schritt wurde die interne Validität der den Empfehlungen zugrunde liegenden Studien anhand des CONSORT-Statements bewertet (Moher et al., 2001a). In einem zweiten Schritt wurde die externe Validität untersucht, d.h. es wurde unter anderem überprüft, inwieweit:

- die den Empfehlungen zugrunde liegenden Studie mit dem in der Leitlinie genannten Kollektiv vergleichbar sind,
- die zugrunde liegende Recherche angemessen war,
- die Empfehlungen vergleichbar zu den Ergebnissen verschiedener Metaanalysen sind (Kapitel 4.3) und
- das Studienkollektiv bzw. Leitlinienkollektiv vergleichbar zur Versorgungssituation in der GEK ist (Kapitel 6).

In einem dritten Schritt wurde (falls vorhanden) die Verknüpfung der Evidenzstärke mit der Empfehlungsstärke analysiert. Als Orientierung diente hierbei die Klassifikation nach SIGN (Tabelle 6).

Stufe	Evidenz-Typ
A	Mindestens eine Metaanalyse, ein systematischer Review oder RCT der Evidenzstärke 1++, die direkt auf die Zielpopulation anwendbar sind; <i>oder</i> ein systematischer Review oder RCT bzw. eine Ansammlung von Evidenz, die hauptsächlich aus Studien der Evidenzstärke 1+ besteht, direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist und deren Ergebnisse insgesamt konsistent sind
B	Eine Evidenzbasis, die aus Studien der Evidenzstärke 2++ besteht, direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist und deren Ergebnisse insgesamt konsistent sind <i>oder</i> extrapolierte Evidenz aus Studien der Evidenzstärke 1++ oder 1+
C	Eine Evidenzbasis, die aus Studien der Evidenzstärke 2+ besteht, direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist und deren Ergebnisse insgesamt konsistent sind; <i>oder</i> extrapolierte Evidenz aus Studien der Evidenzstärke 2++
D	Evidenzstärke 3 oder 4; <i>oder</i> extrapolierte Evidenz aus Studien der Evidenzstärke 2+

Tabelle 6 Einstufung der Leitlinien in Empfehlungsklassen nach SIGN (Harbour & Miller, 2001)

5.3.4 Evidenzrecherche

Zurzeit existiert keine Datenbank bzw. Suchmaschine, die alle weltweit verfügbaren Leitlinien enthält oder mit deren Hilfe alle relevanten Datenbanken abgesucht werden können (Haase et al., 2007). Um dennoch einen größtmöglichen Überblick zu den verfügbaren Leitlinien zur Behandlung des T2DM zu gewinnen und einen potentiellen Selektions- und Publikations-Bias zu minimieren, wird die Suchstrategie auf verschiedene Datenbanken und weitgreifende Suchmaschinen ausgedehnt. Die Recherche erfolgte nach einer standardisierten Vorgehensweise und umfasste verschiedene Datenquellen (Kunz et al., 2007; Tabelle 7).

Die Datenbanken Cochrane Library, NHS Centre for Reviews and Dissemination und DAHTA wurden über die Homepage des DIMDI recherchiert. Als Suchwort diente die Kombination aus „Guideline*“ und „Diabetes mellitus“ in Verbindung mit dem booleschen Operator „and“. Die Recherche wurde in einem Schritt durchgeführt. Die Ergebnisse wurden getrennt nach Datenbank ausgewertet. Für die Recherche in der Datenbank PubMed wurde sowohl ein von der McMaster University entwickelter Suchfilter (<http://www.library.nhs.uk/oralhealth/Page.aspx?pagename=SEARCH&toggleCatID=1299>) als auch eine Adaption verwendet (Tabelle 8).

Datenbank-Art	Quelle
Bibliographische Datenbanken	PubMed, Cochrane Library, NHS Centre for Reviews and Dissemination, DAHTA
Fachspezifische Leitliniendatenbanken	Deutsche Diabetes Gesellschaft, American Diabetes Association, Canadian Diabetes Association, International Diabetes Federation
Fachübergreifende Leitliniendatenbanken	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Guidelines International Network, Scotisch Intercollegiate Guideline Network, National Health Service Clinical Knowledge Summaries, National Institut for Health and Clinical Excellence, Royal College of Physicians, Canadian Medical Association – Clinical Practice Guideline, New Zealand Guideline Group, National Guideline Clearinghouse
Frei zugängliche Internetsuchmaschinen⁵	SUMSearch, Google Scholar, Dogpile

Tabelle 7 Übersicht zu den in die Leitlinien-Recherche eingeschlossenen Datenquellen

⁵ Weitere Informationen zu den frei zugänglichen Internetsuchmaschinen ohne spezifischen medizinischen Kontext sind u.a. bei Dollfuß, 2005; Haase et al., 2007; Sander-Beuermann, 1998 oder auf den entsprechenden Homepages zu finden.

PubMed (Suchstrategie 1)		McMaster University (Suchstrategie 2)	
#1	"humans"[MeSH]	#1	"humans"[MeSH]
#2	"Diabetes mellitus"[all fields] OR ("type 1 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH] OR IDDM[tw]) OR ("type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH] OR NIDDM[tw])	#2	"Diabetes mellitus"[all fields] OR ("type 1 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH] OR IDDM[tw]) OR ("type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[MeSH] OR NIDDM[tw])
#3	"Clinical Practice Guideline"[All Fields] OR ("guideline"[ptyp] OR "guidelines"[MeSH] OR "guideline"[tw]) OR "Practice Guideline"[All Fields] OR "Practice Guideline"[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR ("health planning guidelines"[MeSH] OR Recommendation[tw] OR "Practice Recommendation"[tw])	#3	Guideline[pt]
		#4	practice guideline[pt]
		#5	exp guidelines/
		#6	health planning guidelines/
		#7	#3 or #4 or #5 or #6
		#8	English[lang] OR German[lang]
#4	English[lang] OR German[lang]	#9	"1997/01/01"[pdat] : "2007/07/31"[pdat]
#5	"1997/01/01"[pdat] : "2007/07/31"[pdat]	#10	#1 and #2 and #7 and #8 and #9
#6	#1 and #2 and #3 and #4 and #5		

Tabelle 8 Suchstrategien für den Ausdruck „Guideline“ in PubMed (Medline)

In Anlehnung an die Arbeit von Haase und Kollegen wurde für die Recherche in SUMSearch der MeSH-Term „Diabetes mellitus“ in Verbindung mit dem Term für Leitlinien „Guideline*“ und zusammen mit dem booleschen Operator „and“ als Suchwörter verwendet (Haase et al, 2007). Die Suche in Google Scholar erfolgte für den Zeitraum 01.01.1997 bis 31.07.2007 wieder in Verbindung des MeSH-Terms „Diabetes mellitus“ mit dem Ausdruck „Guideline/s“ für Leitlinien, der diesmal sowohl im Singular als auch im Plural, ohne booleschen Operator, verwendet wurde. Als Filter diente die Einschränkung „all in title“. Ausgeschlossen wurden Ergebnisse, die keinen Link zu einem Abstract oder dem entsprechenden Volltext vorweisen konnten oder aber sog. „tote“ Links waren.

5.3.5 Selektion der aufgefundenen Evidenz

Das Screening der Volltexte wurde von einem Reviewer an zwei aufeinander folgenden Tagen je einmal durchgeführt. Zwischen beiden Durchläufen bestand eine vollständige Übereinstimmung, so dass keine zweite Meinung von einer unabhängigen Person aus dem Arbeitskreis eingeholt werden musste.

Die Auswahl der relevanten Publikationen aus den Ergebnissen der Recherche erfolgte in mehreren Arbeitsschritten. In einem ersten Schritt wurden die Titel gesichtet und sicher irrelevante Publikationen ausgeschlossen. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anschließend anhand des entsprechenden Abstracts bzw. Zusammenfassungen beurteilt. Im abschließenden Arbeitsschritt wurden die potentiell für eine Bewertung geeigneten Leitlinien im Volltext gesichtet. Da sich die Suche auf mehrere Datenbanken stützte, wurden die Ergebnisse der einzelnen Suchschritte abschließend zusammengefasst und um Mehrfachpublikationen bereinigt. Die Ergebnisse der Leitlinienrecherche sind in Abbildung 3 dargestellt. Die eingeschlossenen Leitlinien sind in Tabelle 9 aufgelistet.

5.3.6 Ergebnisse

Über die elektronische Leitlinienrecherche konnten insgesamt 16 Leitlinien identifiziert und in die Analyse eingeschlossen werden. Sechs dieser Leitlinien (37,5%) stammen aus den USA, vier aus Deutschland (25%), zwei aus UK (12,5%) und jeweils eine aus Canada, Neuseeland, zwei von je einer europäischen Fachgesellschaft bzw. eine von einer internationalen Fachgesellschaft. Sieben Leitlinien wurden zwischen den Jahren 2005 und 2007 veröffentlicht (2005: 1; 2006: 3; 2007: 3), neun zwischen dem Jahr 2001 und 2004 (2001: 1; 2002: 3; 2003: 5; 2004: 0). Im Leitlinien-Clearingbericht „Diabetes mellitus Typ-2“ (Gericke et al., 2001) waren sieben Leitlinien (bzw. deren Vorgängerversionen) berücksichtigt (43,75%). Wird der Desktop Guide der Europa-Sektion der IDF aus dem Jahr 1999 (European Diabetes Policy Group, 1999) als Vorgängerversion zu den Global Guidelines der IDF gewertet (IDF, 2005), erhöht sich die Zahl auf acht. Neun der 16 Leitlinien (56,25%) waren, bezogen auf das Aktualisierungsdatum, nicht abgelaufen bzw. befanden sich in einem Aktualisierungsverfahren. Zehn Leitlinien (62,5%) befassten sich ausschließlich mit dem T2DM, sechs (37,5%) sowohl mit dem Typ-1- als auch dem Typ-2-Diabetes.

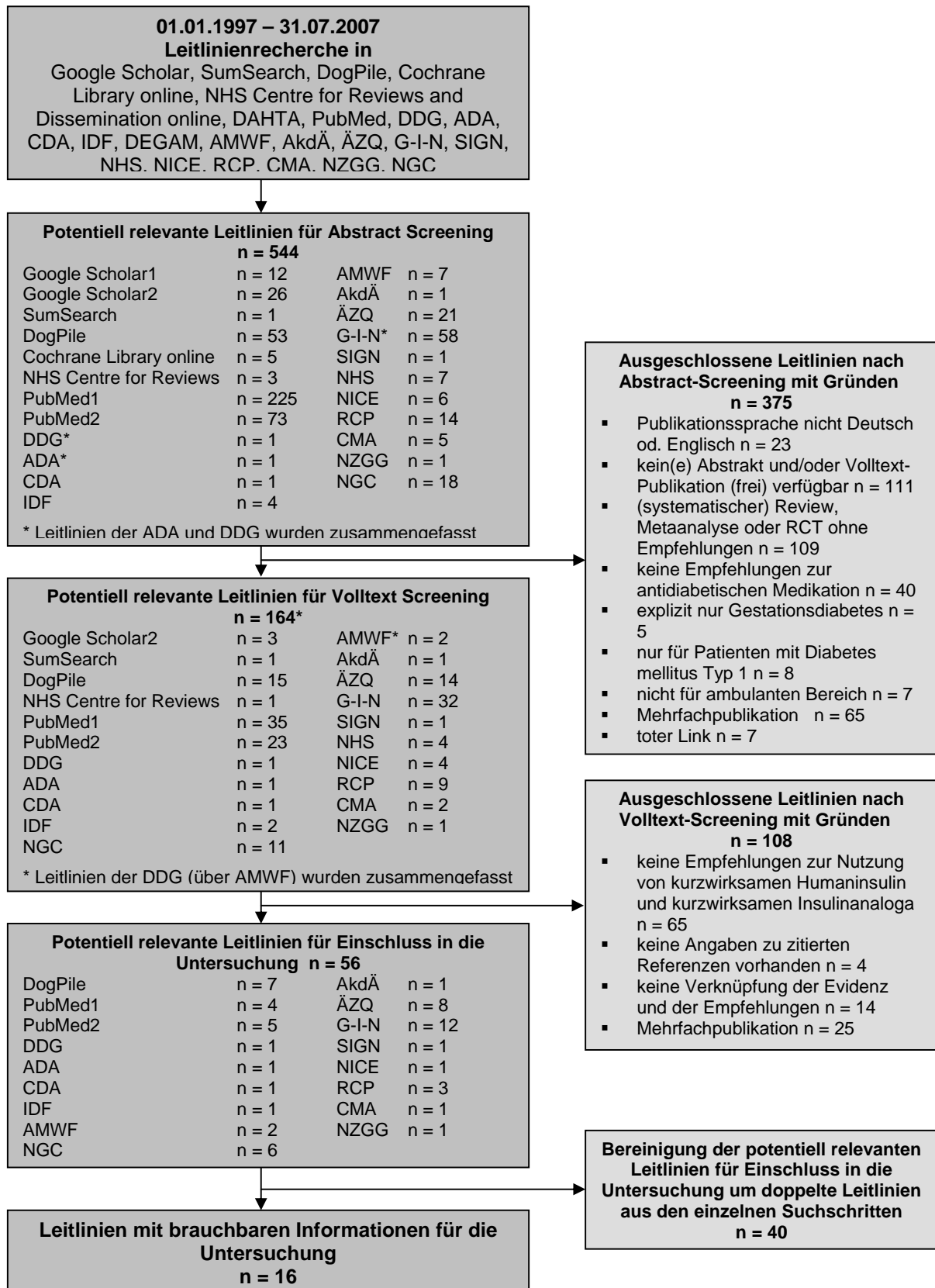


Abbildung 3 (QUOROM) Flowchart zur Literatursuche (08/2007)

Nr.	Abstract
E01	<p><u>Autor:</u> American Diabetes Association (ADA)</p> <p><u>Titel:</u> Standards of Medical Care 2007.</p> <p><u>Quelle:</u> Diabetes Care; 30 (Suppl.1): 4-103 bzw. www.diabetes.org/for-health-professionals-and-scientists/cpr.jsp</p>
E02	<p><u>Autor:</u> Stevens DL, Vijan S, Funnell MM, Harrison R, Herman WH, Lash RW</p> <p><u>Titel:</u> Management of Type 2 Diabetes mellitus.</p> <p><u>Quelle:</u> http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/diabetes04.pdf</p>
E03	<p><u>Autor:</u> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</p> <p><u>Titel:</u> Management of Diabetes. A national clinical guideline.</p> <p><u>Quelle:</u> www.sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf</p>
E04	<p><u>Autor:</u> Sperl-Hillen J, Bergenstal R, Smith S, O'Connor P, Brosseau J, Vo V, et al.; Institute for Clinical System Improvement (ICSI)</p> <p><u>Titel:</u> Health Care Guideline. Management of Type 2 Diabetes mellitus.</p> <p><u>Quelle:</u> www.icsi.org/diabetes_mellitus__type_2/management_of_type_2_diabetes_mellitus__9.html</p>
E05	<p><u>Autor:</u> Veterans Health Administration</p> <p><u>Titel:</u> VA/DoD Clinical guidelines for the management of Diabetes mellitus in primary care .</p> <p><u>Quelle:</u> www.oqp.med.va.gov/cpg/DM/G/DM%20Sum508.pdf</p>
E06	<p><u>Autor:</u> AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force</p> <p><u>Titel:</u> American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus.</p> <p><u>Quelle:</u> www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf</p>
E07	<p><u>Autor:</u> Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al.</p> <p><u>Titel:</u> Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).</p> <p><u>Quelle:</u> Eur Heart J; 28 (1): 88-136 bzw. www.escardio.org/NR/rdonlyres/C1073F34-7F1A-48AA-8B3D-EB6AC273B790/0/Guidelines_Diabetes_ES_2007.pdf</p>
E08	<p><u>Autor:</u> International Diabetes Federation (IDF)</p> <p><u>Titel:</u> Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care.</p> <p><u>Quelle:</u> Diabet Med; 23 (6): 579-593 bzw. www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf</p>
E09	<p><u>Autor:</u> Gahagan S, Silverstein J; American Academy of Pediatrics (AAP) Committee on Native American Child Health; American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology</p> <p><u>Titel:</u> The Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children.</p> <p><u>Quelle:</u> Pediatrics; 112 (4): 328 bzw. http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;112/4/e328.pdf</p>
E10	<p><u>Autor:</u> Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</p> <p><u>Titel:</u> Evidenzbasierte Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft.</p> <p><u>Quelle:</u> www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de → Leitlinien</p>
E11	<p><u>Autor:</u> Canadian Diabetes Association (CDA)</p> <p><u>Titel:</u> 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.</p> <p><u>Quelle:</u> www.diabetes.ca/cpg2003/downloads/cpgcomplete.pdf</p>

Nr.	Abstract
E12	<p><u>Autor:</u> Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien (NVL) bei der Bundesärztekammer</p> <p><u>Titel:</u> Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ-2.</p> <p><u>Quelle:</u> www.versorgungsleitlinien.de/themen/pdf/nvldiabetes.pdf (Kurzfassung) bzw. www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2 (Langfassung)</p>
E13	<p><u>Autor:</u> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)</p> <p><u>Titel:</u> Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der AkdÄ. Diabetes mellitus.</p> <p><u>Quelle:</u> www.akdae.de/35/85_Diabetes_2002_1Auflage.pdf</p>
E14	<p><u>Autor:</u> New Zealand Guidelines Group (NZGG), Ministry of Health</p> <p><u>Titel:</u> Management of Type 2 Diabetes.</p> <p><u>Quelle:</u> www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes_full_text.pdf</p>
E15	<p><u>Autor:</u> McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A, et al.; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / The Royal College of General Practitioners (RCGP)</p> <p><u>Titel:</u> Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose.</p> <p><u>Quelle:</u> http://guidance.nice.org.uk/CGG/?c=91500 (Volltext und vom NICE adaptierte Summary)</p>
E16	<p><u>Autor:</u> Bergert FW, Braun M, Conrad D, Ehrental K, Feßler J, Gross J, et al.</p> <p><u>Titel:</u> Hausärztliche Leitlinie Diabetes mellitus Typ-2.</p> <p><u>Quelle:</u> www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessendiabetes</p>

Tabelle 9 Eingeschlossene Leitlinien

Im Hinblick auf die methodische Qualität, gemessen anhand der adaptierten DELBI-Kriterien, ergibt sich zwischen den 16 eingeschlossenen Leitlinien ein heterogenes Bild (Abbildung 4). Von den maximal erreichbaren Punkten erzielten die Leitlinien im Mittel 54,5% (SD: 10,6%). 25% der eingeschlossenen Leitlinien erreichten weniger als 48% der Punkte, weitere 25% erreichten mehr als 60% der Punkte. Die drei am besten bewerteten Leitlinien des NICE, der NZGG und von SIGN erzielten jeweils über 70%.

Werden die nationalen und internationalen Leitlinien in Bezug auf die prädefinierten Unterpunkte direkt miteinander verglichen, kann in zwei von sieben Kategorien eine Differenz festgestellt werden (Tabelle 10). Während die Definition der Zielgruppen in den internationalen Leitlinien besser bewertet wurde, konnte für die nationalen Leitlinien ein Vorteil in Bezug auf die Spezifität der Empfehlungen zur antidiabetischen Medikation ermittelt werden.

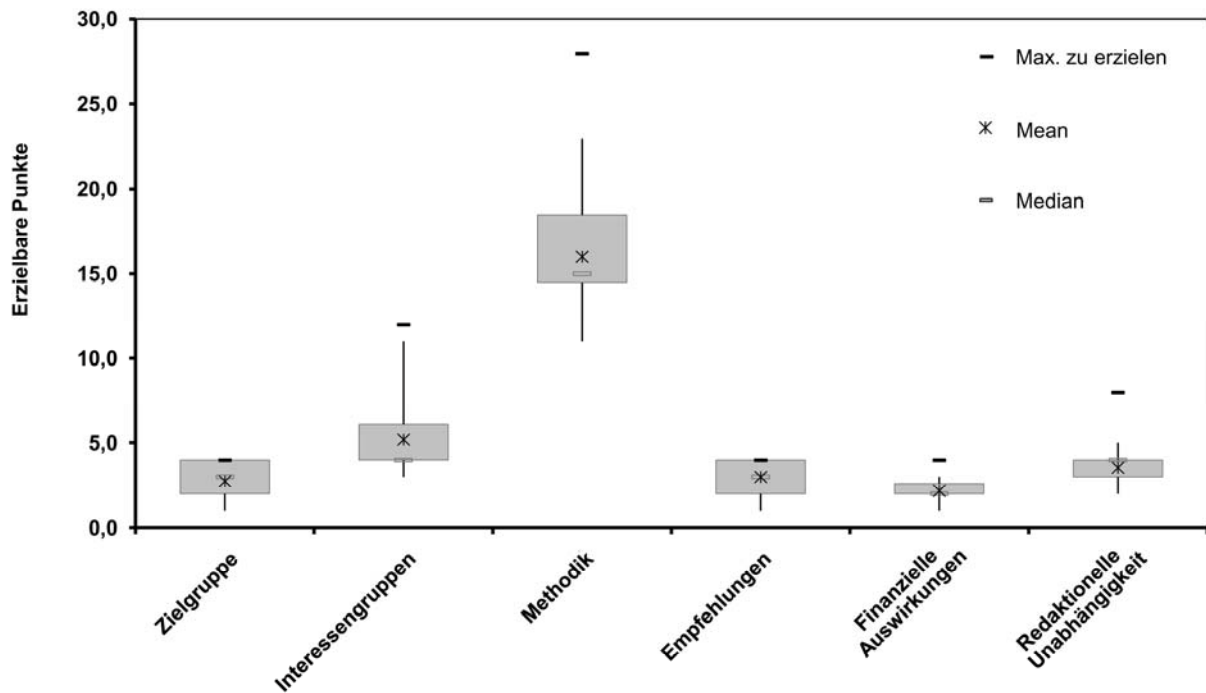


Abbildung 4 Box-Plot zu den im Mittel erzielten Punkten pro Kategorie der eingeschlossenen Leitlinien (n=16). Der Obere bzw. untere Abschluss des Rechtecks stellt das 25% bzw. 75%-Quartil dar. Desweiteren sind die Minima und Maxima dargestellt.

	Gesamt (n=16) mean (SD)	National (n=4) mean (SD)	International (n=12) mean (SD)	p
Zielgruppe explizit genannt	2,75 (1,18)	1,75 (0,50)	3,08 (1,16)	0,0075
Adäquate Berücksichtigung von Interessengruppen	5,19 (2,46)	4,75 (1,71)	5,33 (2,71)	n.s.
Systematische Methodik	16,00 (3,54)	15,75 (0,96)	16,08 (4,10)	n.s.
Empfehlungen zur antidiabetischen Medikation sind spezifisch	3,00 (1,10)	3,75 (0,50)	2,75 (1,14)	0,0317
Finanzielle Auswirkungen der Empfehlungen werden berücksichtigt	2,19 (0,66)	1,75 (0,96)	2,33 (0,49)	n.s.
Finanzierung und potentielle Interessenkonflikte werden dargelegt	3,56 (1,03)	3,50 (0,58)	3,58 (1,16)	n.s.
Gesamt	32,69 (6,35)	31,25 (1,71)	33,17 (7,30)	n.s.

Tabelle 10 Vergleich der eingeschlossenen nationalen und internationalen Leitlinien

Hinsichtlich der Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen finden sich in den Leitlinien verschiedene Angaben. In drei Leitlinien (19%) konnte keine eindeutige Empfehlung zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga bzw. zum Einsatz eines entsprechenden Humaninsulins identifiziert werden. Weitere drei Leitlinien (19%) gaben keine präferierte Empfehlung ab, da beide therapeutischen Optionen als äquivalent angesehen wurden. In sechs Leitlinien wurden kurzwirksame Insulinanaloga als in der Regel second-line treatment nach den entsprechenden Humaninsulinen angesehen. Eine eindeutige Aussage, die kurzwirksamen Insulinanaloga bevorzugt einzusetzen, ist in vier Leitlinien (25%) zu finden (Abbildung 5).

Die Autoren der Leitlinie des *Michigan Health Systems* halten fest, dass die meisten Experten den Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber entsprechenden Humaninsulinen aufgrund der veränderten Pharmakokinetik bevorzugen. Die Empfehlung basiert auf einer Expertenmeinung. Eine differenzierte Darstellung der beiden therapeutischen Optionen fehlt. Ein expliziter Hinweis, dass auch ein kurzwirksames Humaninsulin eine angemessene therapeutische Option sein kann, die zudem kosteneffektiv ist, erfolgt erst in der Neuauflage der Leitlinie aus dem Jahr 2008 (Vijan et al., 2008). Die Leitlinie besitzt Gültigkeit für Typ-2-Diabetiker.

Die Leitlinie der *AACE* empfiehlt im Allgemeinen einen Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga, da sie eine physiologischere Therapie ermöglichen und eine geringere Rate an Hypoglykämien zur Folge haben. Ein Wechsel auf ein kurzwirksames Humaninsulin wird im Fall einer diabetischen Gastroparese empfohlen. Es sind drei Literaturstellen in Zusammenhang mit den Empfehlungen genannt (Tabelle 11). Die mit dem Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga verbundenen (Mehr-) Kosten und potentiellen Risiken werden nicht diskutiert. Die Leitlinie gilt sowohl für Typ-1- wie auch für Typ-2-Diabetiker.

Die Leitlinie der *AAP* richtet sich an Kinder, die an einem Typ-2 Diabetes mellitus leiden. Die kurzwirksamen Insulinanaloga gelten als Therapieoption der 1. Wahl. Als Vorteile werden für die Analoga das physiologischere Profil, eine größere Flexibilität sowie eine frühere Stabilisierung des Blutglukosestoffwechsels genannt. Eine Abwägung des Nutzens gegenüber potentiellen

Kosten oder Risiken wird nicht explizit dargelegt. Es wird in der Leitlinie auf eine Literaturstelle verwiesen (Tabelle 11).

Eine bessere Erreichung von postprandialen Zielwerten und HbA_{1c}-Werten sowie eine Minimierung des Risikos für Hypoglykämien werden in der Leitlinie der CDA als Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga genannt. Ihr bevorzugter Einsatz wird empfohlen. Ein Einsatz im Rahmen einer Schwangerschaft wird als sicher angesehen. Potentielle Risiken werden andiskutiert, Kostenaspekte allerdings nicht. Als Literaturstellen sind sieben Zitate angegeben, die sich auf Studien mit Typ-2-Diabetikern beziehen (Tabelle 11). Zielgruppe der Leitlinie sind sowohl Typ-1- wie auch Typ-2-Diabetiker, wobei die Empfehlungen getrennt dargestellt sind.

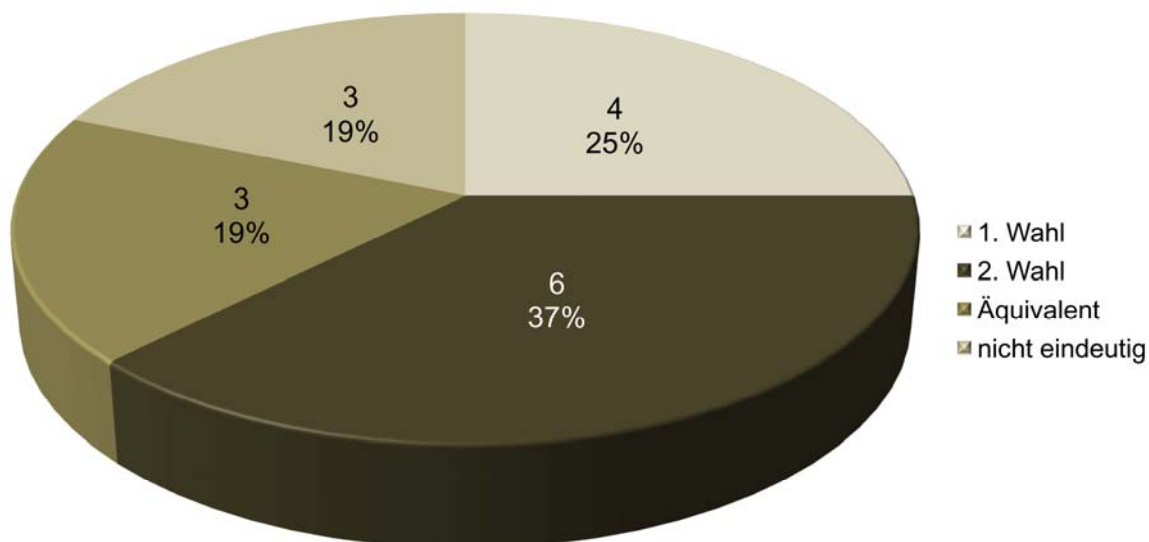


Abbildung 5 Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga in den eingeschlossenen Leitlinien

Insgesamt konnten in den 16 eingeschlossenen Leitlinien 22 Literaturstellen identifiziert werden, die mit Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen in Verbindung standen und auf Untersuchungen mit Typ-2-Diabetikern beruhten (Anhang B). Von diesen sind vier Literaturstellen ebenfalls im Cochrane Review von Siebenhofer und Kollegen zitiert worden (Siebenhofer et al., 2006). Weitere zwei sind sowohl im Cochrane Review wie auch im Abschlussbericht des IQWiG zum Nutzen von kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2-Diabetes berücksichtigt (IQWiG; 2005). Werden die eingeschlossenen Literaturstellen näher betrachtet, zeigt sich in den Publikationen mehrheitlich eine schlechte

Publikationsqualität, da z.B. Angaben zum Randomisierungsverfahren und zum Concealment of Allocation oder Informationen zur Fallzahlkalkulation, etc. fehlten (nicht dargestellt). Am häufigsten zitiert wurden zwei Arbeiten von Anderson und Kollegen (Anderson et al., 1997a: 5; Anderson et al., 1997b: 4) sowie die Metaanalyse von Davey et al. (Davey et al., 1997: 4). Die zitierten Übersichtsarbeiten sind mehrheitlich der Gruppe der narrativen Reviews zuzuordnen, denen ein systematischer Ansatz fehlt und infolge dessen ein erhöhtes Risiko für einen Selektionsbias vorliegt (Kunz et al., 2007).

Werden nur die vier Leitlinien näher betrachtet, die eine Empfehlung für einen bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga enthielten (Tabelle 11), können weitere Auffälligkeiten festgehalten werden.

Leitlinie	Literaturstelle(n) ¹	Qualität ²	Level of Evidence ³	Grade of Recommendation ⁴
E02 (MHS)	1) Keine (Expertenmeinung)	-	- *	-
E06 (AACE)	1) Hirsch et al., 2005	C	LOE 4	- *
	2) Jovanovic et al., 1999	C	LOE 1-	- *
	3) Kazda et al., 2006	C	LOE 1-	- *
E09 (AAP)	1) Expertenmeinung	-	-	-
	2) Holleman & Hoekstra, 1997	C	-	-
E11 (CDA)	1) Anderson et al., 1997a	C	- *	- *
	2) Anderson et al., 1997b	C	- *	- *
	3) Herz et al., 2002b	C	- *	- *
	4) Jovanovic et al., 1999	C	- *	- *
	5) Pettitt et al., 2003	C	- *	- *
	6) Rosenfalck et al., 2000	C	LOE 1-	Grade B
	7) Ross et al., 2001	C	LOE 1-	Grade B

¹ in Bezug auf Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen bei Typ-2-Diabetikern

² die Bewertung der Publikationsqualität erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Moher et al., 2001a). Die Einteilung in „A“ – niedriges Risiko für Bias; „B“ – moderates Risiko für Bias; „C“ – hohes Risiko für Bias orientiert sich an der Methodik der Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2006)

³ siehe Kapitel 4: Tabelle 5; LOE – Level of Evidence (in der Leitlinie angegeben)

⁴ siehe Tabelle 6 (in der Leitlinie angegeben)

* in Bezug auf die Empfehlungen und Aussagen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen keine direkte Verknüpfung

Tabelle 11 Leitlinien mit Empfehlungen zum bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga – Literaturstellen zu den entsprechenden Empfehlungen und Aussagen

61,5% der zitierten Quellen waren nicht mit einem Level of Evidence verbunden. Lediglich die Leitlinie der AACE hat unter diesen vier Leitlinien durchgängig eine entsprechende Angabe

gemacht. In der Leitlinie der CDA sind die mit den eigentlichen Empfehlungen direkt verbundenen Literaturstellen sowohl mit einem Empfehlungsgrad („B“) wie auch einem Evidenzlevel versehen. Im erläuternden Text sind entsprechende Angaben nicht vorhanden. Vier von sieben in der Leitlinie der CDA zitierten Quellen sind auch im Cochrane Review von Siebenhofer et al. zu finden (bzw. zwei von sieben im Abschlussbericht des IQWiG). In der Leitlinie der AACE sind drei Literaturstellen genannt, wovon eine ebenfalls im Cochrane Review vertreten ist.

Um Faktoren zu identifizieren, die gegebenenfalls mit einer Empfehlung zum bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind, wurden verschiedene formale, methodische und inhaltliche Parameter näher betrachtet. Die methodischen Parameter, die kontinuierliche Variablen darstellen, wurden hierfür in dichotome Variablen überführt. Der Cut-off Wert wurde bei 2/3 der maximal erzielbaren Punktzahl festgesetzt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt. Keiner der betrachteten Parameter war signifikant mit einer bevorzugten Empfehlung für den einen oder anderen Insulintyp verbunden. Es konnten numerische Differenzen ermittelt werden, die jedoch jeweils sehr große Konfidenzintervalle aufwiesen und die einschnitten. Wird der Cut-Off Wert statt bei 2/3 bei 1/2 gesetzt, ergeben sich keine Unterschiede (nicht dargestellt).

Die Basischarakteristika, die in den zitierten Literaturstellen eingeschlossenen Patienten, sind in Tabelle 12 dargestellt. Das mittlere Alter liegt wiederum zwischen 55 und knapp über 60 Jahren. Die beiden Arbeiten von Jovanovic et al. und Pettitt et al. weisen gegenüber den anderen Arbeiten ein deutlich jüngeres mittleres Alter auf, da sie an Patientinnen mit einem Gestationsdiabetes durchgeführt wurden. Der prozentuale Anteil an Männern lag in den meisten Studien bei über 50%. Bis auf zwei Arbeiten (Herz et al., 2002b; Kazda et al., 2006) betrug die Diabetesdauer zum Studieneinschluss bereits über 10 Jahre. Hinsichtlich der begleitenden Therapie mit einem Basalinsulin, existieren zwischen den Studien Unterschiede, sowohl in Bezug auf das verwendete Basalinsulin, wie auch hinsichtlich der verwendeten Dosen und Injektionsfrequenzen. Eine begleitende Therapie mit einem OAD war in allen Studien vermutlich

ausgeschlossen wie auch jedwede schwerwiegende begleitende Erkrankung oder bestimmte Altersgruppen.

Publikation	Typ ¹	Typ-2-Diab. (n)	Alter (mean)	Geschlecht (m)	Diabetesdauer (Jahre)	OAD (ja/nein)	Insulin(e)
AkdÄ, 2002	LL	-	-	-	-	-	-
Anderson et al., 1997a	RCT	722	59	54%	12,4	Nein	NPH/UL [§]
Anderson et al., 1997b	RCT	295	56	51,6%	12,2	Nein	NPH/UL [§]
Boehm et al., 2002	RCT	187	63,3	52,9%	14,7	k.A.	30/70 ^{§§}
Campbell et al., 1996	NRW	>750*	-	-	-	-	-
Davey et al., 1997	MA	1.017	55,5-59	50,5-54%	11,6-12,7	-	NPH/UL [§]
Harris et al.; 2003	LL	-	-	-	-	-	-
Heinemann, 1999	NRW	906	-	-	-	-	-
Herz et al., 2002b	RCT	37	55,9	51%	7,5-8,9	Ja	Mix75/25
Hirsch et al., 2005	NRW	-	-	-	-	-	-
Holleman & Hoekstra, 1997	NRW	1.190	-	-	-	-	-
Jovanovic et al., 1999 ²	RCT	42	29,8-34,2	0	-	-	NPH [§]
Kazda et al., 2006 ³	RCT	52 (159)	60,4	62%	5,3	Nein	vs. NPH vs. Glargin
Koivisto et al.; 1999	RCT	22	62	55%	15	Nein	-
Malone et al., 2000	RCT	84	59,2-60,5	63%	14,0-16,2	Nein	NPH [§]
McIntosh et al., 2001	LL	-	-	-	-	-	-
Pettitt et al., 2003 ²	RCT	15	31,9	0	-	-	-
Roach et al., 1999b	RCT	89	57	-	~12-13	Nein	Mix ^{§§§}
Rosenfalck et al., 2000	RCT	25	59,7	56%	12,5	Unklar	-
Ross et al., 2001	RCT	148	58,5	43,9%	11	Unklar	NPH [§]
Shukla & Otten, 1999	HTA	-	-	-	-	-	-
Siebenhofer et al., 2004	MA	1.901	57	-	12	-	-

¹ LL = Leitlinie; RCT = Randomised controlled trial; MA = Metaanalyse; NRW = Narrativer Review; HTA = Health Technology Assessment
² Gestationsdiabetes
³ Angegeben sind die Werte der Typ-2-Diabetiker mit Insulin lispro (in Klammern: Gesamt)
* keine explizite Angabe in der Publikation
[§] begleitende Therapie
^{§§} Studienintervention waren premixed Insulin aspart und Humaninsulin im Verhältnis 30/70
^{§§§} Analoga 25/75 vs. Human 30/70

Tabelle 12 Übersicht zu den in den Leitlinien zitierten Publikationen im Hinblick auf Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen bei Typ-2-Diabetikern - Basischarakteristika

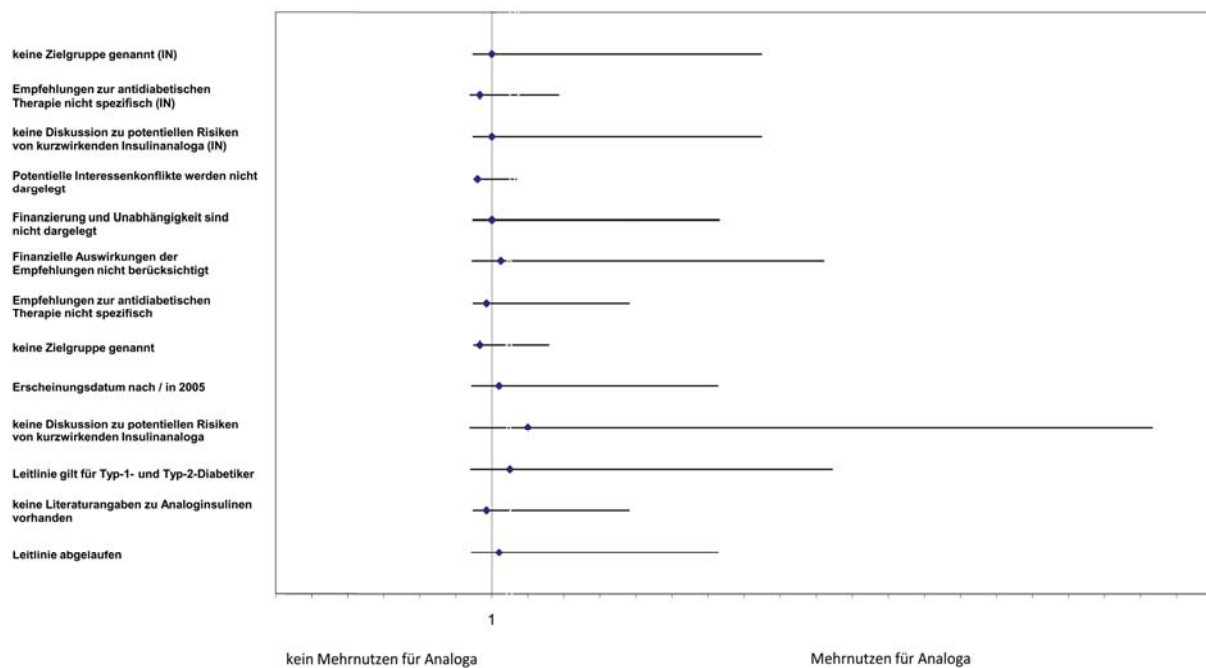


Abbildung 6 Vergleich von Leitlinien im Hinblick auf Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen bei Typ-2-Diabetikern, getrennt nach verschiedenen Variablen (Angegeben ist die Odds Ratio; IN = nur Internationale Leitlinien)

5.3.7 Diskussion

In die systematische Auswertung von Leitlinien in Bezug auf Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen konnten 16 Leitlinien eingeschlossen werden. Wie verschiedene Arbeiten zuvor bereits zeigen konnten (Burgers et al., 2002; Cluzeau et al., 1999; Shaneyfelt et al., 1999), unterschieden sich die Leitlinien in Teilen sowohl formal, methodisch wie auch inhaltlich voneinander. Bereiche, die beispielhaft genannt werden können, sind die Aspekte „Patientenkollektiv“ und „Zielgruppe“, die in vielen Leitlinien im Ansatz benannt, aber nicht ausführlich dargelegt sind⁶. In wie fern die Leitlinien in ihrem Anwendungsbereich auf bestimmte Patientengruppen, Erkrankungsstadien oder Berufsgruppen beschränkt sind, kann in den meisten Fällen nicht eindeutig identifiziert werden. Ein weiterer Bereich, in dem zwischen den eingeschlossenen Leitlinien eine große Heterogenität ermittelt werden konnte, betrifft die

⁶ Im Sinne einer ergänzenden Darlegung von Merkmalen, die Einschluss oder Ausschluss von Patienten bedingen, bzw. den Anwendungsbereich und ggf. Schnittstellen zu weiteren Anwendern (ärztliche / nichtärztliche Berufsgruppen) definieren.

Bereiche Evidenzklassifizierung und -graduierung. Während in fast allen Leitlinien (87,5%) grundsätzlich Level of Evidence angegeben werden, sinkt der entsprechende Anteil im Hinblick auf die zusätzliche Angabe von Empfehlungsgraden (68,8%). Da das Studiendesign jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnissicherheit hat und zum anderen die Formulierung von Empfehlungen mit Werturteilen verbunden ist (Antes, 2004; Atkins et al., 2004; Kunz et al., 2007), gelten beide Bereiche als Qualitätskriterien, die bei der evidenzbasierten Erstellung und Beurteilung von Leitlinien beachtet werden müssen (AGREE; 2001; AWMF/ÄZQ, 2001; Kopp et al., 2005). Fehlen diese Angaben, kann ein Anwender der Leitlinie nicht oder nur sehr schwer nachvollziehen, inwiefern bestimmte Empfehlungen rein auf Aussagen von Experten beruhen oder sich auch auf Evidenz aus klinischen Studien stützen bzw. wie die vorhandene Evidenz hinsichtlich der internen und externen Validität bewertet wurde.

Die Bedeutung der zuvor angesprochenen Aspekte kann am Beispiel der vier Leitlinien, die einen bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga empfehlen, gezeigt werden. Wie zu erwarten, stellten die den Empfehlungen zugrunde liegenden Studien in der Regel Studien dar, die Zulassungszwecken dienten und die in einem hochselektierten Patientenkollektiv mit bestimmten Endpunkten durchgeführt wurden (Pfützner et al., 2007; Rothwell, 2005a; SVR, 2001; 2005; Thompson & Higgins, 2005). In der Konsequenz müsste eine auf dieser Datenbasis aufbauende Empfehlung entweder auf die korrelierenden Patienten beschränkt werden, was in den untersuchten Leitlinien nicht der Fall war und praktisch auch nicht Ziel einer Leitlinie ist (BÄK/KBV, 1997), oder es müssen mindestens ergänzende Angaben zu den Evidenzleveln und Empfehlungsgraden vorhanden sein, damit die Anwendbarkeit der Empfehlungen überprüft werden kann (AGREE; 2001; AWMF/ÄZQ, 2001; Kopp et al., 2005). Mit den Empfehlungen verbunden waren in knapp 50% der Leitlinien Angaben zu den Evidenzleveln. Empfehlungsgrade waren in einer von vier Leitlinien angegeben. Vor dem Hintergrund der nicht eindeutigen „RCT-Evidenz“ haben weitere Faktoren die Empfehlungen mit geprägt, die transparent dargelegt werden sollten (AWMF/ÄZQ; 2001; Kopp et al., 2005; Kunz et al., 2007), jedoch nur zu einem gewissen Grad dargelegt sind. Ein methodisches Problem ergibt sich zudem, wenn die Empfehlungen zwar mit Evidenzlevel und Graduierung versehen und Literaturstellen angegeben

sind, im begleitenden Text jedoch weitere Literaturstellen genannt sind, zu denen oftmals keine entsprechenden Angaben vorliegen. Es kann nicht bzw. nur mit erheblichem Aufwand überprüft werden, inwiefern diese wiederum kongruent zu der entsprechenden Empfehlung sind. Auffällig ist bei den 16 eingeschlossenen Leitlinien, dass einige Literaturstellen in verschiedenen Leitlinien zitiert werden, die daraus resultierenden Empfehlungen bzw. Aussagen jedoch nicht unbedingt kongruent sind, wie beispielsweise an den Arbeiten von Anderson oder Rosenfalck gesehen werden kann (Anhang B).

Im Vergleich der Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen mit externen Datenquellen, wie den Metaanalysen von Davey et al., Siebenhofer et al. und des IQWiG, zeigen sich weitere Auffälligkeiten. Während beispielsweise in den Metaanalysen hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle sowie der Anzahl an Hypoglykämien kein Vorteil für kurzwirksame Analoga gegenüber kurzwirksamen Humaninsulin ermittelt werden konnte, begründen einige Leitlinien den bevorzugten Einsatz von Insulinanaloga mit einem geringeren Risiko für Hypoglykämien oder Effekten auf den Stoffwechsel (AACE, AAP, CDA). Wie zuvor bereits diskutiert, gehen die Leitlinien mit ihren Empfehlungen in diesen Fällen über die externe Evidenz hinaus und berücksichtigen weitere Aspekte, die in den vier Leitlinien allerdings nicht ausreichend dargelegt werden. In der Leitlinie der IDF wird unter anderem differenziert zwischen Empfehlungen für den „Standard Care“, die evidenzbasiert und kosteneffektiv sind und dem ärztlichen Standard entsprechen, und dem „Comprehensive Care“, der aktuelle Gesundheitstechnologien umfasst, deren Evidenzbasis allerdings (noch) nicht sehr belastbar ist (*Comprehensive Care: „Insulin analogues would generally be used“*).

Bei der Interpretation der zuvor dargestellten Ergebnisse ist zu beachten, dass die eingeschlossenen Leitlinien von unterschiedlichen Organisationen / Institutionen herausgegeben wurden (die Spannweite reicht von internationalen Fachgesellschaften über nationale Gesellschaften bis hin zu regionalen Qualitätszirkeln) und für verschiedene Settings Gültigkeit besitzen (z.B. fachärztlich, hausärztlich, fachgruppen- und / oder disziplinenübergreifend). Wie verschiedene Arbeiten bereits diskutierten, existieren zwischen Leitlinienempfehlungen Unterschiede, die eigentlich auf der selben Evidenz basieren, da in einzelnen

Gesundheitssystemen unterschiedliche Ressourcen verfügbar sind, sowie kulturelle und strukturelle Gegebenheiten mit in die Empfehlungen einfließen (Raine et al., 2005; Mäkelä, 2006). Werden die eingeschlossenen Leitlinien nach nationalen und internationalen Leitlinien getrennt, zeigen sich hinsichtlich methodischer Aspekte keine Differenzen. Unterschiede sind jedoch bei den Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen zu finden. Während vier bzw. fünf der 12 internationalen Leitlinien einen bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga (bzw. in bestimmten Settings bevorzugt) empfehlen, diskutieren die nationalen Leitlinien diese Empfehlungen differenzierter und kommen zu anderen Empfehlungen.

In Bezug auf verschiedene formale, methodische und strukturelle Aspekte konnten zwischen Leitlinien mit Empfehlungen zum bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga und Leitlinien mit anders lautenden Empfehlungen keine Differenzen ermittelt werden. Dies könnte mit einer zu geringen Fallzahl zusammen hängen, könnte aber auch noch einmal verdeutlichen, dass zwischen der formalen und methodischen Qualität auf der einen und der inhaltlichen Qualität auf der anderen Seite eine Korrelation existieren kann, aber nicht muss und weitere Aspekte bei der Formulierung von Empfehlungen Berücksichtigung finden (AWMF/ÄZQ; 2001; Koop et al., 2005; Kunz et al., 2007).

Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung ist, dass lediglich der Autor, die Analyse der Leitlinien vorgenommen hat, obwohl nach der AGREE-Collaboration bzw. der DELBI-Checkliste mindestens zwei Bewerter beteiligt sein sollten (AGREE, 2003; Koop et al., 2005). Da aufgrund der zur Verfügung stehenden Ressourcen ein solcher Ansatz nicht realisierbar war, wurden sowohl die Selektion der aufgefundenen Evidenz wie auch die Bewertung der formalen und methodischen Aspekte zweifach durchgeführt. Zwischen den Durchgängen bestand Übereinstimmung, so dass die Reliabilität der Daten gegeben sein dürfte. Als weitere Limitation der durchgeführten Auswertung sei genannt, dass das DELBI-Instrument nicht in seiner Gänze verwendet wurde. Die Rationale für dieses Vorgehen liegt darin begründet, dass zum einen nur ein Auswerter zur Verfügung stand und zum anderen der primäre Fokus nicht in einem Vergleich der methodischen Qualität der eingeschlossenen Leitlinien lag, sondern in der vergleichenden Bewertung der Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Human- bzw.

Analoginsulinen. Hinsichtlich der Beschränkung der Leitlinienrecherche auf bestimmte Datenquellen, sowie das Ausschlusskriterium der „freien“ Verfügbarkeit ist die Recherche sicherlich eingeschränkt worden. Durch den breiten Ansatz der Recherche, sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeiten eines praktischen Arztes, ist eine Verallgemeinerung jedoch gegeben sowie das Risiko für einen Selektionsbias weitestgehend minimiert worden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass

- a) zwischen Leitlinien Unterschiede hinsichtlich der genutzten Evidenzbasis und der Interpretation dieser existieren (Burgers et al., 2002; Shaneyfelt et al., 1999; Shiffmann et al., 2003) und
- b) Empfehlungen, sowohl zwischen Leitlinien, wie auch zwischen Leitlinien und weiteren externen Quellen, differenzieren können.

Unterschiedliche Ressourcen, Settings, Infrastrukturen oder Wertevorstellungen üben einen Einfluss auf Leitlinienempfehlungen aus (AWMF/ÄZQ; 2001; Koop et al., 2005; Kunz et al., 2007). Bei der Anwendung von Leitlinien muss dies berücksichtigt werden und sollte auch von Leitlinienerstellern in Form von Evidenzleveln und Empfehlungsgraden beachtet werden, um dem Anwender wiederum eine eigene Bewertung zu ermöglichen (Kunz et al., 2007). In Bezug auf Empfehlungen zum Einsatz von kurzwirksamen Insulinen finden sich verschiedene Angaben, die zum Teil mit unterschiedlichen Ressourcen, Settings, Infrastrukturen oder Wertevorstellungen begründet werden können. Weitere Faktoren, die einen Einfluss haben, konnten nicht ermittelt werden. Mehrheitlich wurde ein bevorzugter Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber kurzwirksamen Humaninsulin nicht empfohlen. Dennoch findet sich, entgegen der Ergebnisse verschiedener Metaanalysen, in einigen Leitlinien Empfehlungen zu einem bevorzugten Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga, die durch eine andere Interpretation und Wertung der Evidenzlage mit beeinflusst wurden.

6 Versorgungssituation von inzidenten Nutzern (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins

6	Versorgungssituation von inzidenten Nutzern (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins	187
6.1	HINTERGRUND	188
6.2	METHODIK UND DATENGRUNDLAGE	188
6.2.1	Methodik	188
6.2.2	Klassifikationssysteme	194
6.2.2.1	Arzneimittel-Klassifikation (ATC-/DDD-Systematik)	194
6.2.2.2	ICD-10	195
6.2.3	Statistische Auswertung	197
6.2.4	Routinedaten der Gmünder ErsatzKasse (GEK)	198
6.2.4.1	Stammdaten	199
6.2.4.2	Arzneimitteldaten	201
6.2.4.3	Ambulante Daten	203
6.2.4.4	Stationäre Daten	205
6.2.4.5	B-Datensätze der DMP	206
6.2.4.6	Heil- und Hilfsmittel	210
6.2.5	Definition der Analysenpopulation	211
6.3	BASELINE CHARAKTERISTIKA (ARZNEIMITTEL- UND STAT.-DATEN)	219
6.4	WEITERE BASELINE CHARAKTERISTIKA (AMBULANTE-, DMP- UND HILFSMITTEL DATEN) ..	225
6.5	BEHANDLUNGSVERLAUF VOR DER ERSTVERORDNUNG	231
6.6	ERSTVERORDNUNGEN AUF ARZTEBENE	234
6.7	AUSWIRKUNGEN DES G-BA BESCHLUSSES AUF DIE VERSORGUNGSSITUATION	237
6.7.1	Untersuchungskollektiv	237
6.7.2	Auswirkungen auf die Versorgungssituation	241
6.8	DISKUSSION	248
6.8.1	Interne Validität	248
6.8.2	Externe Validität	248
6.8.3	GKV vs. PKV	252
6.8.4	Nutzenbewertung und deren Konsequenz	253
6.8.5	Metaanalysen, Leitlinien und HTAs im deutschen Versorgungskontext	260
6.8.6	„Best available evidence“	264

6.1 Hintergrund

Ein zentraler Aspekt in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist die Frage, inwiefern die Ergebnisse klinischer Studien oder von Metaanalysen auf einen spezifischen Kontext wie den der GKV zu übertragen sind (Kapitel 4.1.1). Über einen dreistufigen Prozess, kann die Versorgungsrealität vergleichend abgebildet werden. In einem ersten Schritt werden die Basis-Charakteristika der in Metaanalysen, HTAs und Leitlinien eingeschlossenen Studienpatienten erhoben (Kapitel 4.3 und Kapitel 5.3). In einem zweiten Schritt wird die Versorgungsrealität, abgebildet über Routinedaten der GEK, untersucht (Kapitel 6.3). Hierdurch kann unter anderem ermittelt werden, welche Therapieregime wie häufig bei welchen Patienten eingesetzt werden. In einem dritten Schritt können die beiden Ergebnisse miteinander verglichen werden (Kapitel 6.8). Der Prozess endet als systematische Bestandsaufnahme, die nachfolgend medizinisch und ökonomisch beurteilt werden muss (Windeler, 2008).

6.2 Methodik und Datengrundlage

Da in den zuvor dargestellten Markt Betrachtungen in der Regel nicht zwischen Verordnungen für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker differenziert und auch weitere Aspekte, wie z.B. eine unterschiedlich lange Therapiedauer der Patienten, nicht berücksichtigt werden konnten, wird für eine präzise Darstellung der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit kurzwirksamen Insulinen im folgenden auf ein Kollektiv an inzidenten Nutzern (T2DM) zurückgegriffen. Die für die Analysen verwendeten Daten sind Routinedaten der bundesweit tätigen Gesetzlichen Krankenversicherung Gmünder ErsatzKasse (GEK), die an verschiedenen Stellen bereits sehr umfassend beschrieben sind (Bitzer et al., 2005-2007; Braun, 2001; Deitermann et al., 2006, 2007; Glaeske & Janhsen, 2002-2007; Glaeske et al., 2008a; Grobe et al., 1998-2004; Grobe et al., 2006-2007; Grobe, 2008; Kemper et al., 2008; Müller & Braun, 2006; Scharnetzky et al., 2004, 2005).

6.2.1 Methodik

Die Nutzung von Routinedaten im Rahmen der Versorgungsforschung, primär von Daten der GKV, hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen (Swart & Ihle, 2005). Die

Verwendung solcher Daten für Forschungszwecke wird weiter gefordert, da mit ihnen schnell, relativ einfach und kostengünstig verschiedene Fragestellungen bearbeitet und sie für unterschiedliche Zwecke genutzt werden können (Hasford et al., 2004; Hoffmann, 2008; SVR, 2001; 2007). Doch auch wenn die Daten sozusagen „abrufbereit“ bei den Krankenkassen zur Verfügung stehen, erfordert ihre Nutzung die gleiche Sorgfalt, wie sie bei epidemiologischen Primärerhebungen geboten ist, sowie die Beachtung spezifischer Eigenschaften der entsprechenden Datenquellen (u.a. Glaeske & Janhsen, 2002 – 2007; Glaeske et al., 2008a; Hasford et al., 2004; Hoffmann, 2008; Swart & Ihle, 2005). Bereits die alternative Bezeichnung als „Sekundärdaten“ verdeutlicht, dass es sich bei z.B. den Arzneimittel-, Heil- oder Hilfsmittel-Daten nach den §§300 bzw. 302 SGB V um Daten handelt, die nicht speziell für die hier durchgeführten Auswertungen erhoben wurden, sondern als Leistungsdaten zur Begründung der Abrechnung mit den Leistungserbringern und Versicherten bzw. zur Abwicklung des Finanztransfers zwischen den Krankenkassen im Rahmen des Risikostrukturausgleichs (RSA) „routinemäßig“ anfallen, was spezifische Vor- und Nachteile mit sich bringt und bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss (Hoffmann, 2008).

Die im Januar 2008 in der zweiten Version heraus gegebene Leitlinie GPS (GPS - Gute Praxis Sekundärdatenanalyse) der Arbeitsgruppe „Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) bilden die Basis für den Umgang mit diesen Daten und wurden bei den Auswertungen berücksichtigt (AGENS, 2008).

Die verwendeten Daten liegen alle personenbezogen, aber pseudonymisiert vor, so dass zwar personenbezogene Auswertungen und die Darstellung von Behandlungsabläufen möglich sind, die Personenidentifizierung aber unterbunden ist. Alle Leistungen und Vorgänge eines Versicherten werden über eine pseudonymisierte Versichertennummer zusammengeführt. Wenn die versicherte Person den Versichertenstatus wechselt oder aus anderen Gründen eine neue

Versichertennummer zugeteilt bekommt, so ändert sich auch die Pseudo-Versichertennummer. Neben der Pseudo-Versichertennummer steht seit dem Jahr 2000 jedoch zusätzlich auch eine individuelle Personenkennziffer zur Verfügung. Diese ermöglicht es, verschiedene Versichertennummern einer Person in pseudonymisierter Form wieder zusammenzuführen und so alle Informationen aus den verschiedenen Datensätzen einer Person im Längsschnitt zuzuordnen. Beispielsweise können die Stammdaten der Versicherten (Alter, Geschlecht, etc.) mit ambulanten Diagnosedaten (z.B. ICD-10-Code, EBM-Ziffer), mit stationären Daten (z.B. Aufnahmegrund) und bzw. oder mit Verordnungsdaten von Arznei- (z.B. Arzneistoff, Präparat, Menge, Preis, etc.), Heil- und Hilfsmitteln oder Daten aus den DMP (Diabetes-Typ, Diabetesdauer, etc.) verknüpft werden (Abbildung 1, Tabelle 1 bis Tabelle 7). Sofern eine Sichtung der Originalbelege im Klartext für die Auswertungen erforderlich war, erfolgte diese durch eine Mitarbeiterin der GEK in deren Räumen.

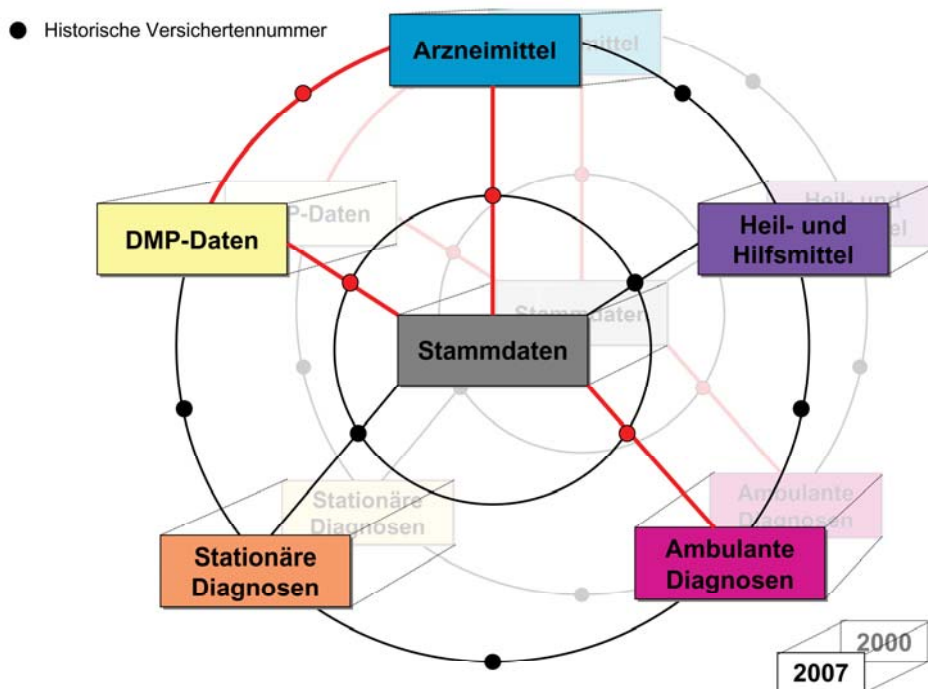


Abbildung 1 Verknüpfungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung über eine pseudonymisierte historische Versicherungsnummer

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
PICNr	708029466667503662	Identifikationsnummer des Rezeptes. Über diese Nr. kann von der GKV ein Rezept wieder reidentifiziert werden
Pos	1	Position auf dem Rezept. Bei Muster 16 sind 3 Positionen pro Verordnungsblatt zulässig, d.h. 1-3 Positionen
VersNr	283389	Pseudonymisierte Versichertennummer. Kann sich bei Statuswechsel des Versicherten verändern
PatIdHist	224630	Pseudonymisierte „historische“ Versichertennummer anhand derer Versicherte im Längsschnitt betrachtet werden können
PZN	8752490	Pharmazentralnummer. Link zu weiteren Daten zum Arzneimittel
Faktor	1	Anzahl verordneter Packungen eines Präparates (d.h. einer Position)
ABDat	02/08/2007	Abgabedatum
VODat	25/07/2007	Verordnungsdatum
Brutto	125,77	Bruttobetrag des Arzneimittels d.h. AVP inkl. gesetzlicher Rabatte und Zuzahlungen (in Euro)
ArztNr	7083820	Arzt-Nr. des verordnenden Arztes

Tabelle 1 Ausschnitt aus einem Datensatz über Arzneimittelverordnungen gemäß §300 SGB V

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
PZN	8752490	Pharmazentralnummer. Link zu weiteren Daten zum Arzneimittel
Handelsname	HUMALOG Patrone Amp.	Handelsname des verordneten Arzneimittels
Kurzname	Humalog	Vom GKV-Arzneimittelindex vergebener Kurzname, der verschiedene Packungen eines Präparates zusammenfasst
Packungsgr	10x3	Packungsgröße
Einheit	ml	Einheit (in diesem Fall Milliliter)
Dar	AMP	Darreichungsform (in diesem Fall – Ampulle)
NormGr	2	Normgröße (1 – N1, 2 – N2, 3 – N3)
ATC	A10AB04	ATC-Code des Arzneistoffes gemäß dem ATC-Code des GKV-Arzneimittelindex in der amtlichen Fassung
DDD	75,00	Definierte Tagesdosis des verordneten Arzneimittels in der vom GKV-Arzneimittelindex herausgegebenen amtlichen Fassung
Rx	3	Verschreibungsstatus (3 – verschreibungspflichtig, 2 – apothekenpflichtig, 1 – nicht-apothekenpflichtig)
Generika	0	(0 – nein, 1 – ja)
HerstNr	17710	Kennung des Pharmazeutischen Unternehmens
HerstKurzB	LILLY	Name des Pharmazeutischen Unternehmens
AVP	125,77	Apothekenverkaufspreis (in Euro)
AEK	94,75	Apothekeneinkaufspreis (in Euro)
HAP	89,39	Herstellerabgabepreis (in Euro)
Fb	0	Festbetrag (in Euro)

Tabelle 2 Ausschnitt zu weiteren Variablen die ggf. zu den Arzneimittelverordnungen aus dem ABDA-Artikelstamm bzw. dem Stamm des GKV-Arzneimittelindex hinzugefügt werden können

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
VersNr	283389	Pseudonymisierte Versichertennummer. Kann sich bei Statuswechsel des Versicherten verändern
PatIdHist	224630	Pseudonymisierte „historische“ Versichertennummer anhand derer Versicherte im Längsschnitt betrachtet werden können
Hilfsmittel-positions-Nr.	03 99 99 1 010	10-stellige Hilfsmittelpositionsnummer (ggf. zusätzlich auch PZN)
Name	Insulinpumpe Soft Set Micro Infusionsset	Handelsname des verordneten Hilfsmittels
Faktor	3	Anzahl verordneter Packungen eines Präparates (d.h. einer Position)
Brutto	407,01	Bruttobetrag des Hilfsmittels d.h. inkl. gesetzlicher Rabatte und Zuzahlungen (in Euro)
VODat	15/10/2007	Verordnungsdatum
ArztNr	708xxxx	9-stellige Arzt-Nr. des verordnenden Arztes. Die ersten beiden Stellen geben den KV-Bezirk wieder, die dritte und vierte Stelle die Facharztgruppe
Leistungserbringer	3309xxxxx	IK des Leistungserbringers (Apotheke (Daten gemäß §300 SGB V; die IK Nummer beginnt mit „30“) oder „sonstige Leistungserbringer (Daten gemäß §302 SGB V))

Tabelle 3 Ausschnitt aus einem Datensatz über Hilfsmittelverordnungen gemäß §302 SGB V

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
VersNr	283389	Pseudonymisierte Versichertennummer. Kann sich bei Statuswechsel des Versicherten verändern
PatIdHist	224630	Pseudonymisierte „historische“ Versichertennummer anhand derer Versicherte im Längsschnitt betrachtet werden können
EDatum	30/06/2004	Datum der Erstdokumentation
ArztNr	709xxxx	Arzt-Nr. des behandelnden Arztes
Bekannt	1972	Diabetes bekannt seit (Jahreszahl)
Symptome	0	Diabetes-typische Symptome vorhanden (1=Ja oder 0=Nein/k.A.)
Medikation	1	Diab. Spez. BZ senkende medik. Therapie (1=Ja oder 0=Nein/k.A.)
Apoplex	0	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – Schlaganfall (1=Ja oder 0=k.A.)
Blindheit	0	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – Blindheit (1=Ja oder 0=k.A.)
Hypertonie	1	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – Hypertonus (1=Ja oder 0=k.A.)
pAVK	1	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – pAVK (1=Ja oder 0=k.A.)
Fettstoffwechsel-störung	1	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – Fettstoffwechselstörung (1=Ja oder 2=Nein oder 3 (nur V1) = nicht untersucht)
KHK	0	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – KHK (erst ab Version 2) (1=Ja oder 0=k.A.)
Herzinfarkt	0	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen – Herzinfarkt (1=Ja oder 0=k.A.)

Tabelle 4 Ausschnitt aus dem B-Datensatz des DMP Diabetes mellitus Typ-2 gemäß 137f SGB V

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
VersNr	283389	Pseudonymisierte Versichertennummer. Kann sich bei Statuswechsel des Versicherten verändern
PatIdHist	224630	Pseudonymisierte „historische“ Versichertennummer anhand derer Versicherte im Längsschnitt betrachtet werden können
QuartalDat	20064	Jahr und Quartal des ambulanten Kontaktes
Diagnose_ICD	E11.90	Diagnoseschlüssel nach ICD-10 (E11: Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes); .90: mit peripheren vaskulären Komplikationen)
DiaSicherheit	G	Diagnosesicherheit (V: Verdachtsdiagnose bzw. auszuschließende Diagnose; G: gesicherte Diagnose; Z: symptomloser Zustand; A: ausgeschlossene Diagnose)
GO_Nr		Gebührenordnungsnummer nach dem EBM2000 plus
Fallwert_Pkt	25,050	Fallwert nach dem EBM2000 plus (seit dem 01.04.2005) bzw. in der Zeit zwischen 01.01.2004 (Beginn der Ambulanten Daten) und dem 2. Quartal 2005 nach der entsprechenden Gebührenordnung

Tabelle 5 Ausschnitt zu Variablen aus dem Bereich der Ambulanten-Daten gemäß §295 SGB V

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
VersNr	283389	Pseudonymisierte Versichertennummer. Kann sich bei Statuswechsel des Versicherten verändern
PatIdHist	224630	Pseudonymisierte „historische“ Versichertennummer anhand derer Versicherte im Längsschnitt betrachtet werden können
vom_datumSTAT	07/03/2006	Aufnahmedatum
bis_datumSTAT	07/03/2006	Entlassungsdatum
ICDH	E100	Hauptdiagnose (Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Koma)
ICD2-ICD8	-	Nebendiagnosen
Leistungstage	1	Leistungstage

Tabelle 6 Ausschnitt zu Variablen aus dem Bereich der Stationären-Daten gemäß §301 SGB V

Variable	Beispiel	Beschreibung / Hinweis(e)
VersNr	283389	Pseudonymisierte Versichertennummer. Kann sich bei Statuswechsel des Versicherten verändern
PatIdHist	224630	Pseudonymisierte „historische“ Versichertennummer anhand derer Versicherte im Längsschnitt betrachtet werden können
GebD	01/07/1954	Geburtsdatum des Versicherten
Sex	1	Geschlecht (1=männlich oder 2=weiblich)
vver		Verwandtschaftsverhältnis
PLZ	89	2-stellige Postleitzahl des Wohnortes des Versicherten
vomDatum	01/01/1987	Beginn des Versicherungsverhältnisses
bisDatum	31/12/9999	Ende des Versicherungsverhältnisses (Jahr 9999 bedeutet, dass der Versicherte nach wie vor in der Krankenkasse versichert ist)
AGR		Austrittsgrund (z.B. Kassenwechsel, Tod, etc.)

Tabelle 7 Ausschnitt aus dem Stammdatensatz einer Gesetzlichen Krankenversicherung

6.2.2 Klassifikationssysteme

Für die durchgeführten Sekundärdatenanalysen sind zwei Klassifikationssysteme von herausragender Bedeutung, eines für Arzneimittel und eines zur Darstellung von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

6.2.2.1 Arzneimittel-Klassifikation (ATC-/DDD-Systematik)

Für die Arzneimittel-Klassifikation wurde das international anerkannte ATC-System (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Code) in der vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) geführten amtlichen Fassung für den deutschen Arzneimittelmarkt mit DDD-Angaben verwendet (DIMDI, 2007). Für die Interpretation der vorliegenden Auswertungen ist es wichtig, daran zu erinnern, dass dem DDD-Konzept eine Dosierung zu Grunde liegt, die nicht unbedingt der therapeutisch adäquaten Dosierung entspricht, sondern als „technische Größe“ dem internationalen Vergleich von verbrauchten Arzneimittelmengen dient (Fricke et al., 2008; WHO, 2007).

Das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem teilt Arzneimittel entsprechend dem Organ bzw. Organsystem, auf das sie wirken, in verschiedene hierarchisch gegliederte Gruppen ein. Es gibt 14 Hauptgruppen (1. Ebene) mit einer pharmakologischen/therapeutischen Untergruppe (2. Ebene). Die 3. und 4. Ebene sind chemische/pharmakologische/therapeutische Untergruppen, und die 5. Ebene benennt den chemischen Wirkstoff (Fricke et al., 2008). In Abbildung 2 ist exemplarisch die Klassifikation des kurzwirksamen Insulinanalogas Insulin lispro dargestellt.

Die Definierte Tagesdosis (DDD – defined daily dose) eines Arzneimittels stellt die mittlere tägliche Erhaltungsdosis (nicht Erst- oder Einstellungs-dosis) für die Hauptindikation bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg dar. Es handelt sich um eine rein rechnerische Größe, die nicht notwendigerweise die empfohlene Dosierung oder die tatsächlich angewendeten Dosierungen (PDD – prescribed daily dose) eines Arzneimittels wiedergibt. Sie stellt fast immer einen Kompromiss dar und basiert auf den von den Herstellern in den Fachinformationen

dargelegten Angaben sowie auf den in verschiedenen Ländern verwendeten Dosierungen (Fricke et al., 2008; Pfannkuche et al., 2009; WHO, 2007)

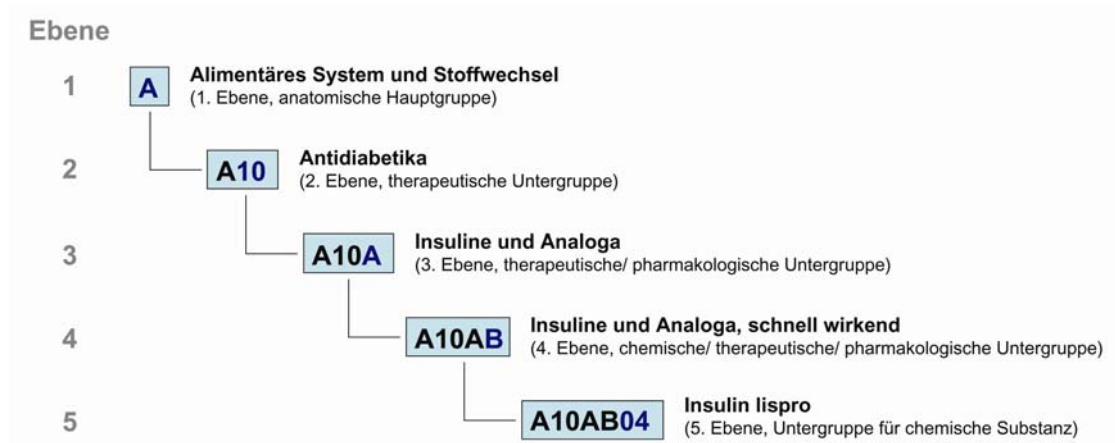


Abbildung 2 Systematik des ATC-Codes am Beispiel von Insulin lispro (Pfannkuche et al., 2009)

6.2.2.2 ICD-10

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD: International Classification of Diseases) wird von der WHO herausgegeben (WHO, 2008) und im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ins Deutsche übertragen und kann auf dessen Homepage kostenlos gedownloadet werden. Die ICD-10 ist Teil der Familie der internationalen gesundheitsrelevanten Klassifikationen. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es für die ICD-10 zwei wesentliche Einsatzbereiche:

- Verschlüsselung von Todesursachen: ICD-10-WHO
- Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung: ICD-10-GM.

Seit dem 01.01.2000 wird die ICD-10 zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung gemäß den §§295 und 301 SGB V eingesetzt. Für diese Zwecke wird die ICD-10-GM verwendet, die bis zum Jahr 2003 als ICD-10-SGB-V bezeichnet wurde. GM bedeutet "German Modification", SGB V steht für "Sozialgesetzbuch V". Diese spezielle Ausgabe der ICD-10 beruht auf der deutschsprachigen ICD-10-WHO-Ausgabe, wurde jedoch für die

Zwecke des fünften Sozialgesetzbuches deutlich verändert. Die ICD-10-GM besteht aus zwei Teilen:

- Band 1 enthält das Systematische Verzeichnis, welches in Aufbau und Struktur der Vierstelligen Ausführlichen Systematik (VAS) der deutschsprachigen ICD-10-WHO-Ausgabe entspricht. Inhaltlich gibt es jedoch viele Unterschiede, die mit jeder neuen Version zunehmen.
- Band 2 enthält das alphabetische Verzeichnis zur ICD-10-GM mit einer umfangreichen Sammlung verschlüsselter Diagnosen aus dem Sprachgebrauch der ambulanten und stationären Versorgung. Es wurde bis zur Version 2004 der ICD-10-GM als ICD-10-Diagnosenthesaurus bezeichnet.

Die für Analysen zum (Typ-2-) Diabetes primär relevanten ICD-10-Codes sind in Abbildung 3 dargestellt.

Neben den in Abbildung 3 dargestellten Diagnoseschlüsseln auf der ersten bis vierten Ebene des ICD-10-Codes existieren, im ambulanten Bereich, zur Qualifizierung einer Diagnose weitere Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit:

- V = Verdachtsdiagnose bzw. auszuschließende Diagnose,
- Z = (symptomloser) Zustand nach der betreffenden Diagnose,
- A = ausgeschlossene Diagnose,
- G = gesicherte Diagnose (auch anzugeben, wenn A, V oder Z nicht zutreffen).

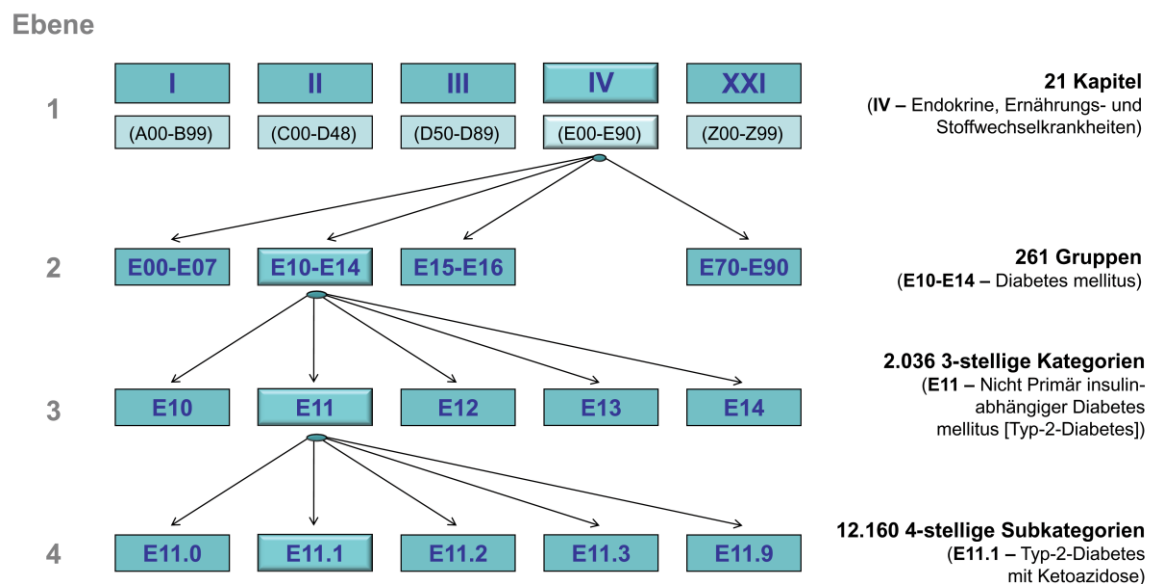


Abbildung 3 ICD-10-Codierungen zur Klassifikation eines Diabetes mellitus nach ICD-10-GM in der Version des Jahres 2008 (DIMDI, 2008)

In der ambulanten Versorgung (§295 SGB V) sind die Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit obligatorisch. In der stationären Versorgung (§301 SGB V) sind die Zusatzkennzeichen für die Diagnosesicherheit verboten, d.h., sie dürfen nicht verwendet werden. Als weiteres Zusatzkennzeichen kann ggf. eine Seitenlokalisierung (R = rechts; L = links; B = beidseitig) codiert werden. Die Zusatzkennzeichen für die Seitenlokalisierung dürfen sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung verwendet werden (DIMDI, 2008).

6.2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit den Programmen R300[®] und K302[®] der Firma Interforum sowie mit dem Software-Paket SAS in der Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Fallzahlkalkulationen wurden mit den Programmen EpiInfo 3.4.3 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) und WinEpiScope 2.0 berechnet. In der Regel werden Ergebnisse entweder absolut, in Prozent oder als Mittelwert inkl. Standardabweichung angegeben. Bei Gruppenvergleichen wird, ggf. eine Odds Ratio ermittelt. Sich nicht überschneidende KI wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Prüfung der statistischen Signifikanz auf dem Niveau von 5% erfolgte bei dichotomen Variablen mittels des Chi-Quadrat-Tests. Betragen die Randsummen einer Vierfelder-Tafel weniger als fünf wurde Fishers exakter Test verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden i.d.R. mittels t-test auf statistische Signifikanz überprüft. Detaillierte Angaben zu den angewandten statistischen Verfahren finden sich in den einzelnen Abschnitten. Da die GEK, wie im Folgenden noch gezeigt wird, ein im Vergleich zur gesamten GKV spezifisches Kollektiv aufweist, wurde an einigen Stellen der Arbeit, um eine externe Vergleichbarkeit zu ermöglichen, das Verfahren der direkten Altersstandardisierung angewendet. Für die Altersstandardisierung wurde die GKV-Statistik KM 6, Stand 01.07.2007 als Referenzpopulation ausgewählt (BMG, 2007). Die Daten basieren auf Angaben der einzelnen GKVen. In der Summe wird durch die KM 6-Statistik also die gesamte GKV-Versichertenpopulation am Stichtag 1. Juli 2007 abgebildet. Dies birgt den Vorteil in sich, dass altersstandardisierte Auswertungen einzelner GKVen mit Auswertungen auf Basis der Gesamt-GKV-Daten verglichen werden können, auch wenn diese nicht altersstandardisiert

wurden. Alters- und geschlechtsstandardisierte Werte sind als hochgerechnete Werte zu verstehen, die Angaben darüber machen, wie hoch der Wert (z.B. Ausgaben für Arzneimittel) wäre, wenn die Studienpopulation (hier GEK-Population) eine gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung wie die Referenzpopulation (hier die Gesamt-GKV-Population in Form der KM6-Population) hätte (Glaeske et al., 2008a).

6.2.4 Routinedaten der Gmünder ErsatzKasse (GEK)

Die einzelnen genutzten Datensätze sowie die Zeiträume, in dem diese zur Verfügung standen, sind in Abbildung 4 dargestellt. Während die Stamm-Daten, die stationären-Daten und die Daten der über Apotheken abgerechneten Arznei- und Hilfsmittel bereits ab dem Jahr 2000 und früher genutzt werden können¹, sind die Verordnungsdaten über Heil- und Hilfsmittel, die über sonstige Leistungserbringer abgerechnet wurden, sowie die B-Datensätze der DMP zum Diabetes mellitus erst mit dem Jahr 2003 hinzugekommen. Die ambulanten Diagnosedaten schließlich stehen den Krankenkassen seit der Neufassung des SGB V durch das GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) seit dem Jahr 2004 zur Verfügung.

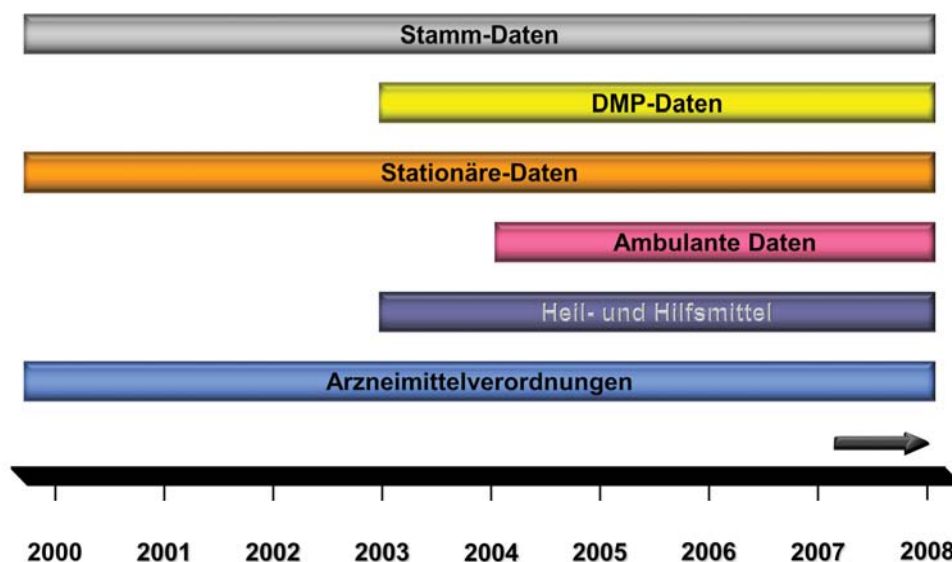


Abbildung 4 Übersicht zu den ab verschiedenen Zeitpunkten zur Verfügung stehenden Routinedaten der GEK

¹ Da der historische Versichertenbezug erst ab dem Jahr 2000 vorliegt, wird in der Regel erst ab diesem Zeitpunkt auf die Arzneimittelverordnungsdaten zurückgegriffen.

Zum Zeitpunkt der Analyse lagen bis einschließlich des Jahres 2007 die folgenden Datensätze vor:

- Stammdaten
- Arzneimittelverordnungen
- Heil- und Hilfsmittel
- DMP-Daten.

Die ambulanten- und stationären-Daten lagen für das Jahr 2007 zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vollständig vor, so dass diese bei den nachfolgenden Auswertungen noch nicht berücksichtigt wurden.

6.2.4.1 Stammdaten

Der Stammdatensatz umfasst, wie der Name bereits andeutet, die Stammdaten der in der GEK versicherten Personen, wie beispielsweise das Geschlecht, das Geburtsdatum, den Wohnort, Versicherungszeiten, etc. und wird kontinuierlich fortgeschrieben.

Die nachfolgenden Auswertungen berücksichtigen, dass auch nach dem Austritt aus einer gesetzlichen Krankenversicherung dem Versicherten eine Karenz von 30 Tagen gewährt wird, in der er weiter Leistungen in Anspruch nehmen kann (§19 Abs. 2 SGB V). Fehlzeiten bis zu 30 Tagen führten bei den nachfolgenden Auswertungen nicht zum Ausschluss aus der ganzjährigen Versichertengruppe.

In der GEK waren in den Jahren 2000 – 2007 je nach Jahr deutschlandweit etwa 1,3 – 1,6 Mio. Personen versichert, was einem Anteil von ca. 1,7% bis 2,0%² an der bundesdeutschen Bevölkerung entspricht und für bevölkerungsbezogene Auswertungen eine ausgesprochen breite und empirisch belastbare Basis bildet (Grobe et al., 2006-2007).

Der Männeranteil lag je nach Jahr in der GEK zwischen 53% und 58%. In Relation zur gesamten GKV lag der Männeranteil in allen betrachteten Jahren über dem GKV-Schnitt von knapp 47%. Das Durchschnittsalter der GEK-Versicherten lag im Jahr 2007 bei 37,6 Jahren (Männer: 38,5 Jahre; Frauen: 36,6 Jahre) und damit – wie auch in den betrachteten Vorjahren - deutlich unter

² Vgl. Statistisches Bundesamt Deutschland und Statistische Ämter des Bundes und der Länder

dem GKV-Durchschnitt von rund 43 Jahren. Die GEK ist im Vergleich zur GKV also eine „jüngere“ und zudem eher „männliche“ Krankenkasse. In Abbildung 5 ist exemplarisch die Alters- und Geschlechtsverteilung der GEK im Vergleich zur gesamten GKV dargestellt.

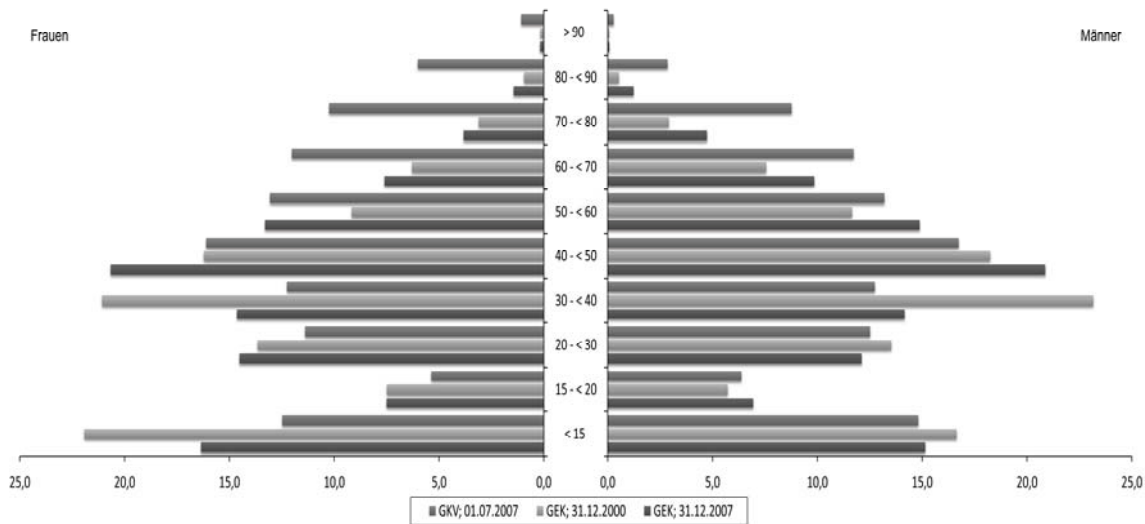


Abbildung 5 Altersverteilung der GEK-Population 2000 und 2007 und der GKV-Population 2007 (KM6, Stand: 01.07.2007: BMG, 2007)

Jahr	Erkrankungspräval. (in %)		Arzneimittelpräval. (in %)		Diagnosepräval.++ (in %)		Krankenhauspräval. § (in %)	
	Gesamt	DV	Gesamt	DV	Gesamt	DV	Gesamt	DV
2000	81,2	83,5	80,5	82,9	-	-	9,8	9,7
2001	81,7	83,6	81,0	83,1	-	-	10,1	9,8
2002	81,4	83,4	80,8	82,8	-	-	10,2	10,0
2003	80,8	82,8	80,1	82,2	-	-	10,2	10,1
2004*	89,8	90,9	72,9	75,3	89,1	90,3	9,8	9,9
2005*	90,7	91,6	74,3	76,5	90,0	91,1	9,7	10,0
2006*	90,8	91,3	73,6	75,3	90,1	90,8	9,9	10,3
2007+	-	-	74,7	76,5	-	-	-	-

Tabelle 8 Arzneimittel-, Diagnose- und Krankenhausprävalenz aller GEK-Versicherten (Gesamt) gegenüber dem Kollektiv der über die Jahre 2000-2007 durchgängig Versicherten (DV). *Ambulante Diagnosen liegen (erst bzw. bislang) nur für die Jahre 2004 bis 2006 vor; + die Stationären Daten für das Jahr 2007 lagen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vollständig vor, so dass sie an dieser Stelle nicht berücksichtigt werden konnten. ++Es handelt sich um Roh-Daten, so dass im Vergleich zu den nach Geschlecht und Alter adjustierten Werten in den Publikationen von Grobe und Kollegen (Grobe et al., 2006-2007) geringgradige Abweichungen auftreten. § Die Krankenhausprävalenz wurde über die vollstationäre Aufnahme definiert.

Die „Erkrankungsprävalenz“ (Hauner et al., 2003, 2007; Papoz, 1993; Schubert et al., 2005; Stock et al., 2006), abgebildet über die

- „Arzneimittelprävalenz“, d.h. mindestens eine Verordnung eines Arzneimittels pro Jahr,
- die „ambulante Behandlungsprävalenz“, d.h. mindestens ein Kontakt zur ambulant ärztlichen Versorgung pro Jahr und bzw. oder
- die „stationäre Behandlungsprävalenz“, d.h. mindestens ein Tag pro Jahr in vollstationärer Behandlung in einem Krankenhaus

lag in der GEK über die Jahre 2004 – 2006 im Mittel bei 91,3% (Tabelle 8). Von den in etwa 1,3 – 1,6 Mio. Versicherten waren knapp mehr als 900.000 durchgängig, d.h. die vollen acht Jahre, in der GEK versichert.

6.2.4.2 Arzneimitteldaten

Der Arzneimitteldatensatz enthält alle zu Lasten der GEK übermittelten Rezepte, die über Apotheken abgerechnet worden sind. Der Weg den die Daten vom Arzt über den Patienten und die Apotheke bis hin zur Krankenkasse bzw. dem Forschungsdatensatz nehmen, ist in Abbildung 6 dargestellt.

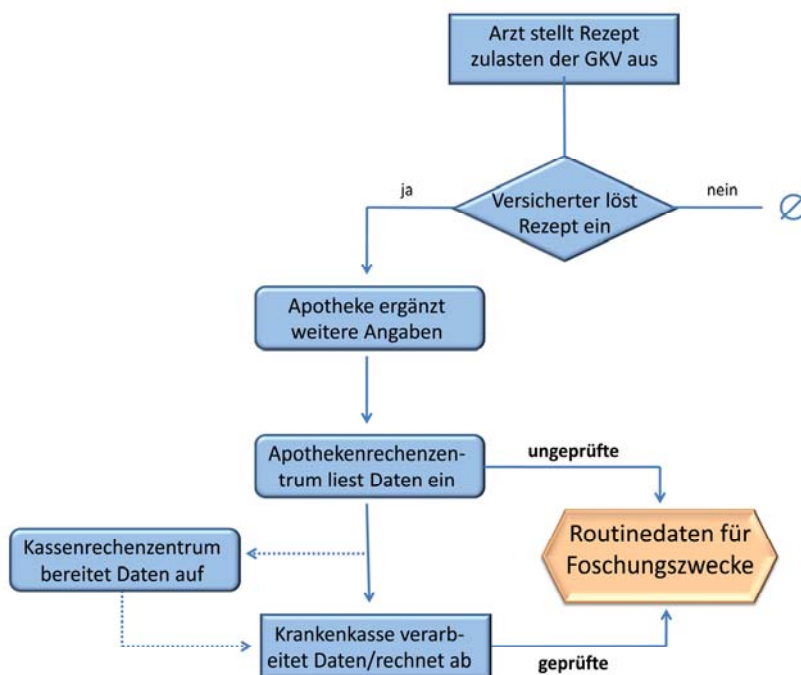


Abbildung 6 Der Weg eines Rezeptes vom Ausstellen bis zur Auswertung (mod. nach Hoffmann, 2008)

Gemäß §300 SGB V sind Apotheken verpflichtet, den Krankenkassen Verordnungsblätter in digitalisierter Form zuzustellen, wofür Rechenzentren (wie z.B. das Norddeutsche

Apothekenrechenzentrum (NARZ)) in Anspruch genommen werden können (Spitzenverbände der Krankenkassen & DAV, 1994) und in der Regel auch genommen werden. Durch die Apothekenrechenzentren werden die in Papierform vorliegenden Verordnungsblätter eingescannt und damit in eine elektronische Version überführt. Die bei diesem Prozess einzulesenden „Pflichtfelder“ sind in der technischen Anlage 3 näher definiert (BKK BV, 2008). Die an dieser Stelle vorliegenden Daten sind noch nicht abschließend geprüft, können und werden aber bereits für Forschungszwecke verwendet (Hoffmann, 2008; Schröder et al., 2007).

Im (vor-) letzten Schritt der Prozesskette, erhalten die Krankenkassen bzw. von ihnen beauftragte Krankenkassenrechenzentren, wie z.B. die Firma Interforum in Leipzig, sowohl die elektronisch erfassten Informationen, als auch die Rezepte im Original sowie deren eingescannten Kopien (Images). Die Daten bzw. die Verordnungsblätter werden von den Krankenkassen (-Rechenzentren) geprüft und ggf. beanstandet (retaxiert). Die nach diesem Schritt vorliegenden Daten bilden die von der Krankenkasse tatsächlich getragenen Kosten ab, es handelt sich um geprüfte Daten (Hoffmann, 2008), die in dieser Form auch den nachfolgenden Analysen zugrunde liegen.

Ganz allgemein sind zwischen den Jahren 2000 und 2007 zu Lasten der GEK über 57 Mio. Rezepte über Apotheken abgerechnet worden. Annähernd 54 Mio. Rezepte entfielen hierbei auf den Fertigarzneimittelmarkt und umfassten ca. 77,5 Mio. verordnete Arzneimittelpackungen.

Eine Übersicht zu den Gesamtausgaben der GEK für Arzneimittel ist in Abbildung 7 dargestellt. Anteilig entfielen über die Jahre 2000 – 2007 90,7% der Gesamtausgaben für Arzneimittel (inkl. Antidiabetika) auf den Markt der Fertigarzneimittel, 5,1% auf Rezepturen und 3,3% auf sonstige Leistungen wie Hilfsmittel (exkl. Diabetes-Teststreifen), BtM- und Notdienstgebühren, Beschaffungskosten, etc. Auf den Indikationsbereich Diabetes mellitus, in diesem Fall bestehend aus antidiabetischen Arzneimitteln als Teil des Fertigarzneimittelmarktes und Diabetes-Teststreifen als Teil der sonstigen Leistungen, die über Apotheken abgerechnet wurden, entfielen anteilig, bezogen auf die Gesamtausgaben für Arzneimittel, 6,0% (Antidiabetika: 4,5%; Diabetes-Teststreifen: 1,5%). Detailliertere Auswertungen zur Versorgungssituation von GEK-Versicherten mit Arzneimitteln sind in den jährlich erscheinenden GEK-Arzneimittel Reporten

zu finden (Glaeske & Janhsen, 2000-2007; Glaeske et al., 2008a) und sollen an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.

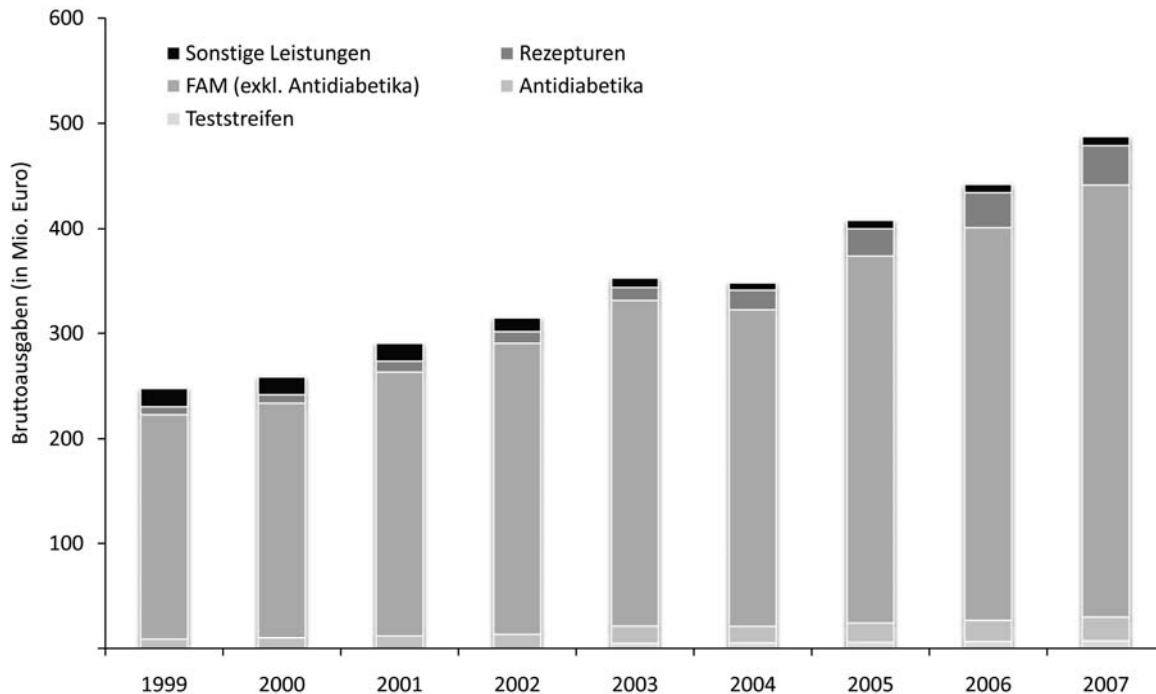


Abbildung 7 Gesamtausgaben der GEK für Arzneimittel differenziert nach Antidiabetika und Diabetes-Teststreifen sowie dem Fertigarzneimittelmarkt (FAM), individuell hergestellten Rezepturen und sonstigen Leistungen wie beispielsweise Hilfsmittel, Beschaffungskosten oder Notdienst- und BtM-Gebühr

6.2.4.3 Ambulante Daten

Als weitere Datenquelle, die für die Versorgungsforschung genutzt werden kann, stehen seit der Änderung des §295 SGB V in Folge des GMG seit dem Jahr 2004 kontakt- bzw. personenbezogene Daten aus Vertragsarztpraxen zur Verfügung. Die Vertragsärzte melden die patientenbezogenen Abrechnungsdaten, die u.a. die Versichertennummer, die über die ICD-10-Klassifikation verschlüsselten Diagnosen, den Behandlungszeitraum, den Abrechnungstag und die Abrechnungsziffern umfassen, an die für sie zuständige Kassenärztliche Vereinigung, welche diese Daten (über den Spitzenverband Bund) zur Abrechnung an die entsprechenden Krankenkassen weiterleitet.

Die verwendeten Daten umfassen entgegen den zuvor vorgestellten Arzneimitteldaten lediglich die Jahre 2004 bis 2006, da zum Zeitpunkt der Analyse nur von diesen die Informationen von

allen KVen vollständig vorlagen. Insgesamt umfassen die Daten über diese drei Jahre 28,1 Mio. Behandlungsfälle mit 92 Mio. Diagnosenennungen und 266 Mio. separaten Nennungen von Abrechnungsziffern (Grobe et al., 2006-2007). Die rohe ambulante Behandlungsprävalenz lag im Mittel über die Jahre 2004 bis 2006 bei 89,8% bzw. nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung auf die bundesdeutsche Bevölkerung bei ca. 91% bzw. bei ca. 88% für Männer und 95% für Frauen (Grobe et al., 2006-2007), womit innerhalb eines Jahres fast jeder GEK-Versicherte mindestens einen Kontakt zur ambulant ärztlichen Versorgung gehabt hat.

Die Diabetesprävalenz, d.h. die mindestens einmalige Codierung einer Diabetes-bezogenen ICD-10 Kodierung, lag in der Gruppe der Versicherten die mindestens einen ambulant ärztlichen Kontakt hatte, im Mittel bei 6,4% mit steigendem Trend über die Zeit (2004: 6,3%; 2005: 6,4%; 2006: 6,5%). Die detaillierte Verteilung der Diagnosen (E10-E14) auf die Gruppe der prävalenten Diabetiker für das Jahr 2006 ist in Abbildung 8 dargestellt. Eine Diagnose wurde einem Versicherten zugeordnet, wenn dieser entweder im laufenden Jahr jeweils nur eine der theoretisch fünf zur Verfügung stehenden Diagnose aufweisen konnte oder der Versicherte mindestens dreimal die selbe Diagnose innerhalb eines Jahres erhielt, ohne dass eine der anderen vier Diagnosen mehr als dreimal vorkam. Versicherte die auf diese Weise nicht eindeutig klassifiziert werden konnten, wurden als „undefiniert“ geführt.

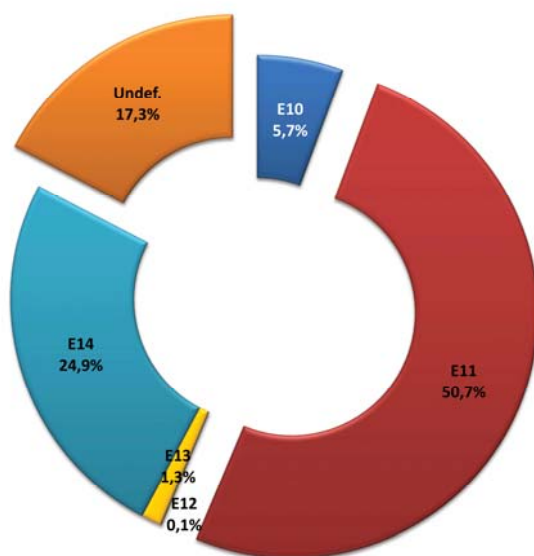


Abbildung 8 Verteilung der Versicherten mit mindestens einer Diabetes-Diagnose auf die ICD-10 Diagnosen E10 – E14 im Jahr 2006 (n = 105.477)

Bei Betrachtung der Abbildung 8 zeigt sich, dass selbst im Jahr 2006, in welchem die Datenqualität der ambulanten Daten an sich besser geworden ist (Grobe et al., 2006-2007), lediglich etwa vier Fünftel der Versicherten mit mindestens einer Diabetes Diagnose eindeutig zu klassifizieren sind. Während der Anteil von 5,7% an Diabetes mellitus Typ-1 Diagnosen in etwa den erwarteten Werten entspricht (Pfannkuche & Schicktanz, 2007), fällt der Anteil an Typ-2-Diabetikern mit etwas mehr als 50% sehr gering aus. Etwa ein Viertel der Diagnosen entfällt auf den ICD-10 Code E14 „nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus“. Eine sichere Identifizierung bzw. Klassifikation von Versicherten anhand von zu Abrechnungszwecken routinemäßig erhobenen Diagnosedaten kann, wie es an anderer Stelle bereits publiziert wurde, zumindest für die Jahre 2004 – 2006 nur durch Verknüpfung mit anderen Datenquellen, wie beispielsweise mit Arzneimitteldaten oder DMP-Daten, erfolgen (Schubert et al., 2005; Swart, 2007) .

6.2.4.4 Stationäre Daten

Seit dem Jahr 1996 stehen die gemäß §301 SGB V übermittelten stationären Leistungsfälle der GEK-Versicherten elektronisch für Forschungszwecke zur Verfügung. Neben dem Aufnahme- und Entlassungsdatum liegen eine Hauptdiagnose sowie maximal sieben Nebendiagnosen vor, die seit dem Jahr 2000 nach ICD-10 kodiert werden. In der Regel beziehen sich diagnosebezogene Auswertungen der Routinedaten auf die Hauptdiagnose. Wie Bitzer und Kollegen bereits zeigen konnten, ist hierbei allerdings zu beachten, dass chronische Erkrankungen, wie beispielsweise der Diabetes mellitus Typ-2 (ICD-10: E11), relativ häufig als Begleiterkrankungen, also als Nebendiagnose kodiert werden, ohne den Hauptbehandlungsanlass darzustellen. Der Typ-2-Diabetes stellte im Jahr 2006 z.B. in lediglich 1.388 Fällen den Hauptanlass für eine Krankenhausbehandlung dar, wurde jedoch in derselben Population bei ca. 14 Tsd. der Behandlungsfälle als Nebendiagnose erfasst. Gemessen an allen Hauptdiagnosen entspricht dies einem Anteil von 0,7% bzw. gemessen an allen Diagnosen (Haupt- und Nebendiagnosen) von 1,6%. Als Hauptdiagnosen werden Schlüssel verwendet, die eher bestimmte Zustände als definierte Krankheiten erfassen (Bitzer et al., 2005-2007). Das zweite besondere, was bei der Nutzung der stationären Daten zu beachten ist, ist das spezifische Diagnosespektrum, welches

mit diesen Daten abgebildet werden kann. Stationär behandelte sind in Relation zu ambulant behandelten Erkrankungsfällen seltenere Ereignisse, die üblicherweise aus einer schwerwiegenden Erkrankung resultieren (Bitzer et al., 2005-2007). Insgesamt umfasst der Datensatz über den Zeitraum 1996-2006 2 Mio. vollstationäre Krankenhausaufenthalte. Die Krankenhausprävalenz, definiert über mindestens einen Tag in einem Krankenhaus, beträgt über die Jahre 2000-2006 im Mittel 10,0% für alle Versicherten bzw. auch für alle über den entsprechenden Zeitraum durchgängig Versicherten.

6.2.4.5 B-Datensätze der DMP

Die nachfolgenden Ausführungen zu den Disease Management Programmen basieren in Teilen auf einer bereits veröffentlichten Arbeit:

Pfannkuche MS (2007): Disease-Management-Programm – Diabetes mellitus Typ-2. In: Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittelreport 2007. Asgard-Verlag: St. Augustin: 245-266.

Mit der Gesundheitsreform 2000 wurde auf der Basis kritischer Analysen des deutschen Gesundheitswesens, insbesondere des Gutachtens des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen zur Über-, Unter- und Fehlversorgung (SVR, 2001), die gesetzliche Grundlage für strukturierte Behandlungsprogramme³ in den §§137 f und g SGB V gelegt. Seit dem 01.07.2002 sind die rechtlichen Grundlagen dafür geschaffen worden, dass gesetzliche Krankenversicherungen strukturierte Behandlungsprogramme anbieten und eingeschriebene Versicherte entsprechend der Festlegungen in der Verordnung des BMG behandelt werden können (4. RSA-ÄndV). Die DMP Diabetes mellitus Typ-2 sind zusammen mit den DMP Brustkrebs als erste Programme in die Versorgung chronisch Kranker implementiert worden. Das „Besser-leben-Programm Diabetes“ der GEK hat im Jahr 2003 beim Bundesversicherungsamt die Zulassung erhalten, die Ende 2006 verlängert worden ist.

³ Disease Management („Krankheitsmanagement“) ist ein systematischer, sektorenübergreifender und populationsbezogener Ansatz zur Förderung einer kontinuierlichen, evidenzbasierten Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen über alle Krankheitsstadien hinweg. Der Prozess schließt die kontinuierliche Evaluation medizinischer, ökonomischer und psychosozialer Parameter sowie eine darauf beruhende kontinuierliche Verbesserung des Versorgungsprozesses auf allen Ebenen ein (Lauterbach, 2001)

Ein wichtiger Bestandteil der Qualitätssicherung in den Programmen ist die strukturierte (Erst- und Folge-) Dokumentation. Die RSAV legt hierbei detailliert fest, welche Parameter erhoben werden müssen. Eine detailliertere Übersicht zum Datenfluss in den Disease Management Programmen findet sich in Abbildung 9.

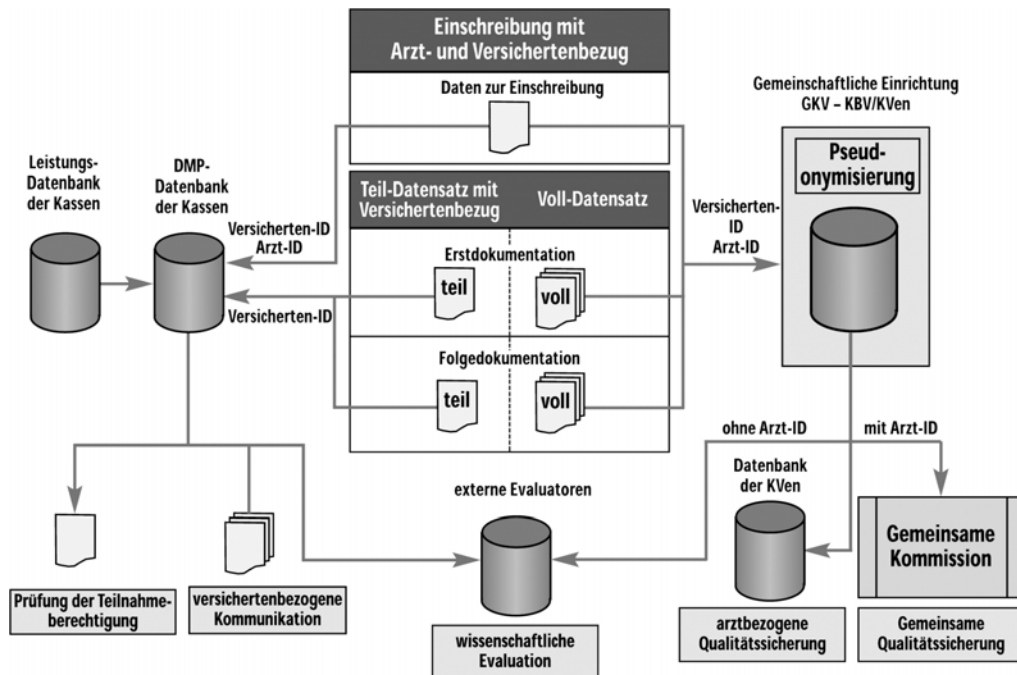


Abbildung 9 Datensatzstruktur und Datenfluss im DMP Diabetes mellitus Typ-2 (nach Dt. Ärzteblatt; 99 (22): A1484)

Die Dokumentationsbögen werden von den eingeschriebenen Ärzten an eine gemeinsame Datenannahmestelle weitergeleitet und dort in zwei Datensätze geteilt. Den sog. A-Datensatz erhalten die gemeinsamen Einrichtungen aus Ärzten und Krankenkassen. Er umfasst in pseudonymisierter Form alle medizinischen Angaben und dient der Qualitätssicherung der Programme. Die Krankenkassen erhalten dagegen einen gekürzten B-Datensatz. Dieser enthält nur wenige Angaben, die für die Durchführung der Programme notwendig sind, sowie verallgemeinerte Statusinformationen. Von Seiten der GEK wurde dem ZeS der Universität Bremen ein Datensatz zu Ein- und Austrittszeiten aus dem DMP-Diabetes mellitus Typ-1 über den Zeitraum 2005⁴-2007 sowie die Daten des kompletten B-Datensatzes des DMP T2DM von April 2003 bis Ende 2007 aus allen KV-Bezirken zur Verfügung gestellt.

⁴ Das DMP Diabetes mellitus Typ 1 der GEK wurde im Jahr 2005 in die Versorgung von Diabetikern implementiert.

Insgesamt zeigt die Datenqualität der B-Datensätze, ähnlich den Feststellungen im Qualitätsbericht der KV Nordrhein (KV NO, 2005), ein heterogenes Bild. Neben zahlreichen mehrfach vorkommenden Einträgen, mussten während der Aufbereitungsprozesse weitere Datensätze aufgrund fehlender Plausibilität ausgeschlossen werden. Als Ausschlusskriterien dienten hierbei v.a. die folgenden Punkte:

- keine vollständige Einschreibungs- und Erstdokumentation,
- Folgedokumentation ohne Erstdokumentation,
- Folgedokumentation zeitlich vor der Erstdokumentation,
- Dokumentationen vor dem offiziellen Programmstart,
- keine Stammdaten zu den Versicherten.

Lagen mehrere Erstdokumentationen vor (bedingt z.B. durch einen Arztwechsel) wurde die jeweils erste als Eintritt ins DMP gewertet. Der Beginn der zu evaluierenden DMP-Teilnahme ist damit das Datum des ersten Arzt-Patientenkontaktes innerhalb des Versorgungsmodells.

Über die entsprechenden Laufzeiten der beiden Disease Management Programme zum Diabetes mellitus waren insgesamt 31.774 Versicherte Typ-2-Diabetiker und 1.835 Versicherte mit einem Typ-1-Diabetes mellitus jemals eingeschrieben gewesen. Zum Stichtag 31.12.2007 nahmen noch 18.738 Typ-2- sowie 1.691 Typ-1-Diabetiker an einem der auf KV-Ebene organisierten Programme teil. Verglichen mit den Ambulanten Diabetes Diagnosen E10 (Typ-1-Diabetes) und E11 (Typ-2-Diabetes) des Jahres 2006 (Abbildung 8) lag die DMP-Teilnahmequote bei 28,3% bzw. 35,1%, mit erheblicher regionaler Varianz.

Von den 18.738 noch aktiven DMP-Teilnehmern des DMP Diabetes mellitus Typ-2 waren 65% männlich und 35% weiblich. Das mittlere Alter der DMP-Teilnehmer betrug zum Jahr 2007 61,4 ± 10,9 Jahre und war damit vergleichbar zum Durchschnittsalter aller über die ambulanten Diagnosedaten des Jahres 2006 zu klassifizierenden Diabetiker, welches bei 61,5 Jahren lag ($p=0,2$). Der Diabetes mellitus war den noch aktiven Teilnehmern im Schnitt über 6 Jahre vor der Einschreibung in das strukturierte Behandlungsprogramm bekannt. Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt betrug 55,7 Jahre (Männer: 55,4 Jahre; Frauen: 56,2 Jahre; $p<0,0001$). Auf

einen Teilnehmer kommen bei einer mittleren Teilnahmedauer von $668,4 \pm 401,5$ Tagen 1,3 Erst- und 4,26 Folgedokumentationen (Tabelle 9).

Hinsichtlich der Validität der DMP-Daten zeigt sich ein heterogenes Bild. Beispielsweise wird die Hypertonie als Begleiterkrankung zum Diabetes mellitus Typ-2 sowohl in der Erst- als auch in den Folgedokumentationen abgefragt. Betrachtet man, wie häufig Überschneidungen auftreten, zeigt sich, dass 86% der in Erstdokumentationen als Hypertoniker klassifizierten Diabetiker keinen entsprechenden Eintrag in ihren Folgedokumentationen erhielten. Lediglich knapp 12% wiesen in beiden einen Eintrag auf, annähernd 1,7% lediglich in einer der Folgedokumentationen ($p < 0,0001$). Auf der anderen Seite konnte zu 99,3% der über die DMP-Daten als Hypertoniker klassifizierten Versicherten im Jahr 2006 eine ambulante Diabetes Diagnose sowie in 85,3% der Fälle auch eine Diagnose essentielle Hypertonie identifiziert werden.

	Abs. / MW	SD	Range
Anzahl der Versicherten im DMP	18.738		
männlich	12.150		
weiblich	6.588		
Mittleres Alter der Versicherten zum DMP-Eintritt (in Jahren)	61,35	10,93	16-96
männlich	61,20	10,46	17-95
weiblich	61,62	11,75	16-96
Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (in Jahren)	55,68	11,14	12-96
Dauer der Erkrankung in Jahren vor Einschreibung	6,19	6,25	1-51
Anzahl Erstdokumentationen pro Versicherten	1,31	0,55	1-6
Anzahl Folgedokumentationen pro Versicherten	4,26	2,69	1-18
Mittlere Teilnahmedauer (in Tagen)	668,43	401,47	1-1.747
männlich	675,50	401,55	3-1.733
weiblich	655,38	401,01	1-1.747

Tabelle 9 Basis-Charakteristika der noch aktiven DMP-Teilnehmer Typ-2-Diabetes mellitus (zum Stichtag 31.12.2007)

6.2.4.6 Heil- und Hilfsmittel

Die nachfolgenden Ausführungen zu Diabetes-Teststreifen basieren in Teilen auf einer bereits veröffentlichten Arbeit:

Pfannkuche MS, Hoffmann F (2008): Versorgung von Diabetikern mit Diabetes-Teststreifen. In: Kemper C, Koller D, Glaeske G: GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2008. Asgard-Verlag: St. Augustin: 150-175

Die letzte Datenquelle der GEK, die genutzt wurde, betrifft den nach §302 SGB V abgerechneten Bereich der „sonstigen Leistungserbringer“, d.h. der Heil- und Hilfsmittel. Nach den Hilfs- und Heilmittel-Richtlinien des G-BA handelt es sich bei Hilfsmitteln, wie beispielsweise den Diabetes-Teststreifen oder -Lanzetten, um „sächliche medizinische Leistungen“. Üblicherweise werden unter Hilfsmitteln Produkte verstanden, die konzeptionell für die besonderen Bedürfnisse kranker oder behinderter Menschen entwickelt und hergestellt werden und die ausschließlich oder überwiegend von diesen Personen genutzt werden. Jedes Hilfsmittel ist für die GKV hierbei ein Medizinprodukt, aber nicht jedes Medizinprodukt ist in diesem Duktus auch ein Hilfsmittel (Scharnetzky et al., 2005). Im Gegensatz zu den Hilfsmitteln handelt es sich bei Heilmitteln, dem zweiten unter dem Oberbegriff der Heil- und Hilfsmittel subsummierten Begriff, wie z.B. der Podologie, um „persönlich zu erbringende medizinische Leistungen“, die zumeist nicht von Ärztinnen oder Ärzten erbracht werden (Scharnetzky et al., 2005).

Der Leistungsanspruch der GKV-Versicherten definiert sich hierbei über den auch als „Hilfsmittel-Paragrafen“ bezeichneten §33 SGB V bzw. über dessen Konkretisierung in Form des Hilfsmittelverzeichnisses gemäß §128 SGB V sowie die Hilfsmittel-Richtlinie des G-BA gemäß §92 SGB V. Das Abrechnungsverfahren ist, im Vergleich zum Verfahren nach §300 (Arzneimittel), als sehr heterogen und verbesserungswürdig zu bezeichnen, was sich auch in Teilen in der Datenqualität widerspiegelt (Scharnetzky et al., 2004, 2005; Deitermann et al., 2006, 2007; Kemper et al., 2008).

Da bestimmte Hilfsmittel, wie z.B. Diabetes-Teststreifen, auch über Apotheken abgegeben und abgerechnet werden, werden bei entsprechenden Auswertungen sowohl die Daten nach §300 als auch nach §302 SGB V berücksichtigt. Insgesamt standen die Hilfsmitteldaten über den Zeitraum

der Jahre 2003 – 2007 zur Verfügung. Die Selektion der Teststreifenverordnungen erfolgte sowohl in den Arzneimittel- als auch den Hilfsmitteldatensätzen über eine aus der Lauer-Taxe definierte PZN-Referenzliste. Da bei der Datenprüfung der aus den Hilfsmitteldaten gewonnenen Verordnungen über Teststreifen Unplausibilitäten in der Anzahl Packungen in Verbindung mit den Ausgaben auftraten, wurde bei den entsprechenden Verordnungen die Anzahl Packungen über den medianen Preis, der, da abrechnungsrelevant, als korrekt angenommen wurde, neu berechnet.

Über den Zeitraum der Jahre 2003 bis 2007 konnten insgesamt fast 500.000 Verordnungen für über 73 Mio. Teststreifen identifiziert werden. Mehr als 2/3 dieser Verordnungen (77,3%) bzw. zwei Drittel der entsprechend verordneten Teststreifen (67,9%) entstammen den jeweiligen Arzneimitteldatensätzen, d.h. sie wurden über eine Apotheke bezogen. Für weitergehende Auswertungen wird auf die o.g. Publikation verwiesen.

6.2.5 Definition der Analysenpopulation

Wie bereits erwähnt, weisen Routinedaten aufgrund ihres primär auf Abrechnungsvorgänge zwischen den Gesetzlichen Krankenkassen und Leistungserbringern ausgerichteten Zweck, spezifische Eigenschaften und Nachteile auf, die bei Analysen auf dieser Datenbasis beachtet werden müssen. Gerste und Gutschmidt (Gerste & Gutschmidt, 2006) konnten wie auch Giersiepen und Kollegen (Giersiepen et al., 2007) beispielsweise in den letzten Jahren zeigen, dass die vorliegenden ambulanten Diagnosen einige Inkonsistenzen aufweisen, die u.a. mit dem Abrechnungszweck dieser Daten in Verbindung gebracht werden. In beiden Arbeiten wurden bei als Diabetikern klassifizierten Versicherten / Patienten zwischen Arzneimittelverordnungen und Diagnosen und auch innerhalb der Diagnosen Inkonsistenzen bzw. eine Unter- und auch eine Fehlcodierung identifiziert. Um dennoch zwischen sicheren und fraglichen (Typ-2-) Diabetikern unterscheiden zu können, wurde in den nachfolgenden Analysen ein mehrstufiges Prinzip angewandt, welches eine Erweiterung der „internen Diagnosevalidierung“ nach Ferber und Kollegen (Schubert et al., 2005) darstellt. Für die Identifizierung von (Typ-2-) Diabetikern wurden jeweils sowohl die Arzneimittelverordnungen, die ambulanten Diagnosen sowie die B-

Datensätze der Disease Management Programme (Pfannkuche, 2007) Diabetes mellitus Typ-1 und -Typ-2 herangezogen (s.a. Abbildung 1).

Die Selektion der Diabetiker erfolgte aus den Arzneimitteldaten anhand der vierstelligen ATC-Bereiche A10A (Insuline) und A10B (Orale Antidiabetika), aus den Diagnosedaten über die ICD-10-Codes E10 (Typ-1 Diabetes mellitus) und E11 (Typ-2 Diabetes mellitus) sowie über die Einschreibe- bzw. Folgedokumentation der B-Datensätze der DMP Diabetes mellitus Typ-1 und -Typ-2. Die anschließende Klassifikation der Diabetesfälle in Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist in Abbildung 10 dargestellt. Ein T2DM wurde als „sicher“ klassifiziert, wenn

- eine Einschreibung in einem entsprechenden DMP vorlag,
- in 50% oder mehr der Jahre mit entsprechender Diagnose, diese jeweils mindestens in drei Quartalen dokumentiert wurde oder wenn
- in 50% oder mehr der Jahre mit entsprechender Medikation jeweils zwei oder mehr Packungen verordnet wurden und in mindestens einem Jahr hiervon zwei oder mehr Packungen eines oralen Antidiabetikums Teil des Verordnungsspektrums waren.

Die Klassifikation „sicher“ wurde für den Typ-1-Diabetes definiert als

- Einschreibung im DMP Diabetes Mellitus Typ-1 oder als
- 50% oder mehr der Jahre mit entsprechender Diagnose mit jeweils mindestens drei Diagnosequartalen.

Diabetesstatus	Insulin	AM Jahre mit ≥ 2 Pack OAD (in Mono / Kombi)		Diagnosejahre mit ≥ 3 Diagnosen/Jahr		DMP
		$\geq 50\%$	$< 50\%$	$\geq 50\%$	$< 50\%$	
Typ-1	Sicher					
	Wahrscheinlich					
Typ-2	Sicher					
	Wahrscheinlich					

Abbildung 10 Klassifikationsschemata zur Selektion und Definition von Diabetikern

Die Identifikation der Analysenpopulation, d.h. der GEK-Versicherten, die einen T2DM aufwiesen und mit einem kurzwirksamen Insulin behandelt wurden, erfolgte auf der Basis aller Versicherten, die zwischen den Jahren 2000 und 2007 mindestens einen Tag in der GEK versichert waren.

Aus den Arzneimitteldatensätzen der Jahre 2000 bis 2007 konnten über 48 Tsd. Versicherte selektiert werden, die in mindestens einem der Jahre ein OAD verordnet bekamen sowie in 50% oder mehr der Jahre mit einer entsprechender (A10-) Medikation jeweils zwei oder mehr Packungen erhielten. Aus den B-Datensätzen der DMP-Programme zum T2DM aus den Jahren 2003 – 2007 konnten über 31 Tsd. Versicherte als Diabetiker identifiziert werden. Die dritte genutzte Datenquelle stellen die ambulanten Diagnosedaten der Jahre 2003 – 2006 dar, aus welchen ca. 35 Tsd. Versicherte mit einer entsprechenden Diagnose selektiert wurden. Eine ambulante Diabetes-Diagnose konnte 57,4% der über die Arzneimitteldaten selektierten Versicherten zugeordnet werden, wobei in 0,4% der Fälle ein offensichtlicher Konflikt zu Tage trat. Es lagen gleichzeitig in 50% oder mehr der Jahre mit einer Diabetes-Diagnose jeweils mehr als drei Typ-1-Diabetes Diagnosen – wie auch gleichzeitig eine Einschreibung in das DMP T2DM – vor. Da diese Inkonsistenz nicht aufgelöst werden konnte, wurden die entsprechenden 184 Versicherten ausgeschlossen. Über alle drei Datensätze hinweg konnten 72.759 Versicherte „sicher“ als Typ-2-Diabetiker klassifiziert werden (Abbildung 11).

Ausgehend von den über 72 Tsd. sicheren Typ-2-Diabetes Fällen wurden zwei Analysenpopulationen gebildet. Das erste Kollektiv (Abbildung 12) setzt sich aus inzidenten Diabetikern zusammen, d.h. in diesem Fall aus Versicherten, die als Typ-2-Diabetiker klassifiziert werden konnten und bei denen zwischen ihrem Eintritt in die GEK und der ersten Verordnung eines Antidiabetikums (orales Antidiabetikum oder Insulin) mindestens ein halbes Jahr lag bzw. wenn der Versicherungsbeginn in der GEK vor dem Jahr 2000 lag, die erste Verordnung erst nach dem 01.07.2000 erfolgte und die über mindestens 1 Jahr nach zu beobachten waren (Abbildung 13). Von den Analysen ausgeschlossen wurden alle Versicherte, die vor dem Studienende zum 31.12.2007 aus der GEK ausgeschieden sind, mit der Ausnahme der Versicherten, die im Untersuchungszeitraum gestorben sind. Dieses zusätzliche Ausschlusskriterium ist notwendig, da der in den Stammdaten verschlüsselte Austrittsgrund der Versicherten nur für die Stammversicherten, nicht aber für die Familienversicherten abgelegt wird. Konkret bedeutet dies, dass im Falle eines Ausscheidens eines Familienversicherten aus der GEK nicht differenziert werden kann zwischen einem Todesfall und allen weiteren Gründen. In

der Gesamtschau kann die Variable Austrittsgrund in der Ausprägung „Tod“ allerdings verwendet werden, da ein Todesfall ein Todesfall bleibt.

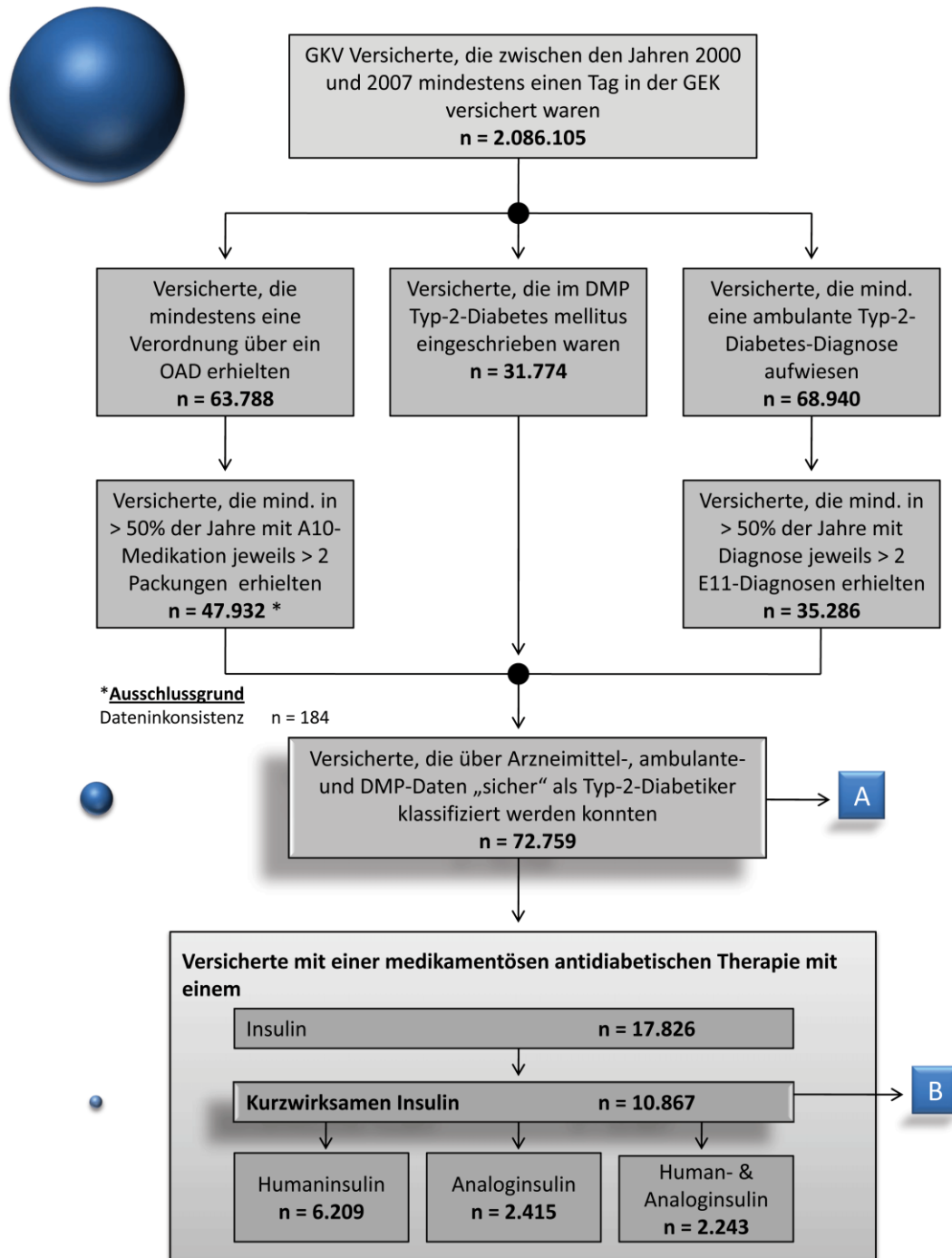


Abbildung 11 Übersicht zur Selektion der als „sicher“ zu klassifizierenden Typ-2-Diabetiker in der GEK-Population der Jahre 2000 – 2007. Die am linken Rand angegebenen Kreise zeigen die Größe der Kollektive in Relation zur Grundgesamtheit an. Die Buchstaben „A“ und „B“ verweisen auf weiterführende Übersichten, die nachfolgend dargestellt sind.

Insgesamt konnten über 26 Tsd. inzidente Typ-2-Diabetiker identifiziert werden, von denen wiederum annähernd 3 Tsd. im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2007 auch mindestens eine Verordnung über ein kurzwirksames Insulin aufweisen konnten. Werden die so ermittelten Versicherten nach der Art des verwendeten kurzwirksamen Insulin differenziert, zeigt sich, dass 22% dieser Typ-2-Diabetiker im gesamten Zeitraum nur ein Analoginsulin erhielten. 63% bekamen nur ein Humaninsulin verordnet, und weiteren 15% konnten beide Insulintypen über den ATC-Code der entsprechenden Medikamente zugeordnet werden. Bei der letztgenannten Gruppe hat im Beobachtungszeitraum mindestens ein Therapiewechsel stattgefunden. Damit diese Versicherten für die nachfolgenden Analysen nicht verloren gehen, wurden zwei Subkohorten im Sinne des aus klinischen Studien bekannten „Intention-to-treat“ (ITT⁵) bzw. „per-protocol“ (PP⁶) Prinzips definiert. Während in der ITT-Population alle Typ-2-Diabetiker nach ihrer ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins klassifiziert und in der Folge, unabhängig von einem Therapiewechsel, auch ausgewertet werden, werden in der PP-Population nur Typ-2-Diabetiker betrachtet, die durchgängig nur eine der beiden kurzwirksamen Insulintypen erhielten. Therapiewechler werden in diesem Fall im Sinne einer „Protokollverletzung“ ausgeschlossen. Der Sinn dieser Differenzierung liegt darin begründet, dass auf diese Art und Weise die Ergebnisse der Analysen auf Ihre Robustheit überprüft werden können und so ermittelt werden kann, in wie fern die Variable „Therapiewechsel“ die entsprechenden Ergebnisse verändern würde.

Das zweite Kollektiv, welches gebildet wurde (Abbildung 14), setzt sich aus inzidenten Nutzern (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins zusammen. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind analog zu den zuvor beschriebenen und in Abbildung 13 dargestellten Kriterien mit der Ausnahme, dass für die erste Verordnung nicht die erste Verordnung eines oralen Antidiabetikums (ATC: A10B) bzw. eines Insulins (ATC: A10A) herangezogen wurde,

⁵ Das ITT-Prinzip besagt, dass bei der Auswertung einer Studie alle in die Studie eingeschlossenen Patienten in die Analyse eingehen müssen und zwar in der Gruppe, zu der sie zugeteilt wurden, unabhängig davon, was nach der Zuteilung geschieht (Schumacher & Schulgen, 2007).

⁶ Mit dem PP-Prinzip werden Analysen bezeichnet, bei denen nicht protokollgemäß behandelte Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden (Schumacher & Schulgen, 2007).

sondern die erste Verordnung eines kurzwirksamen Insulins (ATC: A10AB). Ausgangspunkt der Selektion waren die über 10 Tsd. Nutzer eines kurzwirksamen Insulins, die eindeutig als Typ-2-Diabetiker zu klassifizieren waren. Insgesamt konnten knapp 6,5 Tsd. Inzidente Nutzer eines kurzwirksamen Human- bzw. Analoginsulins identifiziert werden, die wiederum, analog der zuvor beschriebenen Methodik, in eine ITT- und eine PP-Population unterteilt wurden.

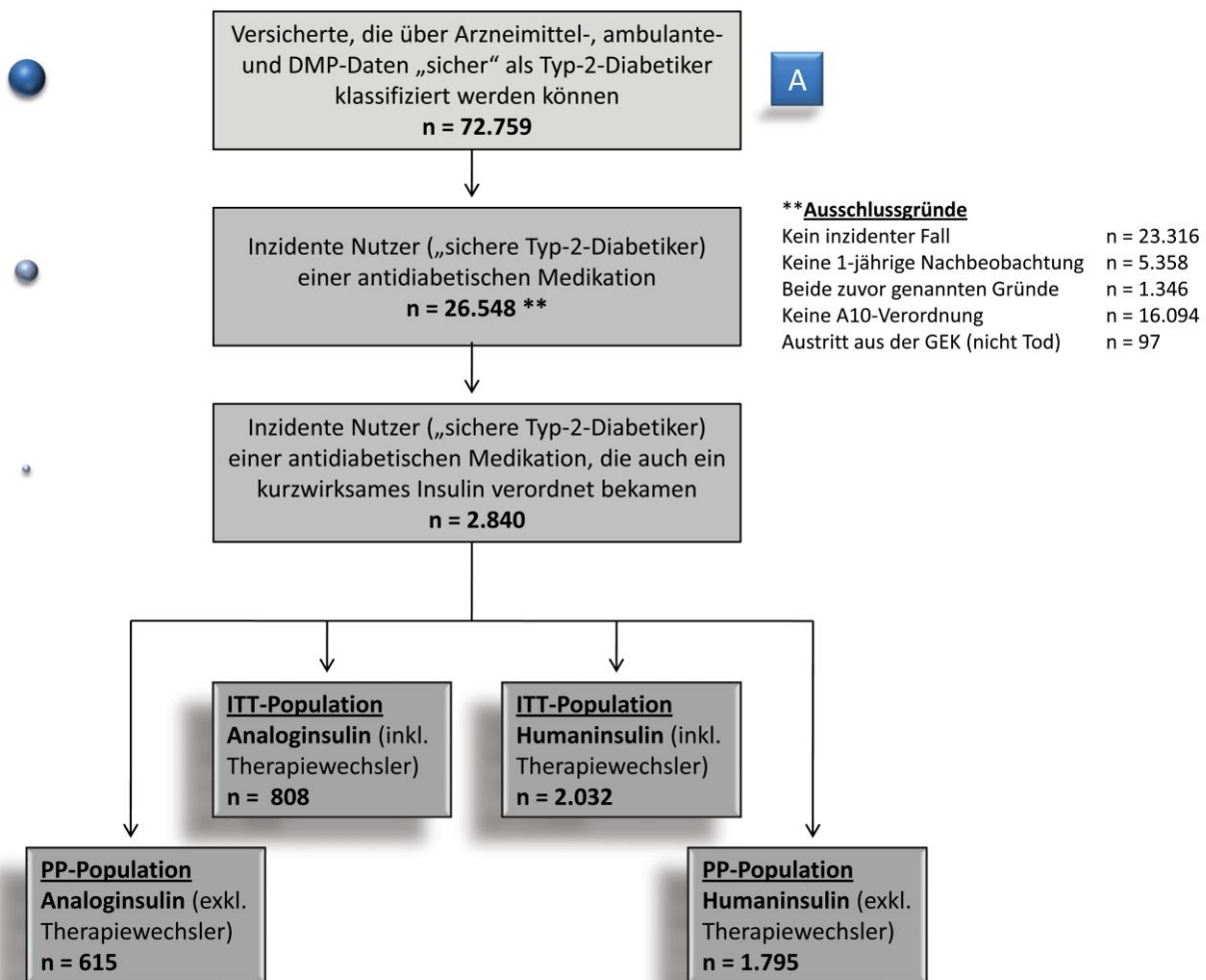


Abbildung 12 Übersicht zur Selektion von inzidenten Diabetikern, die ein kurzwirksames Insulin nutzen, aus dem Kollektiv der als „sicher“ zu klassifizierenden Typ-2-Diabetiker. Die am linken Rand angegebenen Kreise zeigen die Größe der Kollektive in Relation zur Grundgesamtheit an. Der Buchstabe „A“ verweist auf die grundlegende Übersicht zur Selektion der Typ-2-Diabetiker.

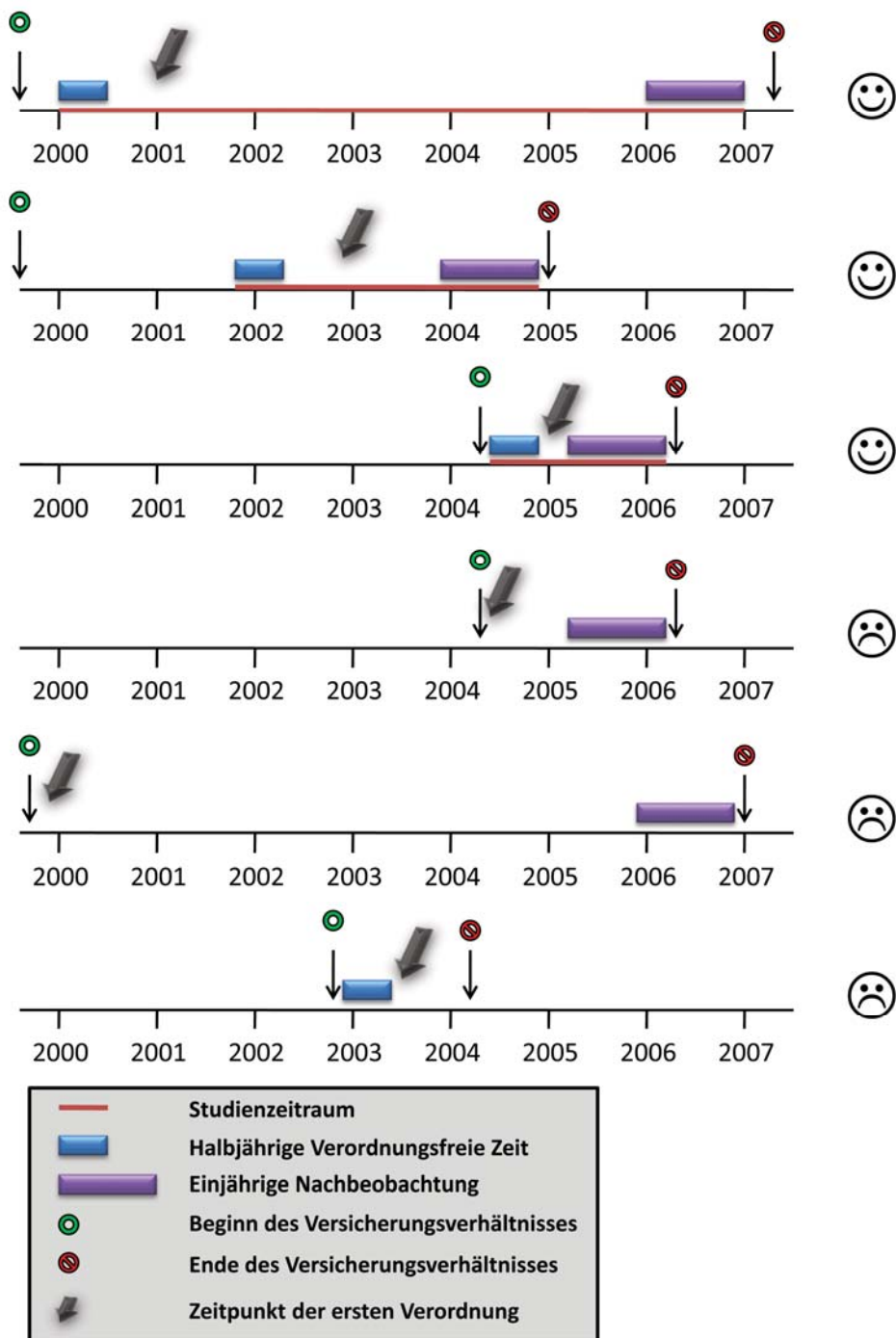


Abbildung 13 Übersicht zu den Ein- /Ausschlusskriterien zur Definition von inzidenten Medikamenten Nutzern, d.h. von Versicherten, die mindestens ein halbes Jahr vor der ersten Verordnung keine entsprechende Verordnung aufwiesen und in der Folge mindestens ein Jahr nachzu-beobachten waren.

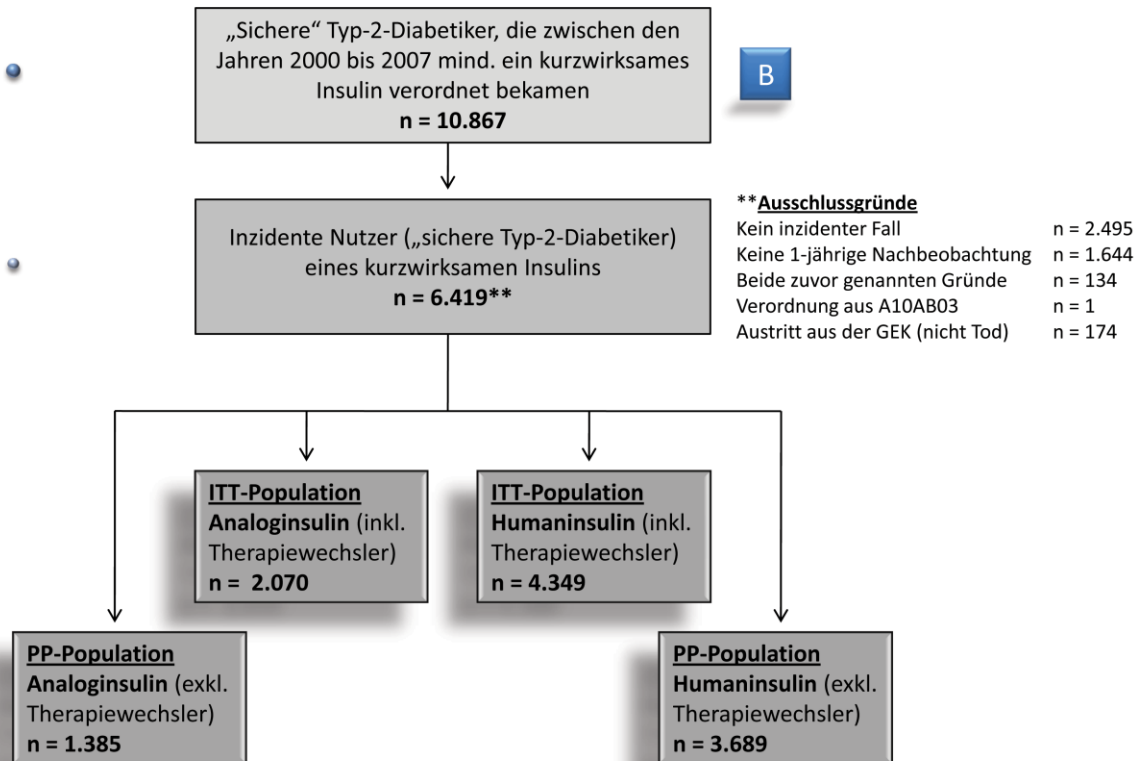


Abbildung 14 Übersicht zur Selektion von inzidenten Nutzern eines kurzwirksamen Insulins aus dem Kollektiv der als „sicher“ zu klassifizierenden Typ-2-Diabetiker. Die am linken Rand angegebenen Kreise zeigen die Größe der Kollektive in Relation zur Grundgesamtheit an. Der Buchstabe „B“ verweist auf die grundlegende Übersicht zur Selektion der Typ-2-Diabetiker.

Insgesamt wurden zwei Kollektive gebildet, da für spezifische Fragestellungen auch auf Zeiträume vor der inzidenten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins zurückgegriffen werden sollte. Während Kollektiv A den Vorteil aufweist, dass bei den eingeschlossenen Diabetikern die Art, der Umfang sowie die Dauer der antidiabetischen Therapie im Vorfeld der Nutzung eines kurzwirksamen Insulins als potentielle Einflussgröße bekannt ist, bleibt dies in Kollektiv B unbekannt. Der Nachteil von Kollektiv A im Vergleich zum zweiten Kollektiv liegt darin, dass sowohl die Fallzahl (A: 2.840 vs. B: 6.419) als auch die Zeit, innerhalb derer die Studienteilnehmer ein kurzwirksames Insulin anwenden (A: 2,8 Jahre vs. B: 3,8 Jahre) signifikant und relevant niedriger ausfällt (Tabelle 10). Die Nachbeobachtungszeit wird definiert als Zeitspanne zwischen der ersten Verordnung bis zum

- a) Studienende am 31.12.2007,
- b) Ende des Versicherungsverhältnisses, wenn zwischen der letzten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins und dem Austritt aus der GEK weniger als 90 Tage liegen,
- c) Zeitpunkt der letzten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins, wenn zwischen der letzten Verordnung und dem Austritt aus der GEK mehr als 90 Tage liegen,
- d) Tod des Patienten, wenn zwischen der letzten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins und dem Austrittsdatum aus der GEK weniger als 180 Tage lagen.

	Kollektiv A	Kollektiv B
n	2.840	6.419
Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins	55,14 (SD: 12,8)	59,2 (SD: 11,8)
Nachbeobachtungszeit bzw. Zeit unter einem kurzwirksamen Insulinanaloga (in Tagen)	1.030 (SD: 711)	1.377 (SD: 698)

Tabelle 10 Einige ausgewählte Basisdaten zu den beiden selektierten Kollektiven

6.3 Baseline Charakteristika (Arzneimittel- und Stat.-Daten)

Die in die Analyse eingeschlossenen inzidenten Nutzer eines kurzwirksamen Insulins (Typ-2-Diabetiker, Kollektiv B) waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins) im Mittel (\pm SD) $59,2 \pm 11,8$ Jahre alt. Knapp 90% der eingeschlossenen Versicherten waren bereits seit dem Jahr 2000 (oder früher) in der GEK versichert. Bei 13,4% der eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker stellt die erste Verordnung eines kurzwirksamen Insulins auch die erste Verordnung eines Antidiabetikums dar (nicht dargestellt).

Insgesamt zeigen sich bei Betrachtung der Baseline-Charakteristika verschiedene Unterschiede zwischen Inzidenten Nutzern eines kurzwirksamen Human- bzw. Analoginsulins (Tabelle 11 und Tabelle 12). Typ-2-Diabetiker, die auf ein kurzwirksames Insulinanalogum eingestellt worden sind, waren im Vergleich zu denen mit Humaninsulin deutlich jünger (3,4 Jahre; $p < 0,0001$) und eher männlichen Geschlechts (OR: 1,18; 95%-KI: 1,05-1,32). Aus dem direkten Vergleich der Altersgruppen (Abbildung 15) ergibt sich zudem, dass die Wahrscheinlichkeit, ein kurzwirksames Insulinanalogum zur Ersteinstellung auf ein kurzwirksames Insulin zu erhalten, bei Personen über 65 Jahren gegenüber Personen zwischen 20 und 64 Jahren signifikant niedriger ist

(OR: 0,55; 95%-KI: 0,49-0,62) und in der Form auch in der Per-protocol-Population entdeckt werden kann (OR: 0,48; 95%-KI: 0,42-0,55).

Charakteristika	Humaninsulin (n = 4.349)	Analoginsulin (n = 2.070)	Gesamt (n = 6.419)	P
Demographie				
Alter zum Zeitpunkt der Erstverordnung (Jahre) (\pm SD)	60,3 \pm 12,0	56,9 \pm 11,2	59,2 \pm 11,8	<0.0001
Altersgruppen (%)				
Kinder & Jugendliche (0-19)	5 (0,1)	3 (0,1)	8 (0,1)	
Erwachsene (20-64)	2.628 (60,4)	1.521 (73,5)	4.149 (64,6)	<0.0001*
Ältere (>65)	1.716 (39,5)	546 (26,4)	2.262 (35,3)	
Geschlecht (%)				
Männlich	2.888 (66,4)	1.447 (69,9)	4.335 (67,5)	0,0052
Weiblich	1.461 (33,6)	623 (30,1)	2.084 (32,5)	
Personen, die seit mind. 01.01.2000 in der GEK versichert waren (%)	3.912 (90,0)	1.851 (89,4)	5.763 (89,8)	0,5112
Versichertenstatus (%)				
Freiwillig Versicherter	301 (6,9)	209 (10,1)	510 (7,9)	<0.0001
Pflichtversicherter	4.048 (93,1)	1.861 (89,9)	5.909 (92,1)	
Nationalität (%)				
Deutsch	4.236 (93,5)	2.015 (89,8)	6.251 (97,4)	0,8905
Nicht Deutsch	113 (6,5)	55 (10,2)	168 (2,6)	
Regionalität (%) [§]				
Berlin	213 (4,9)	137 (6,6)	350 (5,5)	
Ostdeutschland	703 (16,2)	324 (15,7)	1.027 (16,0)	0,8275**
Westdeutschland	3.427 (78,8)	1.605 (77,5)	5.032 (78,4)	
Klinik (Zeitraum 1996-Studieneinschluss)				
Apoplex vor Studieneintritt (%)	220 (5,1)	69 (3,3)	289 (4,5)	0,0018
Myokardinfarkt vor Studieneintritt (%)	169 (3,9)	55 (2,7)	224 (3,5)	0,0121
Begleitmedikation (im Zeitraum von 3 Monaten vor Studieneinschluss)				
Anzahl Fertigarzneimittel (\pm SD) (n)	9,3 \pm 5,9 (4.349)	8,9 \pm 5,9 (2.070)	9,2 \pm 5,9 (6.419)	0,0078
Antihypertonika	2.575 (59,2)	1.138 (55,0)	3.713 (57,8)	0,0013
Anzahl (\pm SD)	1,8 \pm 1,8	1,7 \pm 1,7	1,8 \pm 1,8	0,0018
ACE-Hemmer / Sartan (%)	1.784 (41,0)	766 (37,0)	2.550 (39,7)	0,0021+
Calciumkanalblocker (%)	695 (16,0)	313 (15,1)	1.008 (15,7)	0,3761
Betablocker (%)	1.256 (28,9)	548 (26,5)	1.804 (28,1)	0,0449
Diuretika (%)	990 (22,8)	354 (17,1)	1.344 (20,9)	<0,0001
Statin (%)	739 (17,0)	331 (16,0)	1.070 (16,7)	0,314
Thrombozytenaggregationshemmer (%)	526 (12,1)	229 (11,1)	755 (11,8)	0,2303
Clopidogrel / Ticlopidin	146 (3,4)	50 (2,4)	196 (3,1)	0,0879
ASS	407 (9,4)	183 (8,8)	590 (9,2)	0,4382
* im Vergleich Erwachsene vs. Ältere; [§] 10 Missings (HI: 6 vs. AI: 4); ** im Vergleich Ost- vs. Westdeutschland				
+ keine Differenz zwischen ACE-Hemmer vs. Sartan				

Tabelle 11 Baseline-Charakteristika (Demographie, Klinik und Begleitmedikation) der inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins

Charakteristika	Humaninsulin (n = 4.349)	Analoginsulin (n = 2.070)	Gesamt (n = 6.419)	P
Antidiabetische Vormedikation (im Zeitraum von 3 Monaten vor Studieneinschluss)				
Kombinationen (%)				
nur OAD	1.565 (36,0)	836 (40,4)	2.401 (37,4)	0,0007
nur Insulin	790 (18,2)	315 (15,2)	1.105 (17,2)	0,0035
OAD und Insulin	898 (20,6)	432 (20,9)	1.330 (20,7)	0,8381
kein antidiabetisches Arzneimittel	1.096 (25,2)	487 (23,5)	1.583 (24,7)	0,1457
Orale Antidiabetika (OAD)				
Anzahl (SD)	1,45 ± 1,4	1,53 ± 1,5	1,5 ± 1,5	0,0004
Metformin (% von OAD)	1.551 (63,0)	812 (64,0)	2.363 (63,3)	0,5222
Sulfonylharnstoffe (% von OAD)	1.351 (54,9)	674 (53,2)	2.025 (54,3)	0,3243
Kombinationen (% von OAD)	19 (0,8)	14 (1,1)	33 (0,9)	0,3039
α-Glukosidaseinhibitoren (% von OAD)	209 (8,5)	122 (9,6)	331 (8,9)	0,2478
Glitazone (% von OAD)	100 (4,1)	81 (6,4)	181 (4,9)	0,0017
Glinide (% von OAD)	351 (14,3)	235 (18,5)	586 (15,7)	0,0007
Insulin (%)				
NPH (A10AC) (% von Insulin)	421 (24,9)	177 (23,7)	598 (24,6)	0,5101
Kombination (A10AD) (% von Insulin)	1.061 (62,9)	416 (55,7)	1.477 (60,7)	0,0008
Langwirkend (A10AE) (% von Insulin)	333 (19,7)	210 (28,1)	543 (22,3)	<,0001

Tabelle 12 Baseline-Charakteristika (Antidiabetische Vormedikation) der inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins

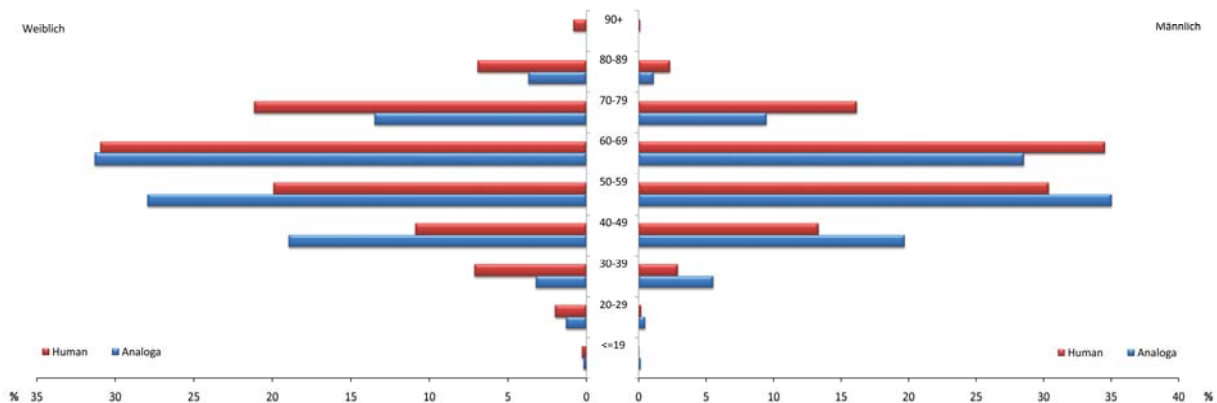


Abbildung 15 Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins zum Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses

Ein weiterer Unterschied zwischen inzidenten Nutzern eines kurzwirksamen Insulins findet sich auch in dem als Variable für den Sozialstatus genutzten Versichertenstatus. Die OR ist für freiwillig Versicherte, d.h. Selbstständige, Selbstständige in Heilberufen und Arbeitnehmer, deren sozialversicherungspflichtiges Brutto-Einkommen über der Versicherungspflichtgrenze (Tabelle 13) liegt, gegenüber Pflichtversicherten hinsichtlich der Verordnung eines kurzwirksamen

Insulinanalogas signifikant erhöht (OR: 1,51; 95%-KI: 1,26-1,82) und kann über die Per-Protocol Population bestätigt werden (OR: 1,63; 95%-KI: 1,31-2,03). Kein Unterschied tritt in Bezug auf die Nationalität und den Wohnort der Versicherten (Ost- vs. Westdeutschland) auf.

Jahr	Sozialversicherungspflichtiges Bruttoeinkommen	
	monatlich	jährlich
2007	3.975,00 €	47.700 €
2006	3.937,50 €	47.250 €
2005	3.900,00 €	46.800 €
2004	3.862,50 €	46.350 €
2003	3.825,00 €	45.900 €
2002	3.375,00 €	40.500 €
2001	3.336,17 €	40.034 €
2000	3.297,83 €	39.574 €

Tabelle 13 Jahresarbeitsentgeltgrenze über den
Verlauf der Jahre 2000-2007

Bezieht man in die Analysen auch klinische Daten, wie beispielsweise die Anteile von Patienten ein, die mit einem Apoplex und/oder Myokardinfarkt vor Studieneinschluss stationär behandelt wurden⁷, d.h. zwischen Versicherungsbeginn in der GEK bzw. dem 01.01.1996 und dem Zeitpunkt der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins, kann folgendes festgehalten werden. Patienten, die ein entsprechendes Ereignis in der Vorgeschichte aufwiesen, bekamen in der Folge, wenn ein kurzwirksames Insulin zum Einsatz kam, eher ein Human- als ein Analoginsulin. Die OR beträgt für den Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 1,48 (95%-KI: 1,09-2,02) bzw. den Apoplex 1,55 (95%-KI: 1,17-2,04). Ein ähnliches Ergebnis findet sich zu Teilen auch, wenn die Begleitmedikation der Patienten betrachtet wird (Medikation, die im Quartal vor dem Studieneinschluss verordnet wurde, s. Tabelle 14). Typ-2-Diabetiker mit der Erstverordnung in Form eines Humaninsulins bekamen signifikant häufiger und mehr Fertigarzneimittel, wie auch innerhalb der Fertigarzneimittel häufiger und mehr Antihypertonika verordnet, wohingegen in Bezug auf die Verordnungshäufigkeit eines Statins und/oder eines Thrombozytenaggregationshemmers (TAH) kein Unterschied feststellbar war. Insgesamt sind in

⁷ Die Definition der beiden Outcomes Apoplex und Myokardinfarkt erfolgte über die Krankenhaus Hauptdiagnosen. Folgende ICD-Diagnoseschlüssel wurden berücksichtigt (Ahrens et al., 2007):

- Myokardinfarkt (I21-I22)
- Apoplex (I61-I64) und TIA (G45)

beiden Gruppen sehr wenig Statine (16,7%) bzw. TAH (11,8%) verordnet worden. Wie zuvor bereits gezeigt werden konnte, sind die meisten inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins vor ihrer ersten Verordnung eines entsprechenden Insulins bereits antidiabetisch behandelt worden. Während die Nutzer eines kurzwirksamen Insulinanalogas im Quartal vor Studieneinschluss eher mit einem OAD vorbehandelt wurden (OR: 0,83; 95%-KI: 0,75-0,92), sind Nutzer eines Humaninsulins tendenziell eher bereits auf eine Insulintherapie eingestellt (OR: 1,24; 95%-KI: 1,07-1,43). Beide Ergebnisse sind als robust zu bezeichnen, da auch in der PP-Population der Effekt erhalten bleibt. Innerhalb der Subgruppe der Typ-2-Diabetiker, die ein OAD im Quartal vor ihrem Studieneinschluss verordnet bekamen, zeigen sich weitere Differenzen. Die Wahrscheinlichkeit einer Verordnung eines Glitazons bzw. eines Glinids ist in der Gruppe der inzidenten Nutzer eines kurzwirksamen Analoginsulins signifikant erhöht. Auch bei Patienten, die bereits vor der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins ein Insulin als Bestandteil ihres Therapieregimes vorweisen konnten, zeigen sich Unterschiede. Inzidente Nutzer eines Humaninsulins bekamen im Quartal vor ihrem Studieneinschluss eher ein Kombinationsinsulin verordnet (OR: 1,35; 95%-KI: 1,13-1,60), wohingegen die Nutzer eines Insulinanalogas eher ein langwirkendes Insulin verordnet bekamen (OR: 0,63; 95%-KI: 0,51-0,77). Bei knapp einem Viertel der Typ-2-Diabetiker konnte in den drei Monaten vor Studieneinschluss keine antidiabetische Therapie (bzw. Verordnung) identifiziert werden. Diese Zahl weicht von den zuvor genannten 13,4% ab, da in dem einen Fall alle Verordnungen vor Studieneinschluss betrachtet wurden und in dem anderen Fall nur die entsprechenden Verordnungen drei Monate vor Studieneinschluss.

Wird nicht das Quartal vor, sondern das Quartal nach dem Studieneinschluss betrachtet, kann ermittelt werden, in welches Therapieregime die inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) nach der Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins wechseln. Ist die erste Verordnung eines kurzwirksamen Insulins ein Humaninsulin, ist die Wahrscheinlichkeit einer supplementären Insulintherapie (SIT; mit oder ohne OAD) gegenüber den anderen Therapieregimen um 16% (95%-KI: 1,03-1,30) bzw. für eine Konventionelle Therapie (CT) gegenüber einer Intensivierten Therapie (ICT) um 60% erhöht (95%-KI: 0,32-0,50) (Abbildung 16).

Werden die inzidenten Nutzer nach ihrem Studieneintritt getrennt betrachtet (Abbildung 17), können mehrere Trends entdeckt werden. Zum einen kann abermals die mehrfach bereits angesprochene Entwicklung zu einer höheren Nutzung der kurzwirksamen Insuline über die Zeit gesehen werden. Zum anderen zeigt sich, dass der Anteil der Ersteinstellungen auf ein kurzwirksames Insulinanaloga über die Zeit stetig rückläufig ist (p -Trend $< 0,0001$). In absoluten Zahlen gesehen, sind die Erstverordnungen eines kurzwirksamen Humaninsulins kontinuierlich angestiegen (von 241 Typ-2-Diabetikern im Jahr 2000 auf über 900 im Jahr 2007), wohingegen in der Gruppe der Analoginsuline starke Schwankungen bzw. ein rückläufiger Trend auftreten.

Arzneimittelklasse	ATC-Code
Antihypertonika	
ACE-Hemmer	C09AA, C09BA
Sartane	C09CA, C09DA
Calciumkanalblocker	C08
Betablocker	C07A, C07B, C07C, C07D
Diuretika	C03
Statine	C10AA
Thrombozytenaggregationshemmer	B01AC
Clopidogrel / Ticlopidin	B01AC04, B01AC05
ASS	B01AC06
Orale Antidiabetika	A10B

Tabelle 14 ATC-Codes zur Identifikation der Begleit- und Vormedikation

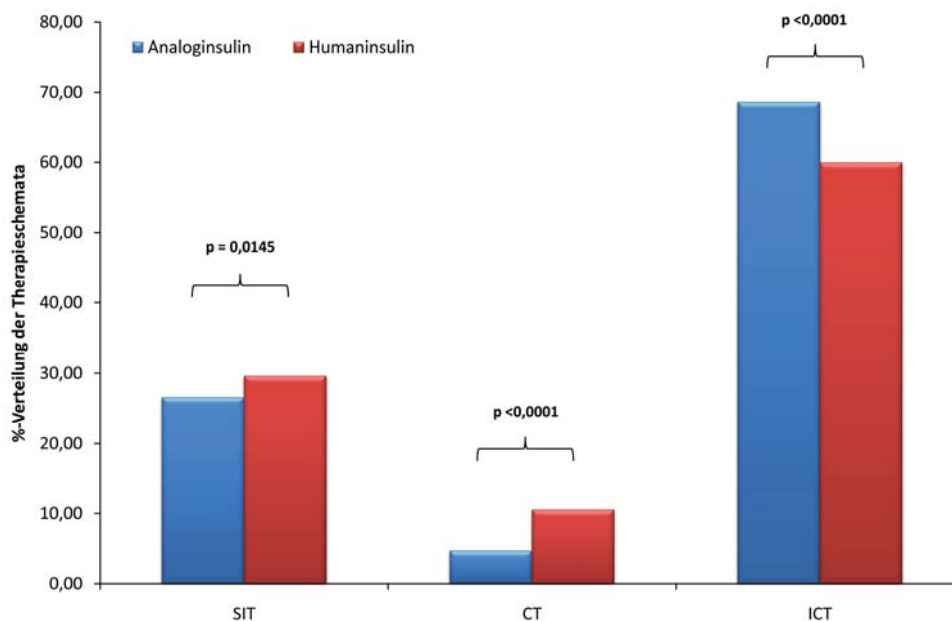


Abbildung 16 Therapieschemata im Quartal nach der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins

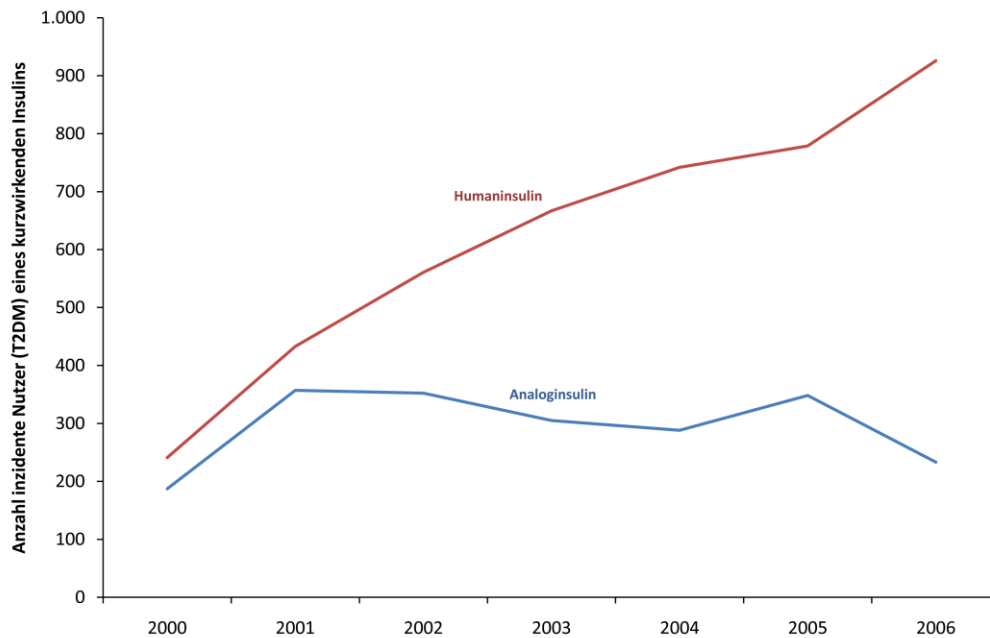


Abbildung 17 Erstverordnungen (inzidente Nutzer) eines kurzwirksamen Insulins, getrennt nach Human- und Analoginsulinen zwischen den Jahren 2000 und 2006

6.4 Weitere Baseline Charakteristika (Ambulante-, DMP- und Hilfsmitteldaten)

Bislang konnten klinische Merkmale der eingeschlossenen Patienten aufgrund der genutzten Datenquellen nur eingeschränkt dargestellt werden. Eine weitere Charakterisierung ist jedoch durch Nutzung der ambulanten-, DMP- und Hilfsmittel-Daten möglich. Da diese allerdings erst ab dem Jahr 2003 bzw. 2004 vorliegen, wird für weitere Beschreibungen des Kollektivs nachfolgend auf eine Subkohorte der inzidenten Nutzer zurückgegriffen, die nach dem 01.07.2004 in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Die Subkohorte setzt sich insgesamt aus 2.823 Patienten (44,0%) zusammen und ist hinsichtlich der Alters- (59,7 vs. 59,2 Jahre) und Geschlechtsverteilung (Anteil Männer: 68,4% vs. 67,5) vergleichbar mit dem Ausgangskollektiv.

In den Analysen wird zwischen ausgewählten Begleiterkrankungen (Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, KHK) und mikro- (Augen-, Nierenkomplikationen) bzw. makroangiopathischen Komplikationen (kardiovaskuläre und zerebrale Komplikationen) unterschieden. Betrachtet wird die Krankengeschichte im Zeitraum von einem halben Jahr vor Studieneinschluss, d.h. der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins. Die Klassifikation der Begleit- und Folgeerkrankungen erfolgte anhand ambulanter ICD-10-Diagnosen, die in

Tabelle 15 dargestellt sind (von Ferber, 2006). Tabelle 16 listet weitere diabetesspezifische Parameter auf, die beim Vergleich der beiden Kollektive berücksichtigt wurden.

Klinik	ICD-10
Begleiterkrankungen	
Primäre (essentielle) Hypertonie	I10
Störung des Lipoproteinstoffwechsels	E78
Adipositas	E66
Chronische ischämische Herzerkrankung	I25
Metabolisches Syndrom	I10, E78, E66
Mikroangiopathische Komplikationen	
Augenkomplikationen	E10.-E14.3, H28.0, H35.0, H35.2, H35.8, H36.0, H43.1, H54.0-7
Nierenkomplikationen	E10.-E14.2, N04.9, N05.9, N08.3, N17-N19, N26, N28.9, T82.4, T86.1, Z49, Z94.0, Z99.2
Fußkomplikationen, periphere Neuropathie	E10.-E14.4, E10.-E14.5, G59.0, G62.9, G63.2, G63.3, G73.0, G99.0, I70.2, I73.9, I79.2, L97, L98.4, M14.2, M14.6, R02, Z89.4-9
Makroangiopathische Komplikationen	
Kardiale Komplikationen	I20-I25, I50
Zerebrale Komplikationen	G45, I63-I66, I69

Tabelle 15 ICD-10-Diagnosen zur Identifikation ausgewählter Begleiterkrankungen und Komplikationen (mod. nach von Ferber et al., 2006)

Weitere Parameter
Vertragsärztliche Leistungen (Gebührenordnungsziffer)
Blutglukose-Messung (3661, 32057)
HbA _{1c} -Messung (3722, 32094)
Diabetes-Schulung (8013, 8014, 98013, 98014, 98019)
Hilfsmittel
Blutzuckerteststreifen
Lanzetten

Tabelle 16 Übersicht zu den weiteren diabetesspezifischen Parametern, die in den Analysen berücksichtigt wurden

Betrachtet man die Ergebnisse der Auswertungen der Subkohorte, die in Tabelle 17 aufgeführt sind, wird zunächst der zuvor dargestellte Befund, dass alle eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker im Quartal vor Studieneintritt mindestens ein Arzneimittel verordnet erhielten, bestätigt. Zu 99,9% der Diabetiker konnte auch mindestens ein Arztkontakt identifiziert werden. Im direkten Vergleich der Typ-2-Diabetiker, die als erste Verordnung eines kurzwirksamen Insulins ein Humaninsulin bzw. Analoginsulin erhielten, zeigt sich eine im Mittel um 1,4 Arztkontakte erhöhte Konsultationsfrequenz für die Gruppe der Humaninsulin-Nutzer ($p=0,0147$).

Hinsichtlich der dokumentierten Begleiterkrankungen sind beide Kollektive in etwa vergleichbar. Es findet sich lediglich unter den Analoganutzern eine leicht erhöhte Anzahl an Typ-2-Diabetikern mit einer begleitenden Adipositas und in der Gruppe der Humaninsulinanwender ein ebenfalls leicht erhöhter Anteil Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung, wobei beides keine statistische Signifikanz erreichte.

Zieht man die am häufigsten dokumentierten Diagnosegruppen hinzu (Tabelle 18), ergibt sich wiederum ein vergleichbares Bild zwischen beiden Kollektiven, wobei die Humaninsulin-Anwender tendenziell „kränker“ sind. Letztgenanntes zeigt sich ebenfalls, wenn man die diabetesspezifischen Spätkomplikationen berücksichtigt, die bereits vor der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins vorlagen. Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit, ein Humaninsulin verordnet zu bekommen, um jeweils knapp 30% größer, wenn bereits mikro- (95%-KI: 1,11-1,55) bzw. makroangiopathische Spätkomplikationen (95%-KI: 1,07-1,51) vorliegen. Im Vergleich zu Tabelle 11 ist zu beachten, dass die kardialen bzw. zerebralen Spätkomplikationen weiter definiert wurden als die dort dargestellten „schwerwiegenden“ Ereignisse. In Bezug auf die Inanspruchnahme bestimmter ärztlicher Leistungen, wie z.B. die Blutglukose- / HbA_{1C}-Messung, Diabetes-Schulungen oder der Verordnung von Teststreifen / Lanzetten, sind beide Gruppen vergleichbar. Bei ca. 90% der Typ-2-Diabetiker wurde im Zeitraum von einem halben Jahr vor der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins mindestens eine Blutglukose- und/oder HbA_{1C}-Messung dokumentiert. Der Anteil Diabetes-Schulungen, die pro Patient nur einmal berechnungsfähig sind, liegt in diesem Zeitraum bei knapp 1%. Etwa 65% der Typ-2-Diabetiker erhielten bereits Teststreifen verordnet. Die mittlere Anzahl Teststreifen lag im Quartal vor Studieneinschluss bei $134,3 \pm 155,5$ und damit in etwa im für diese Gruppe erwarteten Bereich (Pfannkuche & Hoffmann, 2008). Allerdings divergiert die mittlere Anzahl verordneter Blutzucker-Teststreifen und Lanzetten erheblich.

Charakteristika	Humaninsulin (n = 2.079)	Analoginsulin (n = 744)	Gesamt (n = 2.823)	P
Ärztliche Leistungen (im Zeitraum von 6 Monaten vor Studieneinschluss)				
Personen mit Arztkontakt (%)	2.076 (99,9)	743 (99,9)	2.819 (99,9)	
Anzahl Arztkontakte (\pm SD)	23,0 \pm 14,5	21,6 \pm 13,9	22,6 \pm 14,3	0,0147
Schulungen (%)				
Diabetes-Schulung	21 (1,0)	8 (1,1)	29 (1,0)	0,8799
Hypertonie-Schulung	18 (0,9)	8 (1,1)	26 (0,9)	0,6079
HbA _{1c} - / Blutglukosemessung (%)				
HbA _{1c} -Bestimmung	1.662 (80,1)	589 (79,3)	2.251 (79,9)	0,6473
Blutglukosebestimmung	1.799 (86,7)	649 (87,4)	2.448 (86,8)	0,6323
Klinik (im Zeitraum von 6 Monaten vor Studieneinschluss)				
Begleiterkrankungen (%)				
Essentielle (primäre) Hypertonie	1.427 (68,6)	499 (67,1)	1.926 (68,2)	0,4303
Störung des Lipoproteinstoffwechsels	981 (47,2)	354 (47,6)	1.335 (47,3)	0,8533
Adipositas	667 (32,1)	260 (34,9)	927 (32,8)	0,1535
Chronisch ischämische Herzerkrankung	545 (26,2)	174 (23,4)	719 (25,5)	0,1287
Metabolisches Syndrom	323 (15,5)	112 (15,1)	435 (15,4)	0,7544
Spätkomplikationen (%)				
Augenkomplikationen	630 (30,3)	192 (25,8)	822 (29,1)	0,0205
Nierenkomplikationen	353 (17,0)	100 (13,4)	453 (16,1)	0,0240
Fußkomplikationen, periphere Neuropathie	701 (33,7)	226 (30,4)	927 (32,8)	0,0958
Kardiale Komplikationen	707 (34,0)	218 (29,3)	925 (32,8)	0,0189
Zerebrale Komplikationen	251 (12,1)	79 (10,6)	330 (11,7)	0,2892
Mikrovaskuläre Komplikationen	1.195 (57,5)	378 (50,8)	1.573 (55,7)	0,0017
Makrovaskuläre Komplikationen	828 (39,8)	255 (34,3)	1.083 (38,4)	0,0075
Hilfsmittel (im Zeitraum von 3 Monaten vor Studieneinschluss)				
Teststreifen				
Personen mit Teststreifen (%)	1.337 (64,3)	484 (65,1)	1.821 (64,5)	0,7159
Anzahl (\pm SD)	131,5 \pm 151,4	142,1 \pm 166,2	134,3 \pm 155,5	0,1126
Lanzetten				
Personen mit Lanzetten (%)	466 (22,4)	146 (19,6)	612 (21,7)	0,1129
Anzahl (\pm SD)	36,6 \pm 75,3	33,8 \pm 77,5	35,9 \pm 75,9	0,3849

Tabelle 17 Baseline-Charakteristika (Ärztliche Leistungen, Klinik und Hilfsmittel) der inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins (ab dem 01.07.2004)

Die Teilnahmequote am DMP Diabetes mellitus Typ-2 lag vor der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins bei 44,5% und damit deutlich über der für alle Typ-2-Diabetiker ermittelten Quote von 35,1% (Kapitel 6.2.4.5). Das durchschnittliche Alter der DMP-Teilnehmer ist gegenüber der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer um 1,6 Jahre erhöht ($p = 0,0004$). Die Wahrscheinlichkeit, als erste Verordnung eines kurzwirksamen Insulins ein Human- bzw. Analoginsulin verordnet zu bekommen, wird erheblich vom Zeitpunkt der DMP-Teilnahme

beeinflusst. Typ-2-Diabetiker, die bereits vor der ersten Verordnung im DMP eingeschrieben waren, erhielten, wie in der(n) Verordnung(en) zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichverordnung⁸ festgehalten, eher ein Human- als ein Analoginsulin verordnet (OR: 1,31; 95%-KI: 1,06-1,64).

Rang	Humaninsulin (n = 2.079)		Analoginsulin (n = 744)	
	ICD-10	n (%)	ICD-10	n (%)
1	I10	Essentielle (primäre) Hypertonie 1.469 (70,7)	I10	Essentielle (primäre) Hypertonie 510 (68,5)
2	E70	Störungen des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren 1.138 (54,7)	E70	Störungen des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren 416 (55,9)
3	H49	Strabismus paralyticus 784 (37,7)	M50	Zervikale Bandscheibenschäden 269 (36,2)
4	M50	Zervikale Bandscheibenschäden 716 (34,4)	E65	Lokalisierte Adipositas 261 (35,1)
5	E65	Lokalisierte Adipositas 668 (32,1)	H49	Strabismus paralyticus 245 (32,9)
6	H30	Chorioretinitis 629 (30,3)	I20	Angina pectoris 194 (26,1)
7	I20	Angina pectoris 607 (29,2)	H30	Chorioretinitis 180 (24,2)
8	I30	Akute Perikarditis 550 (26,5)	K70	Alkoholische Leberkrankheit 178 (23,9)
9	K70	Alkoholische Leberkrankheit 469 (22,6)	I30	Akute Perikarditis 152 (20,4)
10	M15	Polyarthrose 416 (20,0)	I80	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis 144 (19,4)

Tabelle 18 TOP-10-Diagnosegruppen der inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins (ab dem 01.07.2004) im halben Jahr vor Studieneinschluss

Im direkten Vergleich der inzidenten Nutzer eines Human- bzw. Analoginsulins zeigt sich hinsichtlich verschiedener klinischer Befunde und Parameter keine Differenz (Tabelle 19). Die letztgenannte Gruppe erscheint relativ gesehen „gesünder“ bzw. „gesundheitsbewusster“, was sich, nimmt man eine freiwillige DMP-Teilnahme als Proxy für ein gesundheitsbewussteres Verhalten, auch darin widerspiegelt, dass die Wahrscheinlichkeit einer DMP-Teilnahme in der Gruppe der Nutzer eines kurzwirksamen Insulinanalogas gegenüber den Nutzern eines entsprechenden Humaninsulins signifikant erhöht ist (OR: 0,76; 95%-KI: 0,61-0,95).

Vergleicht man die anhand der DMP-Daten ermittelten Ergebnisse mit den zuvor auf der Basis der Arzneimittel-, Heil- und Hilfsmittel-, stationären- und ambulanten-Daten dargestellten

⁸ z.B. 12. RSA-ÄndV vom 15.08.2005; BGBl, 2005: I (50): 2457 ff.

Resultate, zeigen sich verschiedene Differenzen, die auf eine unterschiedliche Dokumentationshäufigkeit zwischen den Datensätzen, eine unterschiedliche Interpretation und Handhabung der Codierung zwischen den Ärzten oder auf verschiedene zugrunde liegende Definitionen zurückgeführt werden könnten. Beispielsweise konnte zu 10,5% der DMP-Teilnehmer ohne eine Hypertoniedokumentation eine entsprechende ICD-10-Codierung (I10) in den ambulanten Diagnosedaten identifiziert werden bzw. bei 11,5% lag laut den DMP-Daten eine Hypertonie vor, was jedoch nicht über die ambulanten Diagnosen bestätigt werden konnte. Ein ähnliches Ergebnis findet man auch, wenn der Parameter „Fettstoffwechselstörungen“ näher betrachtet wird. Im direkten Vergleich der DMP- mit den ambulanten- und Arzneimitteldaten, findet sich bei 29% der DMP-Teilnehmer eine entsprechende ambulante Diagnose (E78) und/oder eine Statinverordnung, jedoch keine entsprechende Dokumentation in den DMP-Daten. Der umgekehrte Fall, eine DMP-Dokumentation einer Fettstoffwechselstörung ohne eine entsprechende ambulante Diagnose und/oder Arzneimittelverordnung jeweils im halben Jahr vor Studieneinschluss, tritt bei 9,1% der DMP-Teilnehmer auf. Hinsichtlich der den Codierungen zugrunde liegenden Definitionen kann festgehalten werden, dass diese zwischen den Datensätzen bzw. Analysen nicht kongruent sind. Während beispielsweise für die DMP-Dokumentation des „Schlaganfalls“ keine nähere Definition gefunden werden kann, nutzen Ahrens et al. (Ahrens et al., 2007) eine Definition, die Subarachnoidalblutungen und intrazerebrale Blutungen umfasst, wohingegen von Ferber und Kollegen (von Ferber, 2006) diese in ihre Definition nicht einschließen und stattdessen Stenosen ohne resultierenden Hirninfarkt berücksichtigen. In der Gesamtbetrachtung der letzten Ausführungen zeigt sich zum einen, ein, hinsichtlich der Codierqualität, ähnliches Bild, wie Giersiepen und Kollegen im Jahr 2007 publiziert haben (Giersiepen et al., 2007). Zum anderen wird noch einmal deutlich, wie Hoffmann bereits darstellen konnte, dass weitere Validierungsstudien notwendig sind, um die von Krankenkassenseite zur Verfügung gestellten Routinedaten für wissenschaftliche Fragestellungen noch stärker nutzen zu können (Hoffmann, 2008).

Charakteristika	Humaninsulin (n = 1.376)	Analoginsulin (n = 477)	Gesamt (n = 1.853)	P
Demographie				
DMP-Teilnahme (%)				
vor Studieneinschluss	955 (69,4)	302 (63,3)	1.257 (67,8)	0,0141
nach Studieneinschluss	421 (30,6)	175 (36,7)	596 (32,2)	
Alter zum Zeitpunkt der Erstverordnung (Jahre) (\pm SD)				
DMP-Teilnahme vor Einschluss	61,2 \pm 10,9	58,8 \pm 10,8	60,6 \pm 10,9	0,0004
keine / spätere DMP-Teilnahme	60,0 \pm 12,6	56,6 \pm 11,9	59,0 \pm 12,5	
Anzahl Folgedokumentationen (\pm SD)	1,16 \pm 1,57	1,11 \pm 1,33	1,15 \pm 1,58	0,5897
Diabetesdauer (\pm SD)	8,88 \pm 7,10	8,27 \pm 6,25	8,73 \pm 7,19	0,1863
Raucher (%)	167 (17,5)	61 (20,2)	228 (18,1)	0,2864
Klinik				
Begleit-/Folgeerkrankung (%)				
Schlaganfall	44 (4,6)	14 (4,6)	58 (4,6)	0,9836
Blindheit	1 (0,1)	1 (0,3)	2 (0,2)	0,3895
Hypertonus	676 (70,8)	207 (68,5)	883 (70,3)	0,4575
pAVK	79 (8,3)	21 (7,0)	100 (8,0)	0,4604
diab. Neuropathie	161 (16,9)	44 (14,6)	205 (16,3)	0,3480
Fettstoffwechselstörung	317 (33,2)	96 (31,8)	413 (32,9)	0,6503
Nephropathie	71 (7,4)	16 (5,3)	87 (6,9)	0,2023
diab. Fuß	29 (3,0)	3 (1,0)	32 (3,0)	0,0494
Nierenersatztherapie	14 (1,5)	4 (1,3)	18 (1,4)	0,8569
Herzinfarkt	94 (9,8)	21 (7,0)	115 (9,2)	0,1290
diab. Retinopathie	71 (7,4)	23 (7,6)	94 (7,5)	0,9168

Tabelle 19 Baseline-Charakteristika (Ärztliche Leistungen, Klinik und Hilfsmittel) der inzidenten Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins (DMP-Teilnehmer vor Studieneinschluss)

6.5 Behandlungsverlauf vor der Erstverordnung

Wie zuvor bereits gezeigt werden konnte, unterscheiden sich inzidente Nutzer (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Humaninsulins bzw. Insulinanalogas u.a. darin, dass die erstgenannte Gruppe im Quartal vor der Indexverordnung bereits ein Insulin nutzte, wohingegen in der Gruppe der Analogaanwender die orale Therapie häufiger vorkam (s. Tabelle 12). Da auf der Grundlage der alleinigen Betrachtung eines Quartals keine präzise Aussage zur Vortherapie gemacht werden kann, wird diese im Folgenden näher betrachtet. Ausgangsbasis bildet für die nachstehende Analyse das Kollektiv der inzidenten Diabetiker, d.h. der Typ-2-Diabetiker, die erstmalig medikamentös, entweder mit einem OAD und/oder einem Insulin, behandelt wurden (Kollektiv A; Kapitel 6.2.5).

Das Untersuchungskollektiv setzt sich insgesamt aus 2.840 Typ-2-Diabetikern zusammen, die hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbar zu dem zuvor dargestellten Analysekollektiv sind. Der mittlere Beobachtungszeitraum beträgt 1.683 ± 708 Tage und setzt sich aus $652,9 \pm 716,4$ Tagen „Vortherapie“ (Zeit zwischen der Inzidenten A10-Verordnung und der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins) und 1.030 ± 711 Tagen Nachbeobachtung unter einem kurzwirksamen Insulin zusammen. Die mediane Zeit zwischen der ersten Verordnung eines Antidiabetikums und der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins betrug für die auf ein kurzwirksames Insulinanaloga eingestellte Gruppe, 284 Tage (MW: 583; 95%-KI: 185-374) und lag signifikant niedriger ($p=0,0007$) als der entsprechende Wert für die Gruppe der Typ-2-Diabetiker, die auf ein kurzwirksames Humaninsulin eingestellt wurden (MW: 681; Median: 462 Tage; 95%-KI: 394-520) (Abbildung 18).

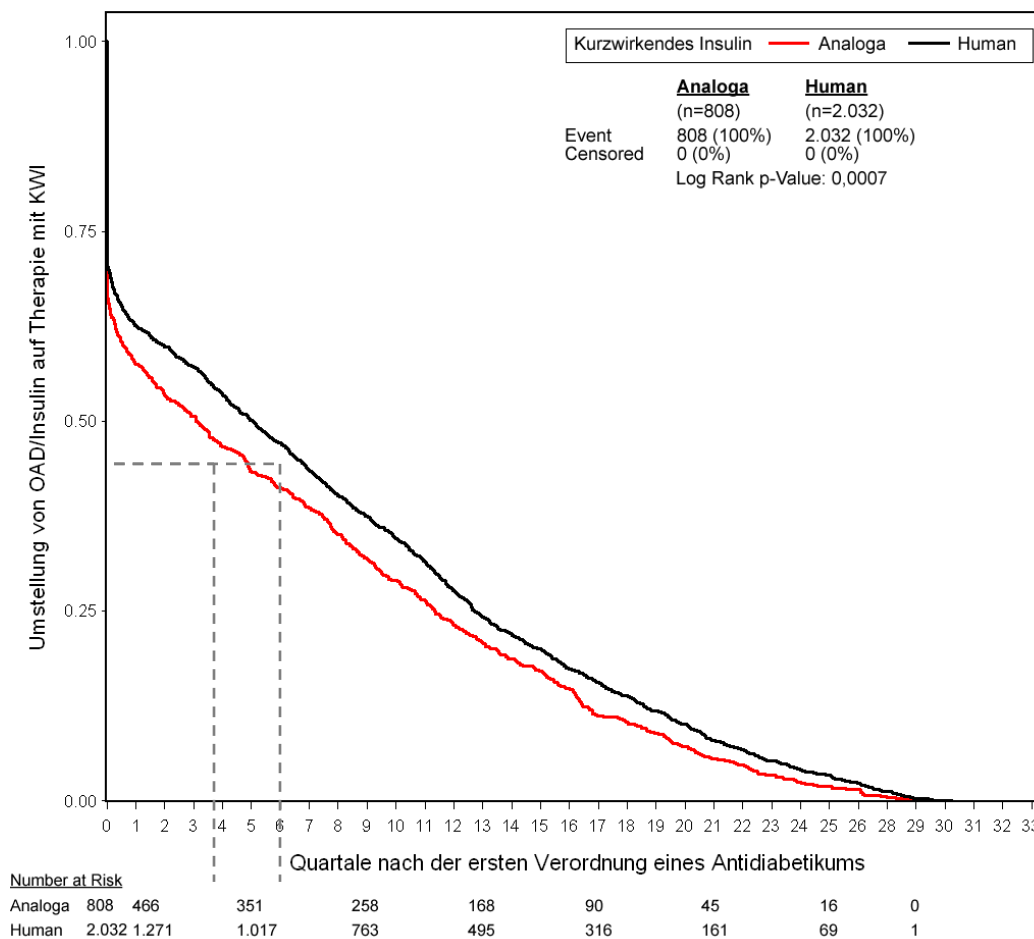


Abbildung 18 Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer zwischen der ersten Verordnung eines Insulins/oralen Antidiabetikums und der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins

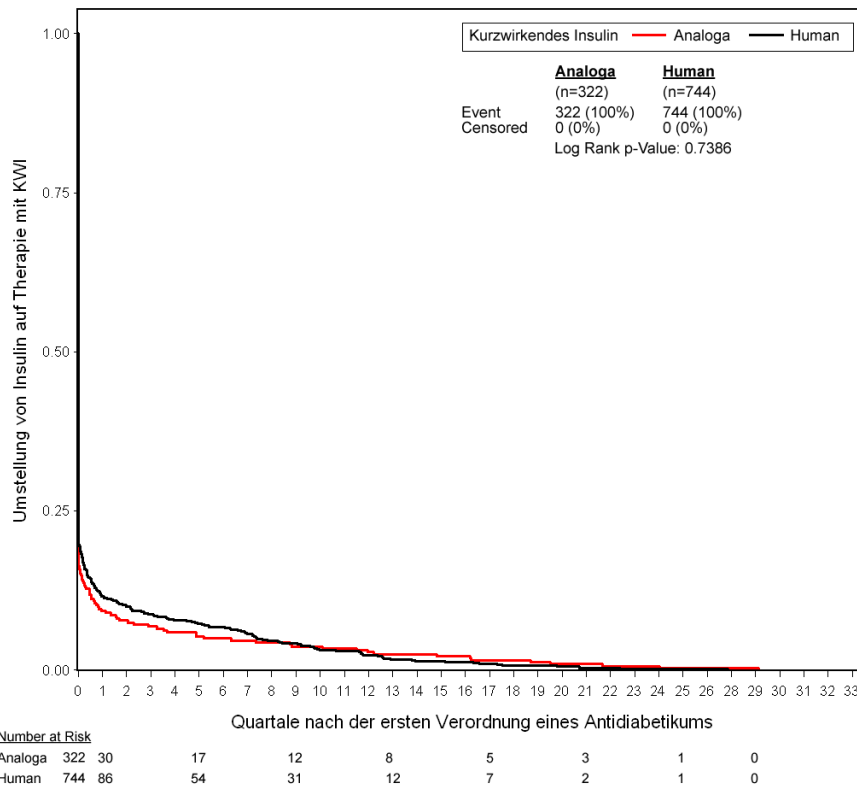


Abbildung 19 Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer zwischen der ersten Verordnung eines Insulins und der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins

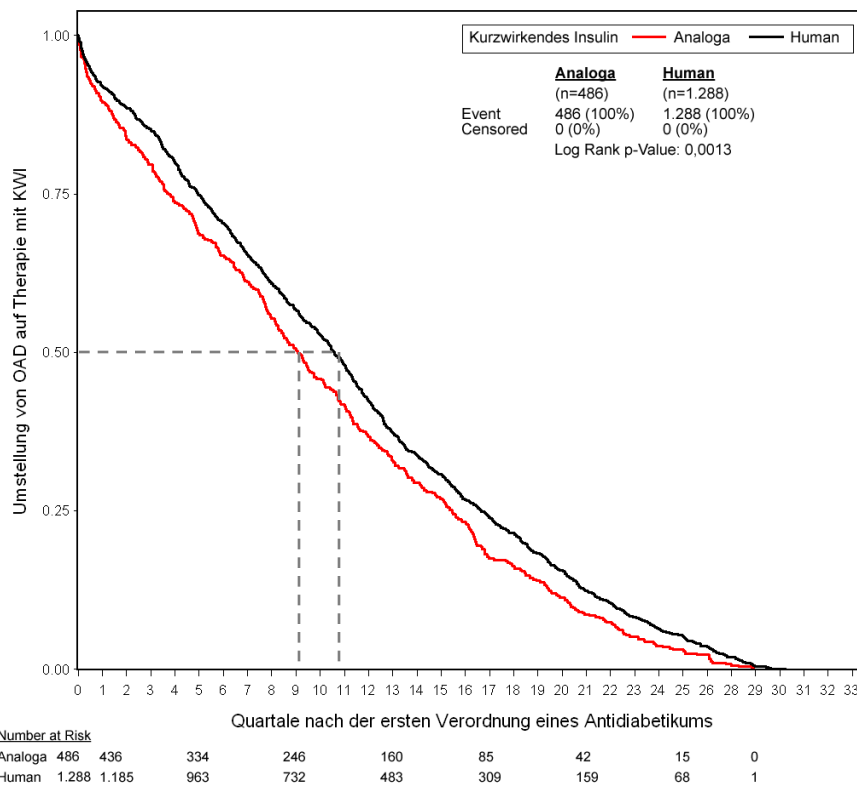


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer zwischen der ersten Verordnung eines oralen Antidiabetikums und der ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins

Besonders auffällig sind an dieser Kaplan-Meier-Analyse, neben dem grundsätzlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, vor allem die relativ großen Standardabweichungen sowie die relativ große Differenz zwischen den ermittelten Mittelwerten und dem Median. Es deutet sich an, dass das Ergebnis durch weitere Faktoren beeinflusst wird. Da zwischen dem Therapiebeginn mit einem Insulin bzw. einem OAD erhebliche Unterschiede bestehen, erscheint es sinnvoll, die Analyse nach der ersten antidiabetischen Verordnung zu stratifizieren. Bei Betrachtung der entsprechenden Ergebnisse (Abbildung 19 und Abbildung 20) werden verschiedene Effekte deutlich. Zum einen findet, wenn die Erstverordnung einer antidiabetischen Medikation mit einem Inulin begann, zu großen Teilen eine Einstellung auf ein intensiviertes Regime statt, in dem ein kurzwirksames Insulin Bestandteil war. Die mediane Zeit bis zur ersten Verordnung eines kurzwirksamen Insulins betrug in beiden Gruppen 0 Tage. Wurde die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus mit einem OAD begonnen, war die mediane Zeit bis zur Hinzunahme eines kurzwirksamen Insulins in der Analogagruppe mit 831 Tagen (95%-KI: 748-924) gegenüber 966 Tage (95%-KI: 914-1.013) in der Humaninsulingruppe signifikant kürzer ($p=0,0013$).

6.6 Erstverordnungen auf Arztebene

Bislang erfolgte die Analyse der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit kurzwirksamen Insulinen auf der Ebene von inzidenten Nutzern eines entsprechenden Insulins. Da die Versorgungssituation, wenn sie umfassend beschrieben werden soll, nicht alleine auf der Ebene der Patienten abgebildet werden kann, wird im Folgenden auf eine zweite Ebene, die des verordnenden Arztes, gewechselt.

Die Ersteinstellung auf ein kurzwirksames Insulin erfolgte fast ausschließlich über Allgemeinärzte und Internisten, die zusammen für über 95% der Erstverordnungen stehen. Auf dem dritten Rang folgen Kliniken / Institute, die etwa 1,9% der entsprechenden Erstverordnungen vorgenommen haben. Die restlichen Ersteinstellungen erfolgten durch Facharztgruppen, die pro Jahr weniger als 50 Patienten eingestellt haben und mehrheitlich als Einzelfälle zu bezeichnen sind (z.B. Augenärzte, Chirurgen, Frauenärzte, etc.). Hinsichtlich der

Nutzung von Human- bzw. Analoginsulinen zeigt sich bei Allgemeinärzten eine Tendenz hin zur Nutzung von Humaninsulinen, wohingegen in Kliniken und Instituten eher Insulinanaloga zum Einsatz kommen. In der Facharztgruppe der Internisten ist die Wahrscheinlichkeit für die Ersteinstellung auf ein kurzwirksames Analoginsulin gegenüber allen anderen Facharztgruppen signifikant erhöht (Abbildung 21). Werden die Ergebnisse nach dem Jahr der Ersteinstellung stratifiziert, zeigt sich, dass der zuletzt genannte Effekt vor allem die Jahre 2000 und 2001 bzw. grenzwertig auch auf das Jahr 2005 zurückgeführt werden kann (Abbildung 22). Eine weitergehende Differenzierung der Arztgruppen (Diabetologen DDG, Diabetologische Schwerpunktpraxis) konnte aufgrund von nicht vorliegenden Daten nicht vorgenommen werden.

Werden die verordnenden Ärzte nach ihrer KV-Zugehörigkeit getrennt dargestellt, ergibt sich eine, wie auch für andere Arzneimittelbereiche bereits ermittelte (u.a. Glaeske & Jahnsen, 2007), erhebliche regionale Varianz (Abbildung 23). Während im KV Bezirk Bayern über alle Jahre hinweg bzw. in den KV-Bezirken Berlin und Hessen bis auf je ein Jahr, eine überdurchschnittlich hohe Analogquote (Ersteinstellung auf ein kurzwirksames Insulin mit einem Insulinanalog) aufzufinden ist, weisen andere KV-Bezirke, wie Brandenburg und Rheinland-Pfalz (durchgängig) bzw. Schleswig-Holstein und Thüringen (bis auf je ein Jahr), eine stark unterdurchschnittliche Quote auf. Der Trend geht über alle KV-Bezirke über die Jahre 2000 – 2007 hin zu mehr Ersteinstellungen auf ein kurzwirksames Humaninsulin (p-Trend < 0,0001).

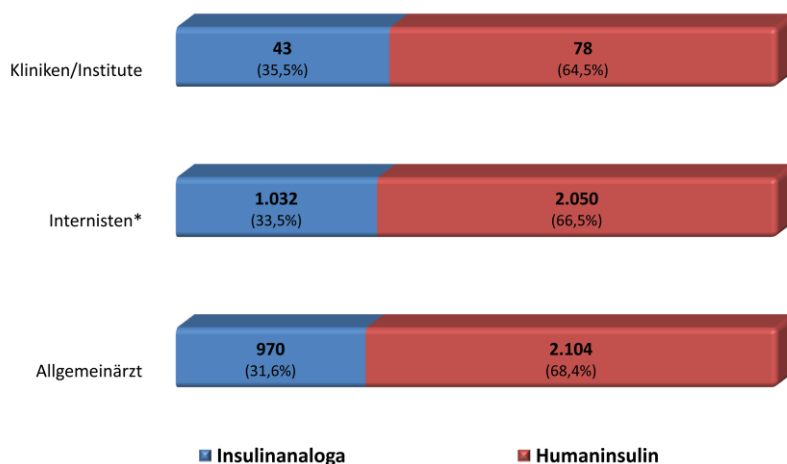


Abbildung 21 Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins getrennt nach Facharztgruppen mit > 50 Patienten pro Jahr (* p<0,05)

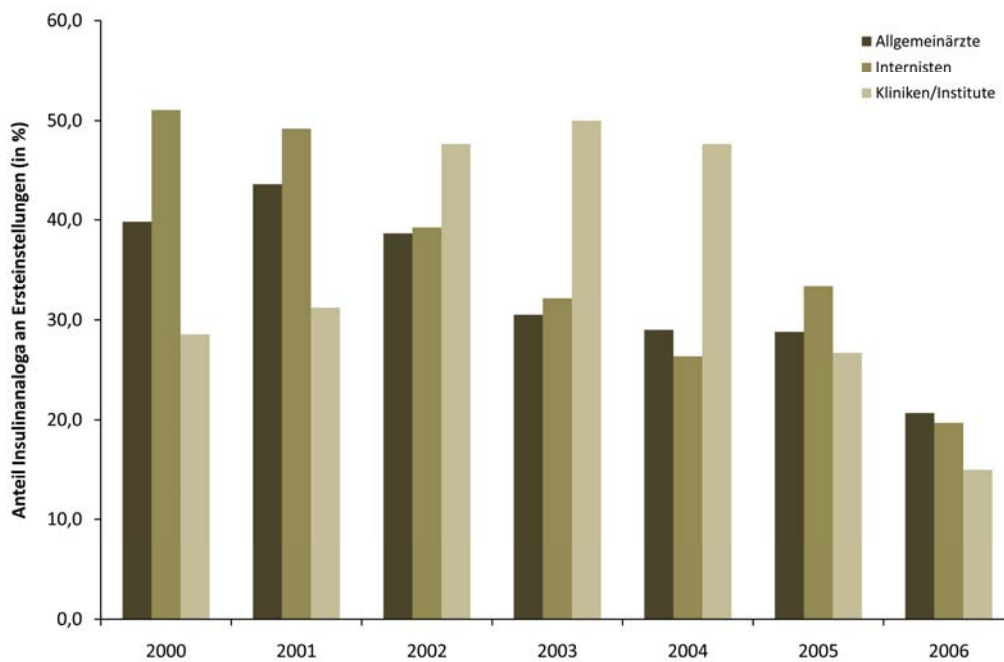


Abbildung 22 Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins zwischen den Jahren 2000-2007 getrennt nach Facharztgruppen mit > 50 Patienten pro Jahr



Abbildung 23 Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins getrennt nach KV-Bezirken (eigene Darstellung)

6.7 Auswirkungen des G-BA Beschlusses auf die Versorgungssituation

Nachdem die ersten Auswertungen zu den Auswirkungen des G-BA Beschlusses zur Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern (Kapitel 3.3.4) eher Marktanalytisch geprägt waren, wird im Folgenden vor allem auf die Versorgungsebene gewechselt.

6.7.1 Untersuchungskollektiv

Für die Analyse wird auf eine Subkohorte des Kollektivs der inzidenten Nutzer eines kurzwirksamen Insulinanalogas (Kollektiv B; Kapitel 6.2.5) zurückgegriffen. Als Einschlusskriterien wurden gewählt:

- Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins vor dem 01.01.2004
- Mindestzeit unter einem Insulinanaloga zwischen 01.01.2004 bis 31.12.2006.

Von den 6.419 inzidenten Nutzern (Typ-2-Diabetiker) eines kurzwirksamen Insulins erfüllten 2.241 die zuvor genannten Einschlusskriterien. Bei 710 (31,7%) der eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker konnte in den Jahren 2005 / 2006 (Zeit zwischen IQWiG-Bewertung der kurzwirksamen Insuline in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern und der hierauf basierenden Entscheidung des G-BA) ein mindestens einmaliger Wechsel des kurzwirksamen Insulins (Human auf Analoga und/oder umgekehrt) identifiziert werden (Gruppe: „Wechsler“). Von den 1.531 Typ-2-Diabetikern, die zwischen den Jahren 2005 / 2006 keinen Wechsel in ihrem kurzwirksamen Insulin aufwiesen (Gruppe: „keine Wechsler“), entfielen 556 (36,3%) auf die Gruppe der Nutzer eines kurzwirksamen Insulinanalogas und 975 (63,7%) auf die Gruppe mit einem kurzwirksamen Humaninsulin.

Die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Subkollektiven (Wechsler vs. Nicht-Wechsler) ist vergleichbar und weist jeweils einen Männeranteil von knapp 69% auf. Typ-2-Diabetiker, die in den Jahren 2005 / 2006 von einem kurzwirksamen Human- auf ein kurzwirksames Analoginsulin oder umgekehrt umgestellt wurden, waren im Vergleich zu Typ-2-Diabetikern, die ihr kurzwirksames Insulin beibehielten, in Bezug auf ihr Alter zum Zeitpunkt der Erstverordnung

signifikant jünger (56,3 Jahre vs. 58,2 Jahre; $p < 0,0001$), aber auch signifikant länger auf einer entsprechenden Therapie (673,5 Tage vs. 599,3 Tage; $p < 0,0001$) (Abbildung 24).

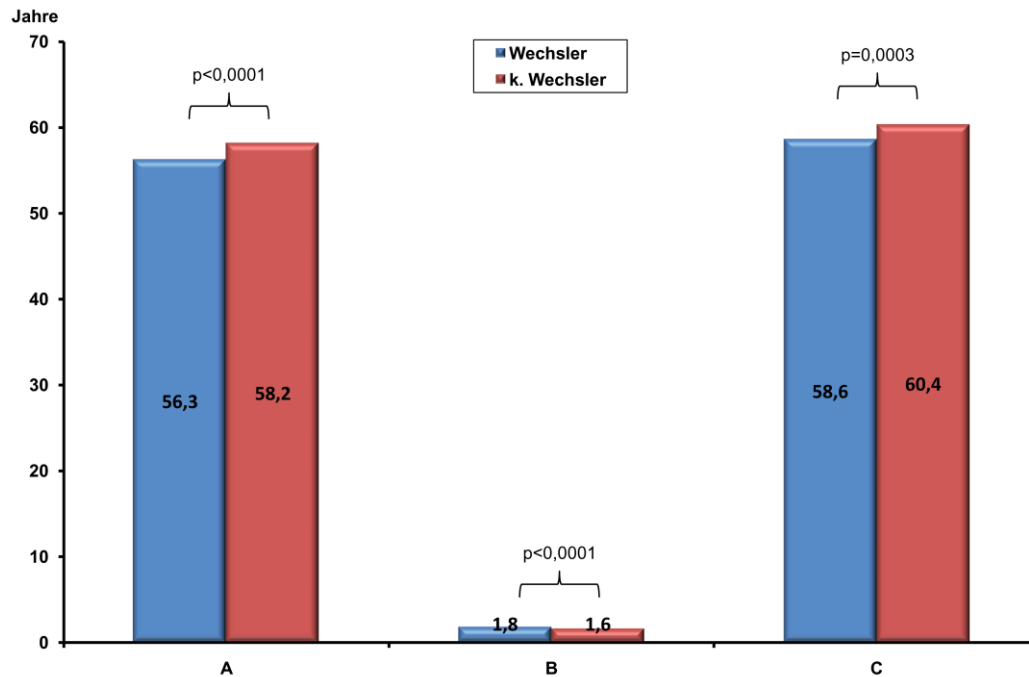


Abbildung 24 Demographische Daten der Subkohorte, getrennt nach „Wechsler“ (N=710) vs. „keine Wechsler“ (N=1.531): (A) Alter zum Zeitpunkt der Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins; (B) Zeit zwischen dem 01.01.2004 (Analysebeginn) und der Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins („Zeit der Vortherapie“); (C) Alter zum 01.01.2004 (Analysebeginn).

Wechsel	N	Mean	Median	STD
Analoginsulin (kein Wechsel)	556	55,4	55,0	10,5
Analoginsulin auf Humaninsulin (Wechsel)	318	57,1	57,5	9,6
Analog- auf Human- & zurück auf Analoginsulin (Wechsel)	197	55,0	55,0	10,6
Humaninsulin (kein Wechsel)	975	59,8	61,0	10,3
Humaninsulin auf Analoginsulin (Wechsel)	56	55,5	55,0	10,5
Human- auf Analog- & zurück auf Humaninsulin (Wechsel)	139	56,5	57,0	11,2

Tabelle 20 Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt der Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins, getrennt nach Wechselstatus in den Jahren 2005 / 2006

Wechsel	N	Mean	Median	STD
Analoginsulin (kein Wechsel)	556	651,5	659,5	365,3
Analoginsulin auf Humaninsulin (Wechsel)	318	667,6	668,0	353,1
Analog- auf Human- & zurück auf Analoginsulin (Wechsel)	197	733,8	769,0	362,7
Humaninsulin (kein Wechsel)	975	569,6	500,0	374,2
Humaninsulin auf Analoginsulin (Wechsel)	56	566,8	550,0	376,9
Human- auf Analog- & zurück auf Humaninsulin (Wechsel)	139	644,6	657,0	363,0

Tabelle 21 Dauer (in Tagen) zwischen dem 01.01.2004 (Untersuchungsbeginn) und der Erstverordnung eines kurzwirksamen Insulins, getrennt nach Wechselstatus in den Jahren 2005 / 2006

Werden die beiden Subkollektive in Bezug auf den Wechselstatus weiter differenziert, zeigt sich sowohl in der Altersverteilung als auch in der Dauer der Vortherapie mit einem kurzwirksamen Insulin ein heterogeneres Bild (Tabelle 20 und Tabelle 21). Beispielsweise sind die Nutzer eines kurzwirksamen Analoginsulins (nur Analog-, Umstellung auf Human- und Rückumstellung auf Analoginsulin sowie Wechsel von Human- auf Analoginsulin) zum Zeitpunkt der Erstverordnung eines entsprechenden Insulins signifikant jünger (55,3 vs. 58,9 Jahre; $p < 0,0001$) als die Nutzer eines kurzwirksamen Insulins (nur Human-, Wechsel von Analog- auf Humaninsulin sowie Umstellung auf Analog- und Rückumstellung auf Humaninsulin).

Einen detaillierteren Einblick in die genutzten Therapieregime gibt Abbildung 25. In der Gruppe der „Wechsler“ befinden sich tendenziell mehr Patienten entweder unter einer Monotherapie mit einem kurzwirksamen Insulin oder unter einer Kombination mit einem anderen Insulin. Im Gegensatz dazu werden in der Gruppe der „Nicht-Wechsler“ die Patienten eher in Kombination mit einem OAD oder in einer Kombination aus kurzwirksamem Insulin, OAD und einem weiteren Insulin behandelt.

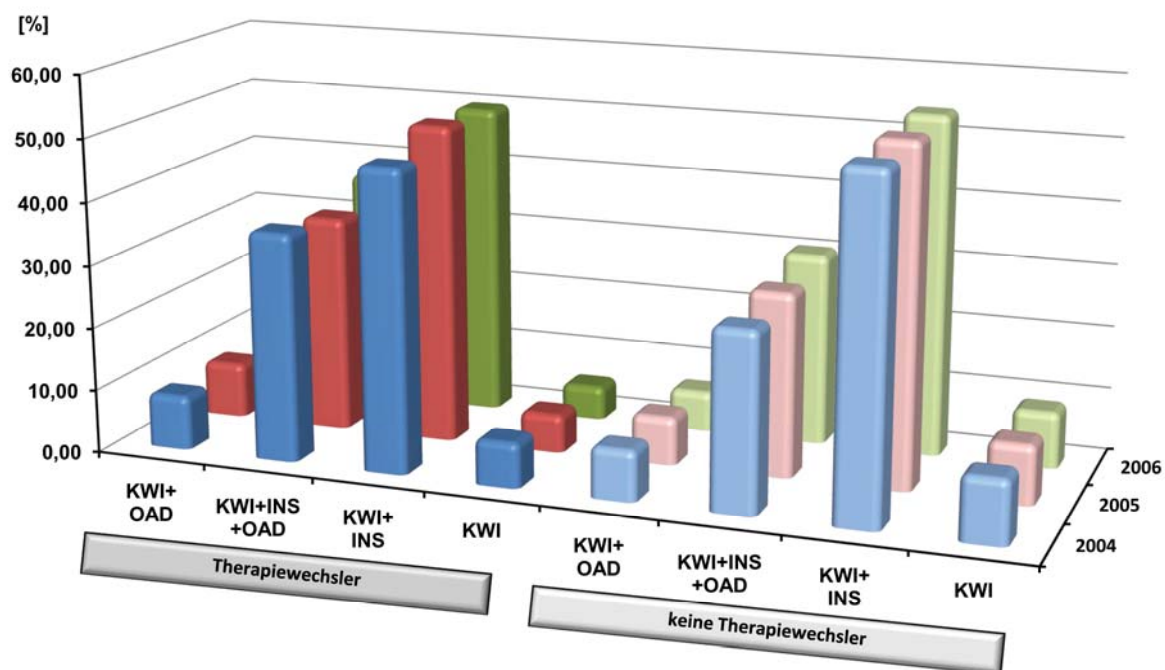


Abbildung 25 Prozentuale Verteilung der zugrunde liegenden Therapieregime, getrennt nach „Wechsler“ vs. „keine Wechsler“ in den Jahren 2004, 2005 und 2006. KWI – kurzwirksames Insulin; INS – anderes Insulin außer kurzwirksames Insulin; OAD – Orales Antidiabetikum.

Im Vergleich der Jahre 2004 / 2005 fanden in dem Subkollektiv kaum Therapiewechsel statt. 16 Typ-2-Diabetiker (2,3%) wurden von einem kurzwirksamen Analog- auf ein kurzwirksames Humaninsulin und 57 (8,0%) von einem kurzwirksamen Human- auf ein entsprechendes Analoginsulin umgestellt. In den Jahren 2005 / 2006 konnte bei 710 (31,7%) der Typ-2-Diabetiker ein Wechsel hinsichtlich des verwendeten kurzwirksamen Insulins identifiziert werden. Um sich der Frage zu nähern, inwiefern die in den Jahren 2005 / 2006 identifizierten Therapiewechsel mit dem Beschluss des G-BA in Zusammenhang stehen könnten, werden die folgenden Überlegungen angestellt:

- Die GEK hat erst zum 01. Juli 2007 einen Rabattvertrag mit einem Pharmazeutischen Unternehmen (Sanofi-Aventis) zum Mehrkostenausgleich und damit zur Verordnungsfähigkeit eines kurzwirksamen Insulinanalogas (Apidra®) abgeschlossen. Zwischen dem Abschluss dieses Rabattvertrages und dem in Kraft treten des G-BA Beschlusses hätten alle Typ-2-Diabetiker, die ein kurzwirksames Insulinanaloga nutzen, unter Beachtung der Ausnahmetatbestände, auf ein kurzwirksames Humaninsulin umgestellt werden müssen.
- Werden alle Therapiewechsler bzw. alle Typ-2-Diabetiker, die die gesamte Studienzeit mit einem kurzwirksamen Insulin (Analog oder Human) behandelt wurden, aus dem Ausgangskollektiv herangezogen, kann die Verteilung zwischen den Zeiträumen 2005 / 2006 und vor 2005 dargestellt werden. Innerhalb der 6.419 inzidenten Nutzer eines kurzwirksamen Insulins konnten 1.345 Therapiewechsler identifiziert werden. 635 (47,2%) konnten der Periode vor dem Jahr 2005 zugeordnet werden, 710 (52,8%) der Periode ab dem Jahr 2005 ($p=0,0409$).

In den Jahren 2005 / 2006 standen die meisten Therapiewechsel in Zusammenhang mit einem Wechsel zu einem kurzwirksamen Humaninsulin. 318 (44,8%) Typ-2-Diabetiker wurden von einem kurzwirksamen Analog- auf ein entsprechendes Humaninsulin umgestellt. Weitere 139 (19,6%) Typ-2-Diabetiker wurden zunächst von einem Human- auf ein Analoginsulin und abschließend wieder zurück umgestellt. Ein Wechsel von einem kurzwirksamen Human- auf ein kurzwirksames Analoginsulin fand kaum statt (7,9%). Auffällig sind die 197 (27,8%) Typ-2-

Diabetiker, die von einem Analog- auf ein Humaninsulin und abschließend wieder zurück umgestellt wurden (Abbildung 26). Diese Gruppe ist im Mittel relativ jung ($55,0 \pm 10,6$ Jahre) und relativ gesehen auch sehr lange in einem Therapieregime mit einem kurzwirksamen Insulin ($733,8 \pm 362,7$ Tage) (Tabelle 20 und Tabelle 21). Hier stellt sich die Frage, in wie fern es sich um Patienten handelt, die infolge des G-BA Beschlusses umgestellt wurden und bei denen diese Umstellung aus irgendwelchen Gründen zurück genommen werden musste; eine Frage, die aufgrund von fehlenden medizinischen und/oder qualitativen Daten mit dieser Arbeit jedoch nicht beantwortet werden kann.

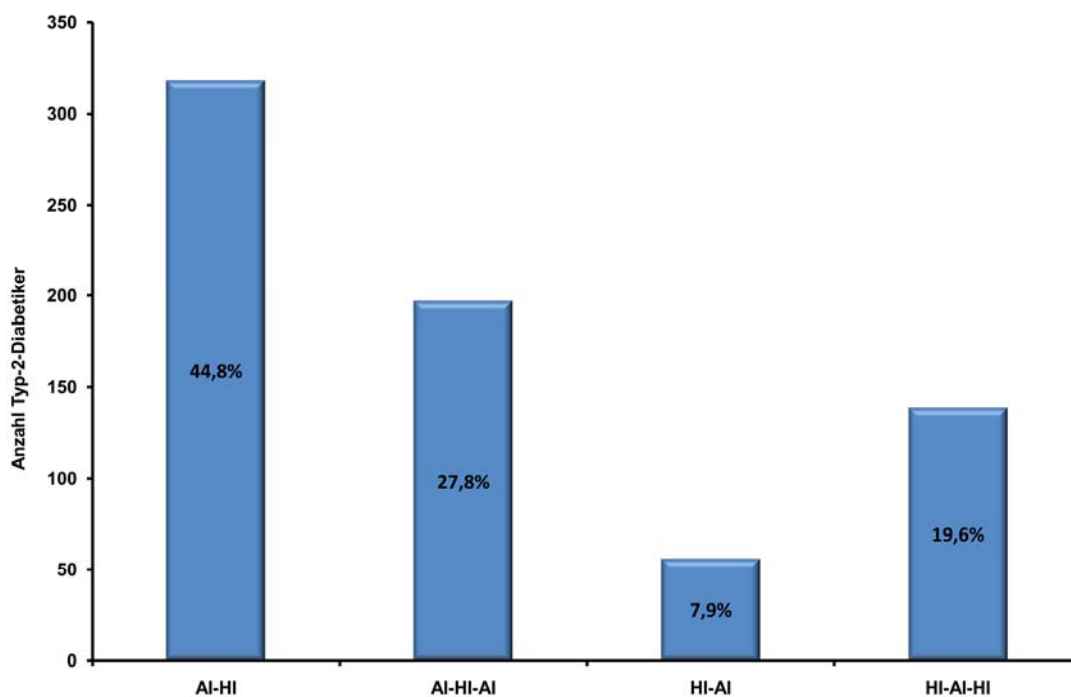


Abbildung 26 Therapiewechsler in den Jahren 2005 / 2006 (N=710). AI-HI: Wechsel von einem Analog- auf ein Humaninsulin; AI-HI-AI: Wechsel von einem Analog- auf ein Humaninsulin und zurück; HI-AI: Wechsel von einem Human- auf ein Analoginsulin; HI-AI-HI: Wechsel von einem Human- auf ein Analoginsulin und zurück.

6.7.2 Auswirkungen auf die Versorgungssituation

Im Hinblick auf potentielle Auswirkungen des G-BA Beschlusses auf die Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern werden nachfolgend die verordneten Tagesdosen an Antidiabetika, die Anzahl an Teststreifen zur Blutzuckerselbstmessung, die Häufigkeit von Arztkontakten sowie die

Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien näher betrachtet. Die Anzahl Arztkontakte wurden analog dem Vorgehen von Grobe und Kollegen ermittelt (Grobe et al., 2006-2007). Als schwerwiegende Hypoglykämie wurde eine stationäre Behandlung infolge einer Hypoglykämie definiert. Um den zeitlichen Verlauf umfassender darstellen zu können, wird an einigen Stellen zusätzlich das Jahr 2003 mit in die Analysen eingeschlossen⁹.

Typ-2-Diabetiker, die der Gruppe der „Wechsler“ zugeordnet wurden, vereinigen eine im Mittel deutlich größere Menge an verordneten Tagesdosen aus dem ATC-Bereich der Insuline (A10A) auf sich als die Gruppe der „Nicht-Wechsler“. Die erstgenannte Gruppe weist über die Jahre 2004 bis 2006 ebenfalls ein größeres Interquartil-Range in diesem Bereich auf (Abbildung 27). Wird anstelle der vierten ATC-Ebene die dritte (Antidiabetika) bzw. die fünfte (kurzwirksame Insuline) ATC-Ebene betrachtet (Abbildung 28), zeigt sich ein ähnliches Bild.

Über die Jahre 2004 bis 2006 nimmt in beiden Gruppen die im Mittel verordnete Menge an definierten Tagesdosen zu. Lediglich im Vergleich der Jahre 2003 und 2004 zeigt sich in der im Mittel verordneten Anzahl an definierten Tagesdosen eines Antidiabetikums (ATC: A10) ein prozentualer Rückgang von -3,2% (Wechsler) bzw. -4,5% (Nicht-Wechsler), der vor allem auf einen Rückgang in den verordneten Tagesdosen an oralen Antidiabetika (ATC: A10B) zurückzuführen ist. In den Jahren 2005 und 2006 sind im Vergleich der beiden Gruppen die verordneten Tagesdosen an Insulinen in der Gruppe der Wechsler deutlich stärker angestiegen und auch auf einem höheren Niveau verblieben (2005: ~11% vs. 7%; 2006: 5% vs. 4%; jeweils im Vergleich zum Vorjahr) (Abbildung 27 und Abbildung 28). Die im Mittel verordneten Mengen an Humaninsulin sind in der Gruppe der nicht Wechsler kontinuierlich höher und steigen stärker an als in der Subgruppe der Analogaanwender (Abbildung 29). In etwa vergleichbare Werte finden sich im Hinblick auf Wechsler, die von einem Human- auf ein Analoginsulin oder umgekehrt umgestellt wurden („einfache Wechsler“).

⁹ In der Gruppe der Wechsler konnte zu 16 Patienten (Analog: 1; Human: 15) im Jahr 2003 keine Verordnung eines kurzwirkenden Insulins identifiziert werden. Sie wurden für das Jahr 2003 ausgeschlossen. In der Gruppe der Nicht-Wechsler wurden mit dieser Begründung 7 Typ-2-Diabetiker von den Betrachtungen ausgeschlossen.

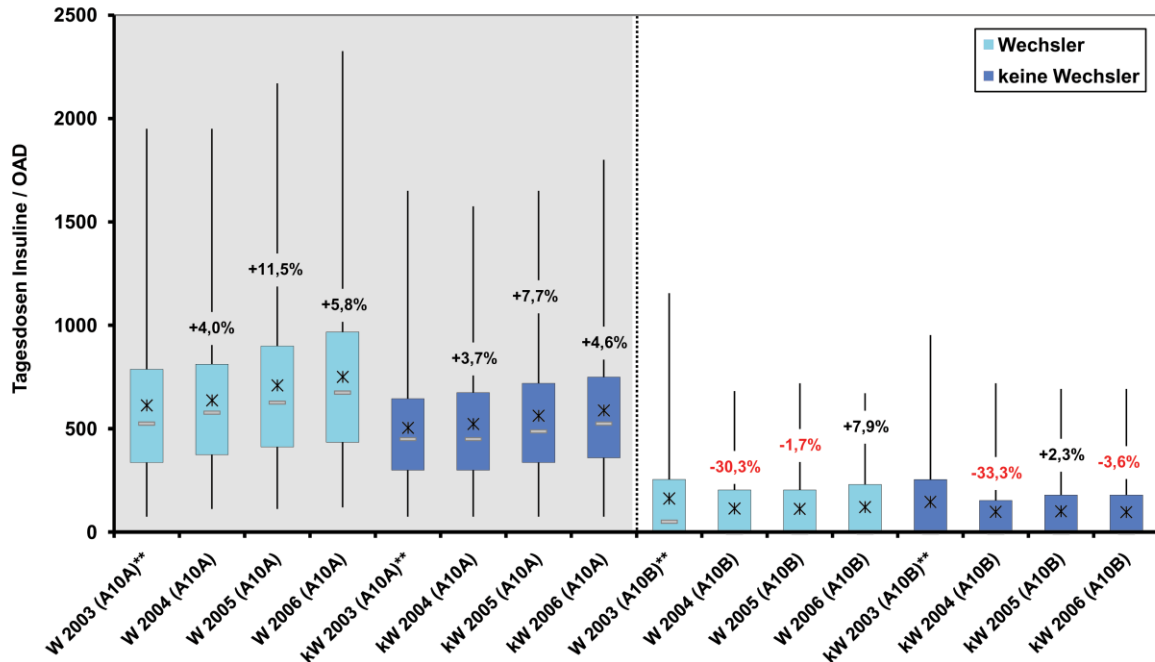


Abbildung 27 Box-Plot über die verordneten Tagesdosen (in DDD) an Insulinen bzw. OAD auf der vierten ATC-Ebene, getrennt nach Wechsler (N=710) bzw. Nicht-Wechsler (N=1.531) über die Jahre 2004 bis 2006. Der obere bzw. untere Abschluss des Rechtecks stellt das 25% bzw. 75%-Quartil dar. Als Minima bzw. Maxima wurden p1 und p99 gewählt. Der „x“ symbolisiert den Median, der „+“ den Mittelwert. ** im Jahr 2003: Wechsler (N=703) bzw. nicht Wechsler (N=1.515). In Prozent angegeben sind die Veränderungen zum Vorjahr.

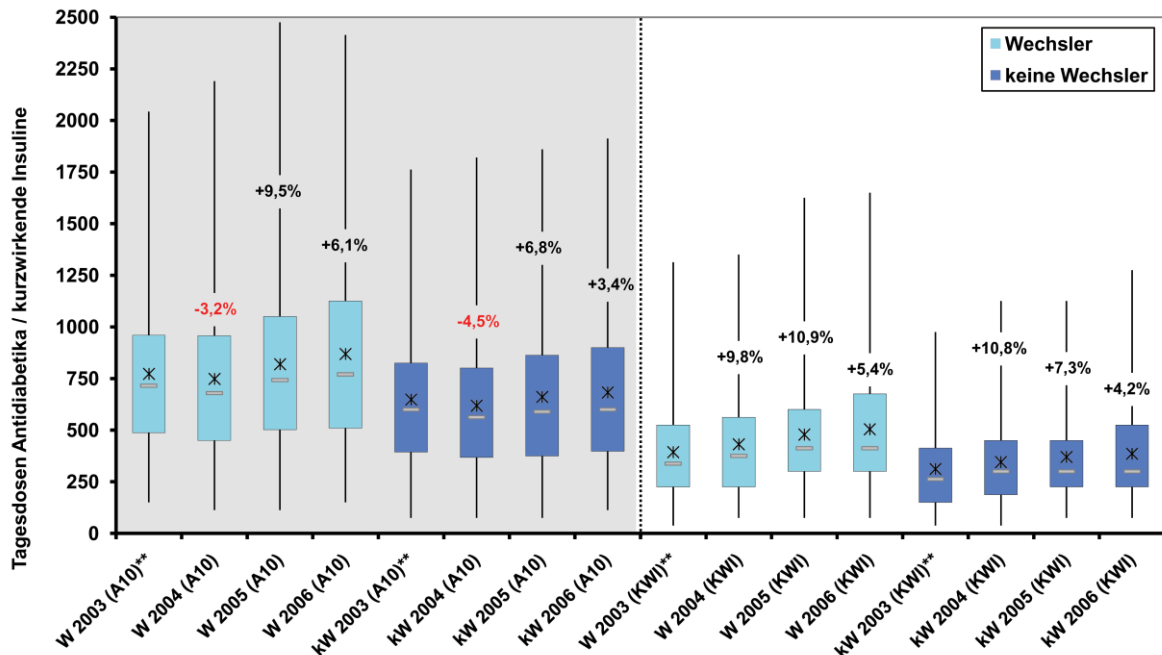


Abbildung 28 Box-Plot über die verordneten Tagesdosen (in DDD) an Antidiabetika (3. ATC-Ebene) bzw. kurzwirksamen Insulinen (5. ATC-Ebene), getrennt nach Wechsler (N=710) bzw. Nicht-Wechsler (N=1.531) über die Jahre 2004 bis 2006. Der obere bzw. untere Abschluss des Rechtecks stellt das 25% bzw. 75%-Quartil dar. Als Minima bzw. Maxima wurden p1 und p99 gewählt. Der „x“ symbolisiert den Median, der „+“ den Mittelwert. ** im Jahr 2003: Wechsler (N=703) bzw. nicht Wechsler (N=1.515). In Prozent angegeben sind die Veränderungen zum Vorjahr.

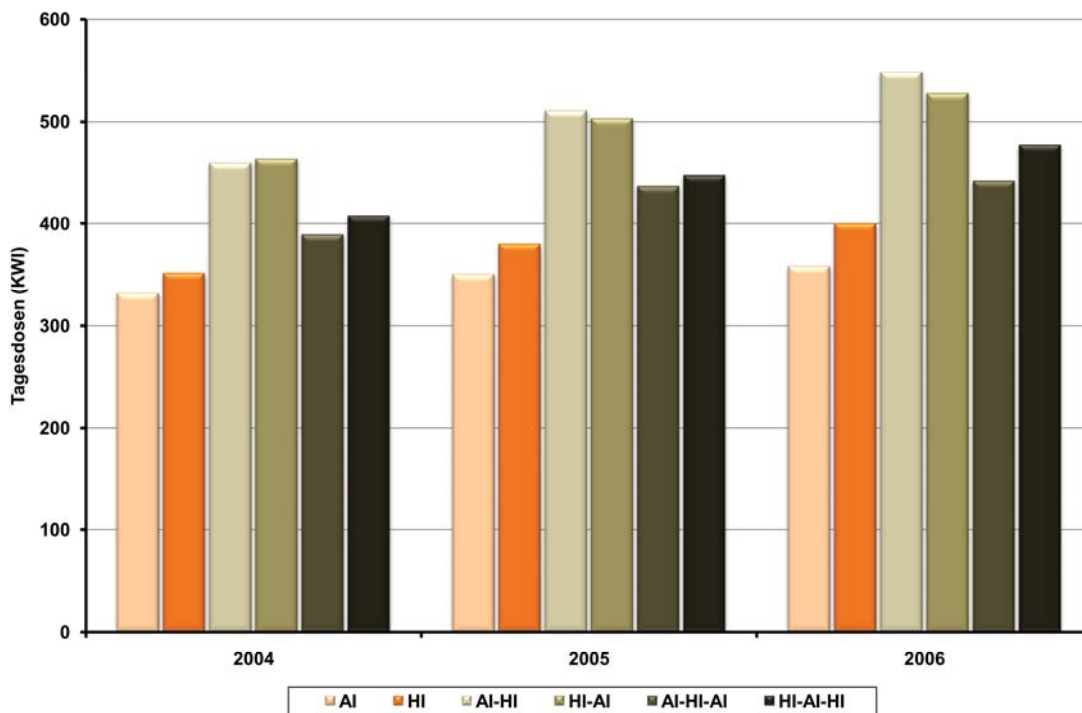


Abbildung 29 Im Mittel verordnete Tagesdosen (in DDD) an kurzwirksamen Insulinen, getrennt nach Wechselstatus in den Jahren 2004 bis 2006

Patienten, die auch noch einmal rückumgestellt wurden, wiesen höhere mittlere Tagesdosen auf, wenn sie von einem Human- auf ein Analoginsulin und wieder zurück umgestellt wurden, als wenn der umgekehrte Fall eintrat („mehrfache Wechsler“). Die im Mittel höchsten Tagesdosen pro Jahr entfallen auf die Subgruppe der „einfachen Wechsler“.

In Bezug auf die im Mittel verordneten Teststreifen zur SMBG finden sich zwischen den Gruppen der Wechsler bzw. der Nicht-Wechsler kaum Unterschiede. Die durchschnittlich verordneten Teststreifen sind in beiden Gruppen über die Jahre 2004-2006 weitgehend stabil und liegen in der Gruppe der Wechsler im Mittel bei ca. 45 Teststreifen mehr pro Jahr (Abbildung 30). Ein leicht differenzierteres Bild ergibt sich, wenn die jeweiligen Untergruppen betrachtet werden (Abbildung 31). Nutzer eines Analoginsulins weisen über alle drei betrachteten Jahre einen höheren Teststreifenverbrauch auf als die Gruppe der Humaninsulin Nutzer. Soll diese Zahl in den Versorgungskontext gesetzt werden, kann als Orientierungsrahmen wiederum die Richtgrößenvereinbarung der KV Nordrhein als Grundlage herangezogen werden (KV NO, 2009). Dort heißt es, dass Typ-2-Diabetiker in einer Insulintherapie in der Regel 100 Teststreifen

pro Quartal verordnet werden können, maximal 200 Teststreifen pro Quartal, was sich in etwa mit dem identifizierten Verbrauch in der Gruppe der Humaninsulinanwender deckt (~ 800 Teststreifen / Jahr). Über die Jahre 2004 bis 2006 zeigt sich zudem ein leicht gegenläufiger Trend in den beiden Subgruppen der Analoginsulin- bzw. der Humaninsulinanwender. In der Subgruppe der „einfach Wechsler“ zeigt sich über die Jahre dagegen ein leichter Rückgang (ca. - 40 Teststreifen von 2004 auf 2006), wohingegen bei Patienten mit einem mehrfachen Wechsel des kurzwirksamen Insulins die Anzahl verordneter Teststreifen leicht ansteigt (ca. +30 Teststreifen von 2004 bis 2006). Nicht dargestellt ist im Kontext der Hilfsmittel der Verbrauch an Lanzetten, da die entsprechenden Auswertungen ein analoges Ergebnis zum Teststreifengebrauch ergaben. Werden die beiden Gruppen im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Arztkontakten miteinander verglichen (Abbildung 32), zeigen sich signifikante Unterschiede: Die Gruppe der Wechsler vereinigt pro Jahr ca. vier Arztkontakte mehr auf sich, als die Gruppe der Nicht-Wechsler. Im zeitlichen Verlauf steigt die Anzahl an Arztkontakten in beiden Gruppen an. Die geringste Anzahl an Arztkontakten fällt hierbei auf die Subgruppe der Typ-2-Diabetiker, die dauerhaft mit einem kurzwirksamen Insulinanaloga behandelt wurde (Abbildung 33). Sie weisen im Schnitt pro Jahr sechs Arztkontakte weniger auf als die entsprechende Subgruppe der Humaninsulin Nutzer. Innerhalb dieser ist die Anzahl an Arztkontakten in etwa vergleichbar zur Subgruppe der „einfach Wechsler“. Die höchste Anzahl an Arztkontakten pro Jahr, wie auch die größten Schwankungen, entfallen auf die Subgruppe der „mehrfach Wechsler“ und hier vor allem auf die Typ-2-Diabetiker, die von einem Human- auf ein Analoginsulin und wieder rückumgestellt wurden.

Werden anstelle der Arztkontakte die mittlere Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien (definiert über eine stationäre Einweisung) näher betrachtet, deuten sich zwischen den beiden Gruppen der Wechsler bzw. der Nicht-Wechsler Unterschiede an. Während in den Jahren 2004 und 2005 signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen vorlagen, nähert sich die Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien im Jahr 2006 an. Insgesamt sind jedoch auch diese Auswertungen aufgrund einer geringen Fallzahl schwer zu interpretieren.

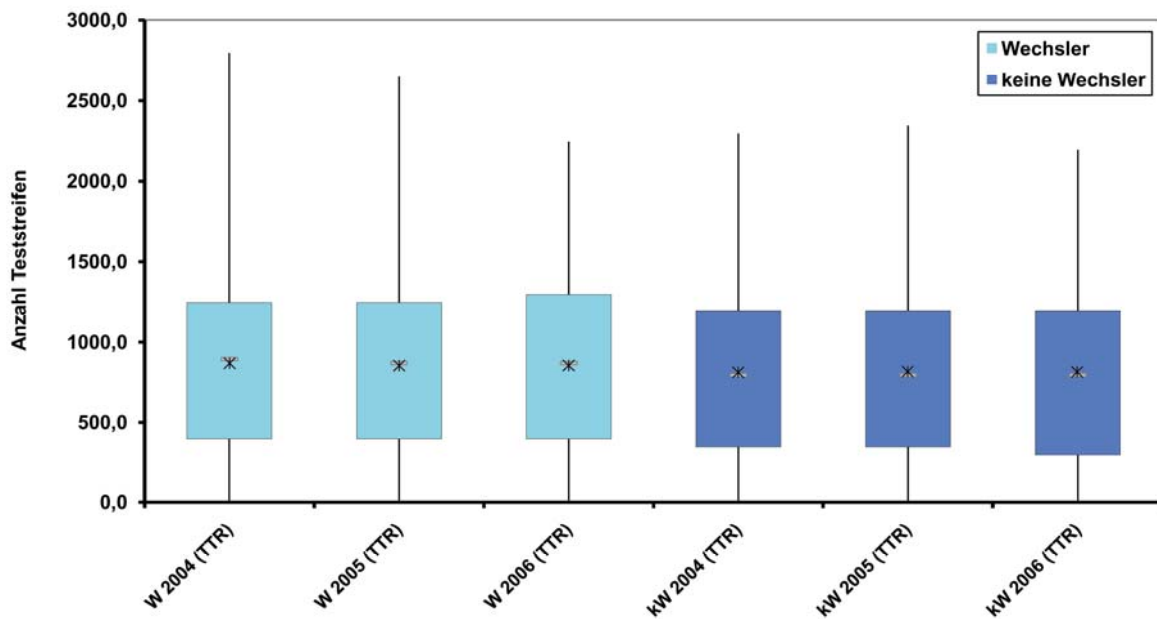


Abbildung 30 Box-Plot über die verordneten Teststreifen, getrennt nach Wechsler (N=710) bzw. Nicht-Wechsler (N=1531) über die Jahre 2004 bis 2006. Der obere bzw. untere Abschluss des Rechtecks stellt das 25% bzw. 75%-Quartil dar. Als Minima bzw. Maxima wurden p1 und p99 gewählt. Der „-“ symbolisiert den Median, der „*“ den Mittelwert.

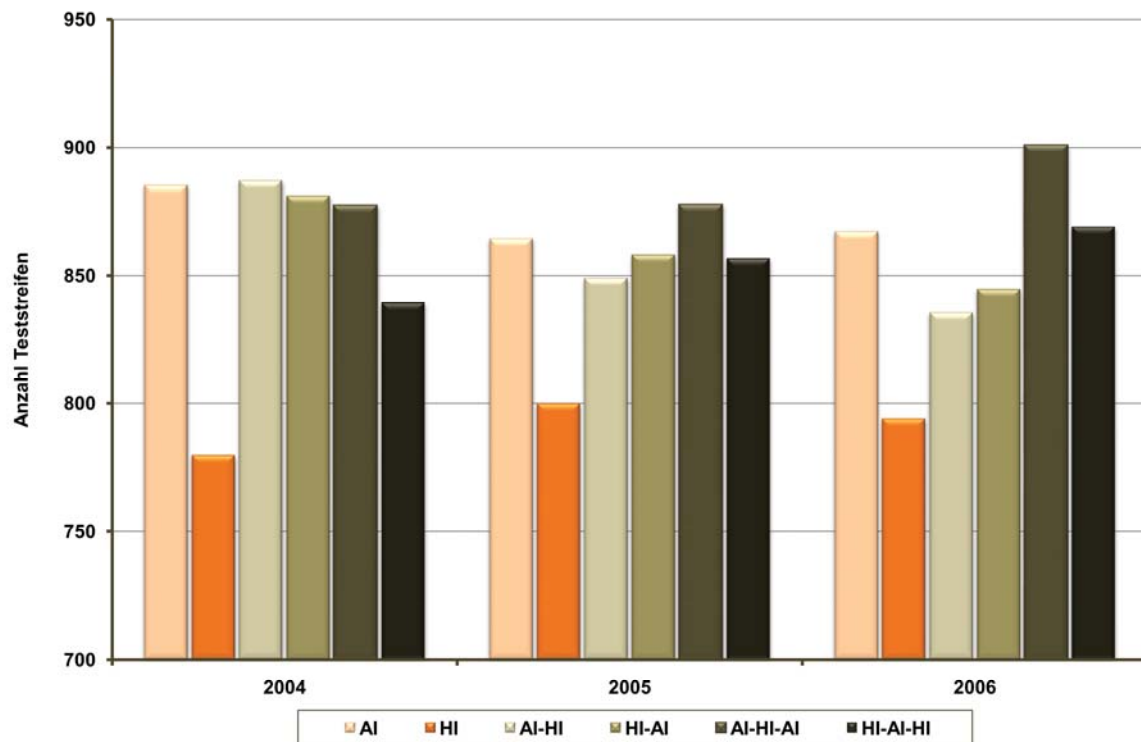


Abbildung 31 Im Mittel verordnete Teststreifen, getrennt nach Wechselstatus in den Jahren 2004 bis 2006

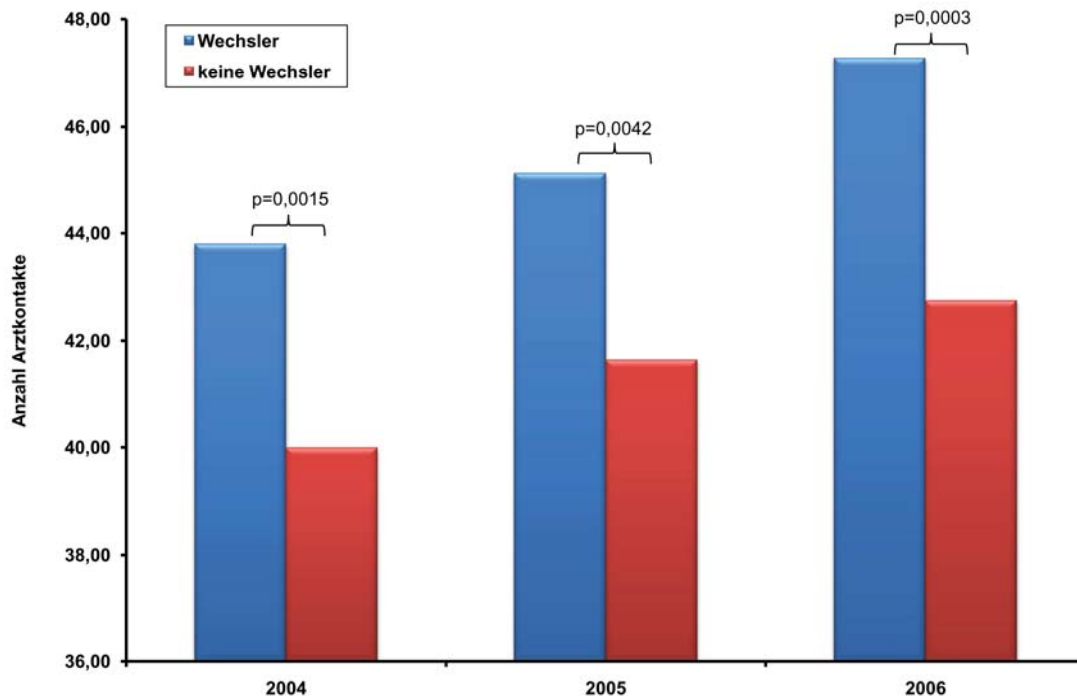


Abbildung 32 Mittlere Anzahl Arztkontakte, getrennt nach Wechsler (N=710) bzw. keine Wechsler (N=1.531) in den Jahren 2004 bis 2006

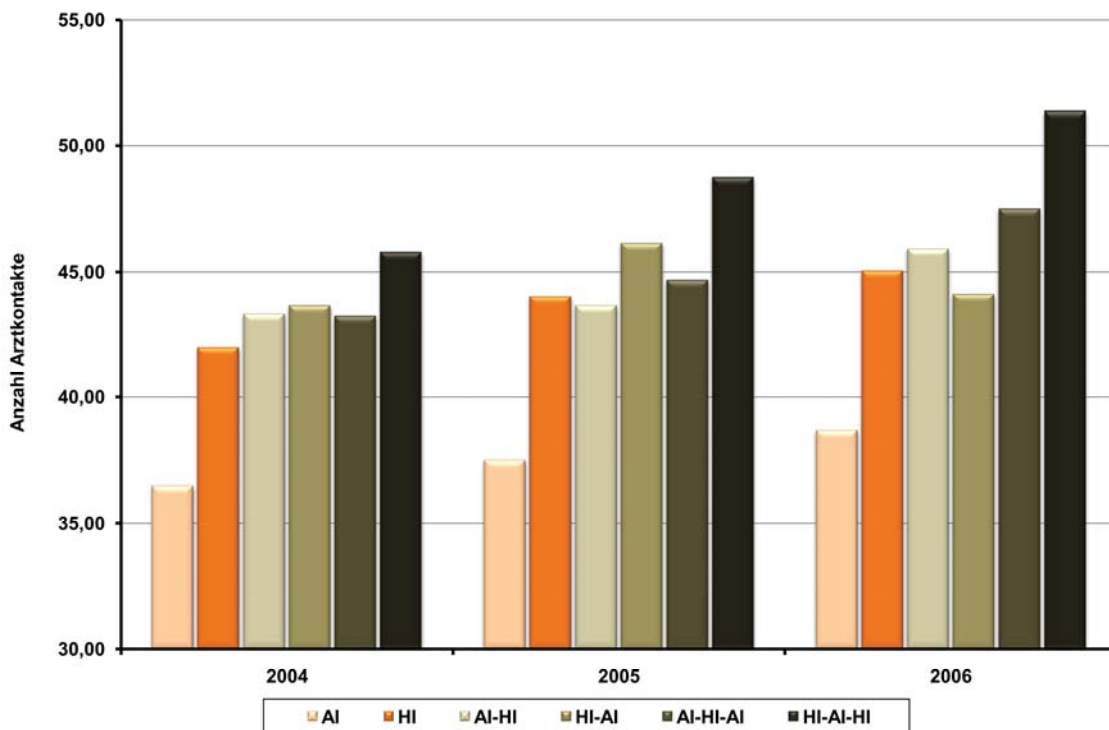


Abbildung 33 Mittlere Anzahl Arztkontakte, getrennt nach Wechselstatus in den Jahren 2004 bis 2006

6.8 Diskussion

6.8.1 Interne Validität

Gemäß des wissenschaftlichen Standards (Moher et al., 2001a; AGENS, 2008) wurde / werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowohl in Beziehung zu anderen Arbeiten gesetzt, wie auch interne Qualitätsprüfungen durchgeführt. Zur Prüfung der internen Validität wurden unter anderem die folgenden Prüfungen durchgeführt:

- Allgemeine Plausibilitätsprüfungen der Daten (siehe hierzu z.B. Glaeske & Janhsen, 2007),
- Selektion der Patienten anhand eines intern validierten Selektionsmechanismus (Erweiterung der internen Diagnosevalidierung nach Schubert et al., 2005) sowie durch einen
- Vergleich der verschiedenen Datensätze (Arzneimittel, stationär, ambulant, DMP) untereinander.

Insgesamt können die Daten der GEK als vergleichsweise gut bezeichnet werden. Verschiedene Arbeiten haben sich bereits mit der Qualität und der Validität der Daten beschäftigt (u.a. Grobe, 2008; Hoffmann et al., 2008b, Hoffmann, 2008; Schubert et al., 2008). Dennoch ist bei der Interpretation der Daten, wie bei allen entsprechenden Auswertungen auf der Basis von Routinedaten, eine entsprechende Sorgfalt wie auch die Durchführung weiterer Validierungsstudien zu beachten bzw. zu fordern (AGENS, 2008; Grobe, 2008).

6.8.2 Externe Validität

Sollen die Auswertungen der GEK-Daten im Kontext weiterer Arbeiten diskutiert werden, stellt sich zunächst die Frage, welche anderen Arbeiten aus dem deutschen Kontext herangezogen werden sollen. Die in Kapitel 2.7 zitierten Übersichtsarbeiten weisen den Nachteil auf, dass in ihnen sämtliche (Typ-2-) Diabetiker inkludiert sind und in der Regel nicht auf ein Kollektiv von Typ-2-Diabetikern abgezielt wird, welches mit kurzwirksamen Insulinaloga behandelt wird. Um dennoch einen ausgewogenen Vergleich zu ermöglichen, wird im Folgenden auf Versorgungsstudien zurückgegriffen, die explizit dieses Kollektiv untersuchten.

Eine Beobachtungsstudie, die sich der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit kurzwirksamen Insulinen angenommen hat, ist die von Novo Nordisk mitfinanzierte PHAZIT-Studie¹⁰ (Lundershausen et al., 2006). In dieser wurde die Effektivität einer SIT mit einem kurzwirksamen Insulinanaloga vs. einem kurzwirksamen Humaninsulin untersucht. Als Untersuchungspopulation dienten insulinnaive Typ-2-Diabetiker, die zuvor mit OAD nur unzureichend behandelt worden sind. Weitere Vorgaben erfolgten nicht, sondern wurden dem behandelnden Arzt überlassen. Im Ergebnisse konnte in beiden Gruppen eine deutliche Senkung des HbA_{1C}-Wertes erreicht werden, wobei diese in der Analogagruppe signifikant stärker ausfiel. Das Ergebnis wurde in der Gruppe mit dem kurzwirksamen Insulinanaloga zudem mit einer 16% niedrigeren täglichen Insulindosis erreicht (30,1 IE / Tag vs. 35,7% IE / Tag). Andere Studien, die sich primär der Frage widmeten, welches Therapieregime (SIT, BOT, CT) den anderen überlegen sei, untersuchten ebenfalls den Einsatz von Insulinanaloga. In der APOLLO-Studie¹¹ (Bretzel et al., 2008), einer offenen kontrollierten Studie, die von Sanofi-Aventis finanziell unterstützt wurde, wurde die dreimalige Gabe von Insulin lispro mit der einfach täglichen Gabe von Insulin glargin verglichen. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetiker, die zum Studieneinschluss mindestens 4 Wochen lang kein Insulin erhalten hatten, zwischen 18-75 Jahre alt waren, einen HbA_{1C} zwischen 7,5-10,5% und einen BMI von unter 35 kg/m² aufwiesen und mit oralen Antidiabetika über mindestens 3 Monate stabil eingestellt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten unter anderem mit klinisch relevanten Begleiterkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen). Im Ergebnis konnten beide Regime zeigen, dass es unter ihnen jeweils zu einer vergleichbaren Senkung des HbA_{1C}-Wertes kam, wobei die Anzahl an Hypoglykämien und notwendigen Injektionen bzw. Selbstmessungen wie auch die Therapiezufriedenheit unter glargin größer waren.

Vergleicht man diese Studien mit den auf der Basis der GEK-Daten ermittelten Ergebnissen, zeigen sich bereits auf der Ebene des Studiendesigns verschiedene Differenzen. Lediglich die

¹⁰ **Pharmakoökonomische Anwendungsbeobachtung zur supplementären Insulintherapie**

¹¹ **A parallel design comparing an oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or lispro at mealtime in type-2-diabetes patients failing oral treatment**

PHAZIT-Studie hatte, wie die eigene Arbeit, das Ziel, den Einsatz von kurzwirksamen Human- bzw. Analoginsulin hinsichtlich der Effektivität unter Routinebedingungen zu untersuchen, wohingegen sich die APOLLO-Studie primär mit der Effektivität verschiedener Therapieregime beschäftigte. Die zuletzt genannte Studie schloss jeweils eine relevante Patientengruppe, nämlich Typ-2-Diabetiker mit begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren, aus. Hinsichtlich des Alters der in den Studien eingeschlossenen Patienten findet sich in der APOLLO-Studie ein mittleres Alter über alle Gruppen hinweg von rund 60 Jahren und in der PHAZIT-Studie in der Analogagruppe von 61 Jahren bzw. in der Humaninsulin-Gruppe von 63 Jahren. In der GEK betrug das Alter von Typ-2-Diabetikern, die erstmalig auf ein kurzwirksames Analoginsulin eingestellt wurden knapp 57 Jahre und in der Humaninsulin-Gruppe ca. 60 Jahre und lag damit unter den in den anderen Studien ermittelten Alterswerten. Vergleichbar zur PHAZIT-Studie sind Typ-2-Diabetiker unter einem Analoga in der GEK jünger als unter einem Humaninsulin. Der Männeranteil lag in den zwei genannten Studien deutlich unter den für die GEK ermittelten Werten. Beides ist nicht verwunderlich, da die GEK aus der Tradition heraus eine Krankenkasse ist, die eher jüngere und eher Männer zu ihrem Versichertenklientel zählt (u.a. Glaeske & Janhsen, 2007). Werden die im Mittel verwendeten Insulindosen miteinander verglichen, zeigen sich weitere Unterschiede. Während der mittlere Insulinverbrauch in der APOLLO-Studie bei 45,03 IE/Tag und in der PHAZIT-Studie bei Humaninsulin-Anwendern bei 35,7 IE/Tag bzw. in der Analoginsulin-Gruppe bei 30,1 IE/Tag lag, konnte für die GEK-Population über alle Therapieregime und Zeiträume hinweg, ein mittlerer DDD-Verbrauch pro Jahr an kurzwirksamen Insulinen von 187 DDD ermittelt werden (nicht dargestellt). Bei einem, entsprechend der DDD-Systematik (Fricke et al., 2008), angenommenen durchschnittlichen Gewicht von 70 kg würde dies umgerechnet in Internationale Einheiten einem Wert von 20 IE/Tag entsprechen. Dieser Wert liegt damit deutlich unter den in den anderen Studien ermittelten Werten, da in der Routineversorgung neben dem kurzwirksamen Insulinen in der Regel auch weitere medikamentöse Optionen zum Einsatz kommen. Zum ändern kann der niedrigere Verbrauch an Insulinen mit dem Alter bzw. einer kürzeren Diabetesdauer zusammen

hängen. Die GEK-Population ist vergleichsweise jung und weist eine relativ gesehen kürzere Diabetesdauer auf (ca. 8,7 Jahre vs. ca. 10 Jahre zum Beispiel in der PHAZIT-Studie).

Bei dem Vergleich zwischen verschiedenen Studien der Versorgungsforschung, in diesem Fall zwischen prospektiven Primärerhebungen und retrospektiven Sekundärdatenanalysen, müssen zudem die verschiedenen Vor- und Nachteile der entsprechenden Datenquellen berücksichtigt werden (Andersohn & Garbe, 2008). Ein Selektionseffekt kann in beiden Datenquellen nicht gänzlich ausgeschlossen werden, kann aber bei der Sekundärdatenanalyse als minimiert angesehen werden, da eine Vollerhebung aller relevanten Versicherten erfolgte. Ein Hawthorn- oder Rosenthal-Effekt¹² kann bei der retrospektiven Sekundärdatenanalyse ebenfalls ausgeschlossen werden, wohingegen dies bei einer offenen, prospektiven Studie nicht gegeben sein muss (Greenhalgh, 2003; Kunz et al., 2007). Als Nachteil der Sekundärdatenanalyse sei hingegen angeführt, dass diese auf die zur Verfügung stehenden administrativen Daten beschränkt war, wohingegen in der Primärerhebung auch medizinische Daten erhoben werden konnten.

Zwei weitere Arbeiten, die sich mit der Versorgung von Typ-2-Diabetikern unter Routinebedingungen befassten und hierbei auch den Arzneimittelsektor differenziert dargestellt haben, sind die TEMPO-Studie¹³ (Bierwirth et al., 2003) und die Publikation von Wienecke und Kollegen (Wienecke et al., 2006). Die TEMPO-Studie ist eine Beobachtungsstudie, die in diabetologischen Schwerpunktpraxen durchgeführt wurde. Die eingeschlossenen Typ-2-Diabetiker waren im Mittel 63,8 Jahre alt und wiesen eine Diabetesdauer von knapp 10 Jahren auf. Die Verteilung der Medikation sowie das Alter und die Diabetesdauer unterscheiden sich wiederum von den auf der Basis der GEK-Daten ermittelten Ergebnissen. Die Publikation von Wienecke und Kollegen stellt eine Auswertung von Routinedaten (Rezeptdaten) der KV Westfalen-Lippe dar und konnte unter anderem zeigen, dass jüngere Diabetiker häufiger Insulinanaloga erhalten als ältere und dass zwischen den Gruppen der Human- bzw.

¹² Hawthorn-Effekt: Versuchspersonen können ihr natürliches Verhalten ändern, wenn sie wissen, dass sie Teilnehmer an einer Untersuchung sind.

Rosenthal-Effekt: Verhaltensänderungen durch die Erwartungshaltung des Behandlers.

¹³ Type ½ Diabetes: Evaluation of Monetary aspects and prevalence of complications in an outpatient setting

Analoginsulin Anwender in Bezug auf Patientencharakteristika keine Unterschiede erkennbar sind. An der TEMPO-Studie, wie auch an der zuletzt genannten Arbeit oder der PHAZIT-Studie ist jedoch zu beachten, dass sie in einem sehr speziellen Setting durchgeführt wurden (diabetologische Schwerpunktpraxen betreuen in Deutschland ca. 10% der Diabetiker, die vorwiegend aufwendiger zu versorgen sind), wohingegen die Auswertungen der GEK-Daten auf einem unselektierten Kollektiv basieren, die auch die rund 90% Typ-2-Diabetiker umfassen, die auf der hausärztlichen Ebene versorgt werden (Siegel, 2008). Da in der Arbeit von Wienecke et al. zusätzlich nicht auf Diagnosedaten zurückgegriffen wurde, ist die entsprechende Arbeit mit einer gewissen Zurückhaltung zu interpretieren.

6.8.3 GKV vs. PKV

Wird der Arzneimittelmarkt, wie in Kapitel 5.3.1 gezeigt, unterteilt in GKV- und PKV-Markt, zeigt sich ein bereits von Ziegenhagen und Kollegen beschriebenen Effekt: Privatversicherte erhalten im Vergleich zu GKV-Versicherten (in einigen Bereichen) deutlich mehr patentgeschützte Arzneimittel verordnet und kommen demzufolge deutlich eher und intensiver mit dem therapeutischen Fortschritt in Berührung (Ziegenhagen et al., 2004). In den vorliegenden Auswertungen wurden zwei Datenquellen miteinander verglichen: AVR und DPM. Auf der einen Seite handelt es sich um Abverkaufszahlen der Apotheken (AVR) und auf der anderen Seite um Abverkaufszahlen des pharmazeutischen Großhandels bzw. Einkaufszahlen der Apotheken (DPM). Für die Auswertungen dürfte diese Tatsache jedoch keine großen Auswirkungen haben, da es sich bei Insulinen generell um Arzneimittel handelt, die spezifischer Lagerungsbedingungen bedürfen, relativ gesehen eine limitierte Haltbarkeit aufweisen (s. hierzu beispielsweise das Arzneimittelgesetz, die Apothekenbetriebsordnung oder die entsprechenden Fachinformationen) und auch durch ihren Preis nicht zu den Arzneimitteln gehören, die lange in einer Apotheke „zwischen gelagert“ werden, bevor sie den Patienten erreichen, so dass die Einkaufs- bzw. Abverkaufszahlen in diesem Bereich weitgehend übereinstimmen sollten.

Beachtenswert ist, dass selbst in der GKV (am Bsp. der GEK) scheinbar ein Unterschied zwischen freiwillig und Pflichtversicherten besteht. Freiwillig Versicherte haben eine höhere

Wahrscheinlichkeit, ein „neues“ kurzwirksames Insulinanaloga verordnet zu bekommen als Pflichtversicherte. In wie weit dieses unter Umständen auf eine andere „Anspruchshaltung“ oder eine andere grundsätzliche Einstellung zum Thema Gesundheit zurückgeführt werden kann, kann diese Arbeit jedoch nicht klären, sondern nur weiteren Forschungsbedarf aufzeigen.

6.8.4 Nutzenbewertung und deren Konsequenz

Auch wenn die Marktdurchdringung der Insulinanaloga im Segment der GKV in allen 11 Jahren der Marktzugehörigkeit unter 50% des gesamten Marktes des kurzwirksamen Insuline blieb und auch im europäischen Vergleich, nach Aussage des BPI, als relativ niedrig anzusehen ist (BPI, 2006), ist dieser Marktbereich aufgrund seiner relativen Preisdifferenz, seines hohen Budget-Impacts für die GKV (Kapitel 3.3) sowie einer unklaren Datenlage schnell in den Fokus der Selbstverwaltung gerückt. Drei Jahre nach der Zulassung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas lispro, wurde die Kosten-Nutzen-Relation dieser Substanzklasse erstmals vom G-BA bewertet und ein Therapiehinweis ausgesprochen. Dieser hatte nach Inkrafttreten scheinbar einen gewissen Einfluss auf den Markt von Insulin lispro. Inwiefern bzw. zu welchen Teilen die aufgefundenen Veränderungen allerdings ursächlich auf den Therapiehinweis zurückgeführt werden können, kann nicht beantwortet werden, da die Verordnungsmengen von Insulin lispro auch durch die Markteinführung von Insulin aspart, ebenfalls im Jahr 1999, mit beeinflusst wurden. Auf die Verordnungsmenge der „gesamten“ Gruppe der kurzwirksamen Insulinanaloga hatte diese erste Maßnahme der Selbstverwaltung jedoch keinen nennenswerten Einfluss.

Eine starke Marktveränderung trat infolge der ersten Nutzenbewertung eines Arzneimittels durch das im Jahr 2004 neu gegründete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auf. Im Jahr 2005 wurde vom IQWiG die Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulin in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern veröffentlicht (IQWiG, 2005). Diese mündete im Jahr 2006 in einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie durch den G-BA (G-BA, 2006a). Hiermit wurde erstmalig die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels (der kurzwirksamen Insulinanaloga) an eine Preisgleichheit zu einem Referenzprodukt (den entsprechenden Humaninsulinen) geknüpft.

Der G-BA passte für die erste, auf einer Nutzenbewertung des IQWiG basierende Entscheidung seine Arzneimittel-Richtlinie an und fügte einen neuen Abschnitt I sowie eine Anlage 10 „über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG“ ein. Der G-BA nutzte diese Option gegenüber den beiden anderen Optionen „Therapiehinweis“ und „Festbetrag“ vermutlich aus verschiedenen Gründen. Zum einen lässt die aktuelle Festbetragssystematik eine entsprechende Konstellation (Festbetrag für kurzwirksame Insuline in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern, nicht jedoch in der Behandlung von Typ-1-Diabetikern) nicht zu und wäre in der Praxis nur mit erheblichem Aufwand umsetzbar. Zum anderen wären, infolge der relativen Marktbedeutung der Insulinanaloga, als „erwünschte“ Effekte die Preise für die Analoga zwar gesunken, gleichzeitig wären aber auch als „unerwünschte“ Effekte die Preise für besonders günstige Humaninsuline angestiegen. Ein Therapiehinweis hingegen kann im Vergleich zu den anderen zur Verfügung stehenden Optionen als relativ gesehen „zu schwach“ eingeschätzt werden. Der Aufwand, der mit einer Nutzenbewertung durch das IQWiG betrieben wird, stünde mit diesem Instrument nicht im Verhältnis zum Effekt, es sei denn, die Datenlage ist so indifferent und unklar, dass zunächst weitere Studien vonnöten sind, um den Stellenwert einer Therapie präziser einschätzen zu können oder aber das Instrument der Therapiehinweise „scharf geschaltet“ wird.

Dieser erste de facto Ausschluss eines Arzneimittels aus der Verordnungsfähigkeit im System der GKV aufgrund seiner Kosten-Nutzen-Relation war für alle Marktbeteiligten bzw. Betroffenen mit verschiedenen Effekten verbunden. Für die *Apotheken* bedeutete die neue Situation zunächst relativ wenig. Direkte Auswirkungen waren eher auf anderer Ebene zu finden, jedoch wurde die neue Situation auch unter Apothekern sehr stark diskutiert und war zumindest teilweise auch in Form eines erhöhten Betreuungsaufwandes feststellbar, da die Patienten doch sehr verunsichert waren (u.a. Ditzel, 2006; Morck, 2006; DDB, 2006a).

Unter *Ärzten* herrschte zunächst eine große Verunsicherung, ob, für wen und/oder unter welchen Umständen Insulinanaloga noch verordnungsfähig waren bzw. bei welchen Patienten eine Umstellung zu erfolgen hatte und wer hierfür die Verantwortung zu tragen hätte, da dies eine medizinisch nicht begründete Umstellung sei, sondern eine rein monetär bedingte (BDI,

2007; Dierks, 2006a). Nach Abschluss der ersten Rabattverträge kam immer stärker die Frage auf, welche Krankenkasse über welche Insuline Rabattverträge abgeschlossen hatte und welche Probleme zu beachten seien (u.a. KV Bayern, 2007; NN, 2007). Bis ein nahezu flächendeckender Abschluss von Rabattverträgen gemeldet werden konnte, vergingen mindestens zwei Monate.

Für *Krankenkassen* und *Hersteller* stellte sich zudem die noch viel grundsätzlichere Frage: Sollen Rabattverträge abgeschlossen werden, um die Verordnungsfähigkeit zu erhalten oder nicht. Im letztgenannten Fall wäre der Lauer-Preis, der auch als Referenzpreis für das Ausland gilt (Wasem et al., 2005), auf dem bisherigen Niveau geblieben. Die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV wäre jedoch nur noch sehr eingeschränkt möglich gewesen. Da die Versicherten, anders als in der Festbetragsregelung, nicht die Möglichkeit gehabt hätten, die Preisdifferenz zu einem Humaninsulin zu bezahlen, sondern den vollständigen Preis hätten zahlen müssen, wäre dieses Vorgehen wahrscheinlich mit einem erheblichen Markteinbruch verbunden gewesen (Pfannkuche & Schicktanz, 2007). Im erstgenannten Fall konnten die Hersteller hingegen sowohl den Lauer-Preis auf dem bisherigen Niveau halten, als auch die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV grundsätzlich sicherstellen, mussten jedoch auf Marge verzichten. Interessant ist, dass in der Folge zum G-BA Beschluss mit Lilly ein Hersteller zuerst einen Vertrag geschlossen hat, der selber keine Fertigspritzen mit kurzwirksamen Humaninsulin auf dem Markt hatte sowie innerhalb des Marktes der kurzwirksamen Humaninsuline zu befürchten hatte, dass er bei einem Switch von kurzwirksamen Insulinanaloga auf kurzwirksame Humaninsuline, aufgrund der Marktverteilung innerhalb der Gruppe der kurzwirksamen Humaninsuline, Anteile verlieren könnte. Auf der anderen Seite haben vor allem die Ersatzkassen (wie z.B. die Techniker Krankenkasse, die innerhalb des GKV-Systems auch als die „Private“ bezeichnet wird) sowie die AOK'en (mit einem hohen Anteil an Diabetikern) recht zeitnah flächendeckende Rabattverträge abgeschlossen, um die Verordnungsfähigkeit für ihre Versicherten zu erhalten und die aktuellen Ausgaben zu begrenzen. Durch die Klarstellung des BMG, dass die Krankenkassen im Falle von Rabattverträgen für die Preisneutralität verantwortlich sind, wurde die Preisverantwortung erstmalig auf die Krankenkassen übertragen (BMG, 2006c). Der Arzt ist nur noch für die Indikationsstellung und Menge verantwortlich. Für die Krankenkassen bedeutet dies auf der

einen Seite eine weitere Steuerungsmöglichkeit für den Arzneimittelbereich, auf der anderen Seite aber auch bestimmte Strukturen auf- oder ausbauen zu müssen. Die Identifizierung von Typ-2-Diabetikern oder der Mechanismus der Rückvergütung stellen an die Krankenkassen neue Aufgaben, die zukünftig vermehrt zum Einsatz kommen sollen.

In der Gesamtbetrachtung ist durch die Regelung über die Arzneimittel-Richtlinie und den Preis sowie durch den Abschluss von Rabattverträgen ein zusätzlicher bürokratischer Aufwand erzeugt, das Instrument der Wirtschaftlichkeitsprüfung weiter geschwächt und die Transparenz im Arzneimittelsektor nicht gerade befördert worden (Pfanckuche & Schick Tanz, 2007). Auf der anderen Seite wird hiermit konsequent ein politischer Weg beschritten, der in den letzten Jahren zunehmend die Gesundheitspolitik in Deutschland prägt: Hin zu mehr Wettbewerb und einzelvertraglichen Lösungen (u.a. BMG, 2008; SVR, 2007). Die starke und zum Teil sehr polemisch geführte Begleitdiskussion der Nutzenbewertung und der hierauf basierenden Entscheidung des G-BA (NN, 2006; VFA, 2006; Spiegel, 2006; Bild, 2006; IQWiG, 2006a) war wahrscheinlich auch diesem grundsätzlichen Wandel und den hiermit einhergehenden Veränderungen geschuldet. Mit der ersten Entscheidung dieser Art ging es um eine grundsätzliche Richtungsentscheidung um die anzuwendende Methodik im Rahmen einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie um die Übernahme der Ergebnisse eines IQWiG-Berichts durch den G-BA (Kuchenbuch, 2006). Es war der erste Vorläufer einer noch andauernden Diskussion um die Kostenerstattung von Arzneimitteln durch die GKV (u.a. Antes et al., 2007; Cassel et al., 2006; Glaeske et al., 2003; Glaeske, 2008; Pfanckuche et al., 2008a; Rieser, 2008; SVR, 2001, 2003; Wille et al., 2008).

Aus *Patientenperspektive* setzte zunächst eine große Verunsicherung ein, ob und unter welchen Bedingungen die bekannte und bereits angewandte Option der kurzwirksamen Insulinanaloga erhalten bleiben würde. Es wurde auf verschiedene Arten versucht, die Verordnungsfähigkeit zu erhalten. Zum einen wurde der IQWiG-Prozess kritisch begleitet, zum anderen wurden auch der G-BA sowie in der Folge die Politik wie auch die Hersteller direkt angesprochen (u.a. DDB, 2006a; 2006b; 2006c; 2007). Trotz aller Bemühungen von Seiten des DDB wurde die Entscheidung des G-BA getroffen und von der Politik nicht durch eine (politisch motivierte)

Fach- statt der eigentlichen Rechtsaufsicht beeinflusst. Auch die Patientenvertreter im G-BA haben dem Beschluss grundsätzlich zugestimmt, gleichzeitig aber auch eine Einzelfall Gerechtigkeit eingefordert (G-BA, 2006d). Da der G-BA in seinem Beschluss keine Übergangsfrist genannt hatte und gleichzeitig von den Marktbeteiligten die Entscheidung des BMG abgewartet wurde (würde das BMG den Beschluss beanstanden ja oder nein bzw. wenn ja wie), wurden die ersten Rabattverträge erst mit einer zeitlichen Verzögerung zum Inkrafttreten der Arzneimittel-Richtlinie abgeschlossen. Für die Patienten und Ärzte eine unsichere Situation, vor allem da auch die Kommunikation der Rahmendaten über die abgeschlossenen Rabattverträge Optimierungspotential lässt. Bei solch weitreichenden Markteingriffen (de facto Ausschluss eines zugelassenen und bereits angewendeten Arzneimittels) muss aus der Perspektive aller Betroffener zukünftig eine bessere Kommunikation, eine sicherere bzw. planbarere Umsetzung sowie eine begleitende Versorgungsforschung gefordert bzw. angemahnt werden (Donner-Banzhoff et al., 2007; Pfannkuche & Schicktanz, 2007; SVR, 2001; 2007).

In Bezug auf mögliche Auswirkungen des G-BA Beschlusses auf die Versorgungsebene (Kapitel 6.7) kann zunächst festgehalten werden, dass hierüber bislang keine Daten vorliegen. Die vorliegenden Analysen sind die ersten dieser Art, die sich dieser Fragestellung angenommen haben. Da für die Auswertungen vor allem Daten der GEK genutzt wurden, konnte eine besondere Konstellation in diesem Fragenkomplex beleuchtet werden. Die GEK hatte bis zum Juli 2007 keinen Rabattvertrag zu einem kurzwirksamen Insulinanaloga geschlossen, daher hätten (fast) alle Typ-2-Diabetiker unter einem kurzwirksamen Insulinanaloga auf ein entsprechendes Humaninsulin, gemäß der Arzneimittel-Richtlinie, umgestellt werden müssen. In den Auswertungen zeigt sich jedoch ein differenzierteres Bild. Insgesamt kamen Therapiewechsel in der Art des von Typ-2-Diabetikern genutzten kurzwirksamen Insulins in den Jahren 2000-2004 (vor der Diskussion um die Nutzenbewertung und der hierauf basierenden Entscheidung des G-BA) im Vergleich zur Periode 2005 / 2006 (Zeitraum zwischen Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts und dem Inkrafttreten der geänderten Arzneimittel-Richtlinie) signifikant weniger vor. In den Jahren 2005 / 2006 fanden die meisten Umstellungen von einem kurzwirksamen Analoginsulin auf ein kurzwirksames Humaninsulin statt (92% aller

Umstellungen inkl. derer, die wieder zurück umgestellt wurden bzw. 64% exkl. dieser Gruppe von Typ-2-Diabetikern). Der umgekehrte Fall kam kaum vor (8%). Auffällig sind in diesem Zusammenhang die Typ-2-Diabetiker, die von einem Analog- auf ein Humaninsulin und abschließend wieder zurück umgestellt wurden. Wird die untersuchte Population als Ganzes betrachtet, findet sich zudem, dass knapp 25% der Nutzer eines kurzwirksamen Analoginsulins nicht umgestellt wurden. Um zu klären, ob es sich hier um medizinisch indizierte Fälle gemäß der Arzneimittel-Richtlinie handelt oder ob andere Gründe hierfür vorlagen¹⁴, sind weitere Forschungsarbeiten notwendig, die jedoch nicht primäres Ziel dieser Arbeit sind.

Im Jahresvergleich 2003 bis 2006 wird deutlich, dass sich Wechsler und Nicht-Wechsler voneinander, sowohl in Bezug auf die gesamte Anzahl an verordneten Arzneimitteln, wie auch im speziellen an Antidiabetika und kurzwirksamen Insulinen, unterscheiden. In den Jahren 2005 und 2006 sind im Vergleich der beiden Gruppen die verordneten Tagesdosen an Insulinen unter den Wechslern deutlich stärker angestiegen und auch auf einem höheren Level verblieben, was auf einen Effekt des G-BA-Beschlusses hindeuten könnte. In Bezug auf die im Mittel verordneten Teststreifen zur SMBG finden sich zwischen den Gruppen der Wechsler bzw. der Nicht-Wechsler kaum Unterschiede. Im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Arztkontakten zeigen sich signifikante Unterschiede: Das Kollektiv der Wechsler vereinigt pro Jahr ca. vier mehr Arztkontakte auf sich als das der Nicht-Wechsler. Im zeitlichen Verlauf steigt die Anzahl an Arztkontakten in beiden Gruppen signifikant an. Die höchste Anzahl an Arztkontakten pro Jahr, wie auch die größten Schwankungen, entfallen auf die Subgruppe der „mehrfach Wechsler“ und hier vor allem auf die Typ-2-Diabetiker, die von einem Human- auf ein Analoginsulin und wieder rückumgestellt wurden. Diese Ergebnisse decken sich mit der im Mittel verordneten Anzahl an Arzneimitteln und zeigen erneut auf, dass es sich bei der Gruppe der Wechsler scheinbar um ein „kränkeres“ Kollektiv handelt, das bereits vor dem Wechsel eine höhere

¹⁴ z.B. generelle Ablehnung des Arztes ggü. der Entscheidung, stabile Stoffwechseleinstellung des Patienten, besondere Patientencharakteristika, die in der AMR nicht explizit genannt sind, keine Prüfung der Krankenkassenzugehörigkeit des Versicherten, ethische Bedenken gegen eine Umstellung, etc.

Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen auf sich vereinigte. Ein Einfluss des G-BA Beschlusses kann angenommen, aber nicht eindeutig differenziert werden.

Zusammenfassend deuten sich in verschiedenen Versorgungsbereichen Veränderungen infolge des G-BA-Beschlusses zur Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinaloga in der Behandlung des T2DM an, die mit einer höheren Inanspruchnahme von Leistungen der GKV einhergehen, aber nicht eindeutig zuordnenbar sind, da auch in den Kollektiven zum Teil erhebliche Unterschiede vorliegen. Verwunderlich ist, dass trotz Therapiewechsel die Anzahl an Teststreifenverordnungen weitgehend stabil bleibt, obwohl in Umstellungs- und Neueinstellungsphasen eine engmaschigere Überwachung empfohlen wird (z.B. ADA, 2008). Als Grund hierfür könnte unter anderem angeführt werden, dass die Anzahl verordneter Teststreifen bereits in einem Bereich lag, der von den KVen empfohlen wird und dass in aktuellen Leitlinien eine individuelle Entscheidung über die Frequenz einer SMBG genannt wird (z.B. Matthaei et al., 2008). Eine höhere Anzahl an schwerwiegenden Hypoglykämien liegt innerhalb der Gruppe der Wechsler vor, kann über die Zeit jedoch nicht mit dem G-BA-Beschluss in Verbindung gebracht werden, da die Fallzahlen zu gering sind. Da medizinische Parameter, wie beispielsweise HbA_{1c}-Verlaufskurven, nicht vorlagen, sind die dargestellten Auswertungen zu den Konsequenzen des G-BA-Beschlusses im Hinblick z.B. auf die Verordnungsverläufe von Antidiabetika und Teststreifen oder aber im Hinblick auf die Notwendigkeit einer stationären Behandlung in Folge einer Hypoglykämie mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren (AGENS, 2008). Im Sinne einer „Guten Politikfolgenforschung“ hätte es eigentlich einer begleitenden randomisierten Studie bedurft, welche die Auswirkungen einer Umstellung näher untersucht. Nichtsdestotrotz, gibt diese Analyse einen ersten Einblick in die Versorgungsprozesse / -situation von Typ-2-Diabetikern infolge des G-BA-Beschlusses zur Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinaloga.

6.8.5 Metaanalysen, Leitlinien und HTAs im deutschen Versorgungskontext

Ein zentraler Aspekt in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ist die Frage, inwiefern die Ergebnisse klinischer Studien oder von Metaanalysen auf einen spezifischen Kontext wie den der GKV zu übertragen sind (Kapitel 4.1.1). Nachdem in einem ersten Schritt die Basis-Charakteristika der in Metaanalysen, HTAs und Leitlinien eingeschlossenen Studienpatienten erhoben (Kapitel 4.3 und Kapitel 5.3), und in einem zweiten Schritt, die Versorgungsrealität, abgebildet über Routinedaten der GEK, untersucht wurde (Kapitel 6.3), können die beiden Ergebnisse in einem dritten Schritt miteinander verglichen werden (s. hierzu auch Anhang C bzw. Tabelle 22, Tabelle 23 und Abbildung 34).

Im Ergebnis zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen Studienpatienten auf der einen und Patienten im deutschen Versorgungskontext auf der anderen Seite. Typ-2-Diabetiker, die erstmalig auf ein kurzwirksames Insulin eingestellt werden, stellen im deutschen Versorgungskontext mehrheitlich ein multimorbides Kollektiv dar. Sie weisen beispielsweise zu ca. 68% eine begleitende Hypertonie, zu 47% zusätzlich eine Störung des Lipoproteinstoffwechsels, zu 33% eine Adipositas oder zu 29% bereits eine Augenkomplikation bzw. zu 16% eine Nierenkomplikation auf. Über 80% der Patienten sind zwischen 20 und 69 Jahren alt. 19% der Patienten sind über 70 Jahre alt. Die Therapie reicht von einer Kombination eines kurzwirksamen Insulins mit einem OAD, über die Kombination verschiedener Insuline bis hin zur alleinigen Gabe eines kurzwirksamen Insulins.

In den korrespondierenden Studien stellten die Patienten dagegen mehrheitlich ein hochselektiertes Kollektiv dar. Beispielsweise sind bestimmte Altersgruppen, wie Patienten unter 18 und 30 Jahren bzw. über 70 Jahren, mehrheitlich ausgeschlossen gewesen, obwohl auf beide Altersgruppen zusammen ein Anteil in der GEK Population von knapp 1/5 entfällt.

Ähnlich verhält es sich mit der mittleren Diabetesdauer. Während diese in den Studien um die 12 Jahre lag, weisen GEK Versicherte im DMP T2DM, eine mittlere Diabetesdauer von ca. 8,8 Jahren auf.

Charakteristika	RCT	Versorgungsrealität	
	HI/AI ^{15, 16} (n=4.980)	Humaninsulin (n = 4.349)	Analoginsulin (n = 2.070)
Demographie			
Alter (Jahre)	58,4	60,3	56,9
Altersgruppen (%)			
Kinder & Jugendliche (0-19)	-	0,1	0,1
Erwachsene (20-69)	-	77,8	87,3
Ältere (>70)	-	22,1	12,6
Einschlusskriterien: Alter (Anzahl Studien)			
k.A.	7	-	-
≥ 18 / 35	3	-	-
18-70(75)	4	-	-
35(40)-70(75)	7	-	-
35-85	2	-	-
Geschlecht (%)	51,1 / 48,9	66,4 / 33,6	69,9 / 30,1
Klinik (Zeitraum 1996-Studieneinschluss)			
Apoplex vor Studieneintritt (%)	-	5,1	3,3
Myokardinfarkt vor Studieneintritt (%)	-	3,9	2,7
Begleitmedikation (im Zeitraum von 3 Monaten vor Studieneinschluss)			
Antihypertonika (%)	-	59,2	55,0
Statin (%)	-	17,0	16,0
Thrombozytenaggregationshemmer (%)	-	12,1	11,1
Antidiabetische Vormedikation (im Zeitraum von 3 Monaten vor Studieneinschluss) (%)			
Insulin	86,3	38,8	36,1
OAD	6,8	36,0	40,4
k.A.	6,9	-	-
kein antidiabetisches Arzneimittel	-	25,2	23,5
Insulin (%)			
NPH (A10AC) (% von Insulin)	-	24,9	23,7
Kombination (A10AD) (% von Insulin)	-	62,9	55,7
Langwirkend (A10AE) (% von Insulin)	-	19,7	28,1
Antidiabetische Medikation (im Zeitraum von 3 Monaten nach Studieneinschluss)¹⁷ (%/n)			
NPH	51,9 (10)	45,2	42,8
NPH/UL	37,3 (4)	0	0,1
Glargin oder Detemir	1,0 (1)	18,0	29,4
OAD	36,2 (3)	40,9	44,5

Tabelle 22 Vergleichende Übersicht zwischen den Studienpopulationen und der Versorgungsrealität

¹⁵ Typ-2-Diabetiker aus allen RCT's aus den Metaanalysen von Davey et al., 1997 und Siebenhofer et al., 2004; 2006 sowie den eingeschlossenen Leitlinien und dem HTA des IQWiG, jedoch ohne die beiden Studien mit Patientinnen mit einem Gestationsdiabetes (Jovanovic et al., 1999; Pettitt et al., 2003).

¹⁶ Mittelwerte sind um die jeweilige Fallzahl gewichtet.

¹⁷ Werte ergeben keine 100%, da in der GEK-Population auch eine Kombination aus OAD und Insulin möglich war. In drei RCT's war eine begleitende Therapie mit (bestimmten) OAD erlaubt. Zu den anderen RCT's lagen entweder keine Angaben vor oder eine begleitende Therapie mit einem OAD war ausgeschlossen. Nicht dargestellt sind die Kombinationsinsuline (6) und Studien mit unklaren Angaben (2).

Charakteristika	RCT		
	HI/AI ^{18, 19} (n=4.980)	Humaninsulin (n = 4.349)	Versorgungsrealität Analoginsulin (n = 2.070)
Klinik (im Zeitraum von 6 Monaten vor Studieneinschluss)			
Begleiterkrankungen (%)			
Essentielle (primäre) Hypertonie	-	68,6	67,1
Störung des Lipoproteinstoffwechsels	-	47,2	47,6
Adipositas	-	32,1	34,9
Chronisch ischämische Herzerkrankung	-	26,2	23,4
Metabolisches Syndrom	-	15,5	15,1
Spätkomplikationen (%)			
Augenkomplikationen	-	30,3	25,8
Nierenkomplikationen	-	17,0	13,4
Fußkomplikationen, periphere Neuropathie	-	33,7	30,4
Kardiale Komplikationen	-	34,0	29,3
Zerebrale Komplikationen	-	12,1	10,6
Mikrovaskuläre Komplikationen	-	57,5	50,8
Makrovaskuläre Komplikationen	-	39,8	34,3
Ausschlusskriterien in RCTs (%)			
jedwede andere (schwere) Erkrankung	50,7	-	-
Diabetesbezogene Spätkomplikationen	22,7	-	-
k.A.	26,6	-	-

Tabelle 23 Vergleichende Übersicht zwischen den Studienpopulationen und der Versorgungsrealität

Typ-2-Diabetiker mit begleitenden (schwerwiegenden) Erkrankungen oder Folgekomplikationen sind, wenn angegeben, in allen Studien ausgeschlossen, obwohl in der Versorgungsrealität dieser „singulär Kranke“ in der Regel nicht vorkommt. Die Interpretation der Ergebnisse erschwert zudem, dass in allen zur Verfügung stehenden Publikationen, zu den eingeschlossenen Arbeiten keine näheren Angaben zu der begleitenden Medikation zu finden ist. Da in fast allen Studien (sofern Angaben vorhanden) eine begleitende Therapie mit OAD ausgeschlossen bzw. eine Therapie mit einem langwirkenden Insulinanaloga nicht vorgesehen war, diese Therapieoptionen in der Praxis jedoch häufig vorkommen²⁰, ist eine Aussage in Bezug auf die Effektivität der kurzwirksamen Insulinanaloga in dieser Patientengruppe, streng genommen, nicht möglich.

¹⁸ Typ-2-Diabetiker aus allen RCT's aus den Metaanalysen von Davey et al., 1997 und Siebenhofer et al., 2004; 2006 sowie den eingeschlossenen Leitlinien und dem HTA des IQWiG, jedoch ohne die beiden Studien mit Patientinnen mit einem Gestationsdiabetes (Jovanovic et al., 1999; Pettitt et al., 2003).

¹⁹ Mittelwerte sind um die jeweilige Fallzahl gewichtet.

²⁰ Obwohl eine Kombination aus OAD und Insulin in der Versorgungsrealität eine gängige Praxis ist und ca. 43% der GEK-Population neben einem kurzwirkenden Insulin auch ein OAD verordnet bekamen, wurde diese

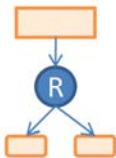


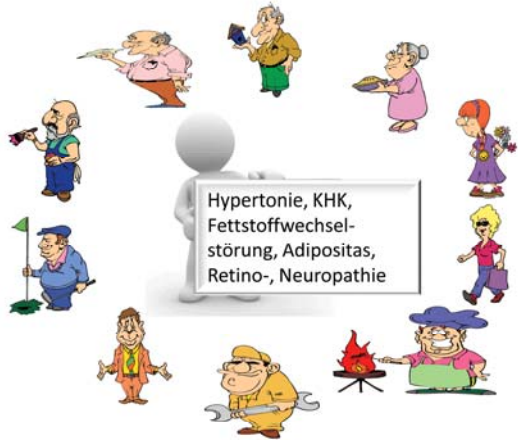




RCT		Versorgungsrealität	
			
			
			

Abbildung 34 Vergleichende Übersicht zwischen den Studienpopulationen und der Versorgungsrealität

Weitere Differenzen zwischen der publizierten Evidenz und der Versorgungsrealität in Deutschland betreffen einen Aspekt, der designbedingt ist. In RCTs ist in Bezug z.B. auf das mittlere Alter oder die Geschlechtsverteilung zwischen den Behandlungsgruppen eine annähernd Gleichverteilung in Folge einer adäquaten Randomisierung zu erwarten. Werden die entsprechenden aggregierten Daten betrachtet, zeigt sich ebenfalls eine vergleichbare Verteilung zur Versorgungsrealität. Unterschiede treten jedoch zwischen den Behandlungsgruppen auf. In der Versorgungsrealität sind Humaninsulinanwender im Mittel signifikant älter als Nutzer eines entsprechenden kurzwirksamen Analoginsulins (Tabelle 11).

Therapieoption in fast allen betrachteten Studien ausgeschlossen. Mehrheitlich wurde in den Studien eine Kombination aus kurzwirkenden Insulin und NPH-Insulin (Mix-Insuline) (10 Studien) oder Ultralente (4 Studien) untersucht. In der Versorgungsrealität entfiel auf diese Gruppe ein Anteil von ca. 44%. Eine begleitende Gabe eines langwirkenden Insulinanalogas (glargin oder detemir) war nur in einer Studie erlaubt, obwohl auf diese Gruppe knapp 24% der entsprechenden Typ-2-Diabetiker innerhalb der GEK entfallen.

Eine weitere Besonderheit der in die Metaanalysen eingeschlossenen Studien war zudem, dass in den meisten Fällen in den Analogagruppen kein bzw. ein verkürzter Spritz-Ess-Abstand und in den korrespondierenden Humaninsulingruppen ein Spritz-Ess-Abstand von 30-45 Minuten vorgegeben waren. In der Versorgungsrealität existieren hierzu nur ältere Daten (Heinemann 1995). Diese konnten jedoch zeigen, dass die Patienten in der Versorgung häufig keinen Spritz-Ess-Abstand von 30 Minuten einhalten, sondern diesen an die aktuellen Blutzuckerwerte adaptieren.

6.8.6 „Best available evidence“

Grundsätzlich sind in einem Vergleich zwischen einem kurzwirksamen Analog- vs. einem kurzwirksamen Humaninsulin „harte“ Endpunkte in einem RCT abbildbar. Differenziert betrachtet werden muss jedoch, wie mit den „weichen“ Endpunkten Lebensqualität und Therapiezufriedenheit umgegangen wird.

Konkretisiert werden soll das Ganze an folgender theoretischer Überlegung: Im Fall einer Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga wäre unter der Annahme, dass ein Spritz-Ess-Abstand von durchschnittlich 30 Minuten für die kurzwirksamen Humaninsuline von klinischer Relevanz ist²¹, eine umfassende Bewertung der Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit in einem Studiendesign nicht durchführbar, welches auf der anderen Seite eine höchstmögliche interne Evidenz anstrebt. In diesem Fall wäre für eine angemessene Verblindung eine Doppeldummy-Technik notwendig (jeder Patient bekommt 30 min. vor einer Mahlzeit entweder

²¹ Nach Chantelau, Siebenhofer et al. (Siebenhofer et al., 2006) und dem IQWiG (IQWiG, 2005) ist die Evidenzlage hinsichtlich der Notwendigkeit eines Spritz-Ess-Abstandes für kurzwirkende Humaninsuline unklar. Belastbare Daten auf der Basis kontrollierter Studien liegen nicht vor. Wohingegen für z.B. Forst und Kollegen die klinische Konsequenz eines Spritz-Ess-Abstandes gegeben ist (Letzel et al., 2006; Forst & Pfützner, 2006). In der auf Zulassungsstudien basierenden Fachinformation findet sich bei den Humaninsulinen der folgende Hinweis „Innerhalb von 30 min. nach der Injektion sollte eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit eingenommen werden (...) Die Wirkung beginnt innerhalb von einer halben Stunde, das Wirkmaximum wird innerhalb von 1,5 bis 3,5 Stunden erreicht und die gesamte Wirkdauer beträgt etwa 7 bis 8 Stunden“ (FI Actrapid®); bei den kurzwirkenden Insulinen ist folgendes in der Fachinformation angegeben „(das Insulinanaloga) ist, verglichen mit Normalinsulin, bei subkutaner Anwendung ein Präparat mit rascherem Wirkungseintritt und kürzerer Wirkdauer (2 bis 5 Stunden). Aufgrund des sehr raschen Wirkungseintritts kann eine Injektion (...) unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten appliziert werden“ (FI Humalog®).

Verum oder Placebo und kann zusätzlich eine weitere Injektionszeit kurz vor oder nach der Mahlzeit, diesmal mit Placebo oder Verum, frei wählen). Hierdurch könnte ein Behandler- oder Erwartungsbias minimiert werden. Gleichzeitig wird jedoch auch eine artifizielle Studienumgebung geschaffen, die zum einen einer Verallgemeinerung der Ergebnisse entgegensteht und zum anderen die Bestimmung des für die Analoga postulierten Vorteils, einer höheren Therapiezufriedenheit infolge einer größeren Flexibilität, per Definition unmöglich macht. In solchen Situationen können im Rahmen einer Nutzenbewertung verschiedene Wege beschritten werden. Zum Ersten könnte auf verblindete (und immer noch randomisierte) Studien zurückgegriffen werden, um weitere, vom Spritz-Ess-Abstand unabhängige Parameter der Lebensqualität zu erfassen. In diesen Fällen wäre über die Therapiezufriedenheit, die im Zusammenhang mit einem verkürzten / fehlenden Spritz-Ess-Abstand vermutet wird, keine Aussage getroffen. Um auch diesen Aspekt zu bewerten, wäre es notwendig, entweder eine mehrarmige Studie zu fordern, die genau den Aspekt Therapiezufriedenheit jeweils mit bzw. ohne Spritz-Ess-Abstand im Head-to-Head Vergleich von kurzwirksamen Human- und Analoginsulinen untersucht (hypothetische Evidenz). Da diese Evidenz jedoch nicht vorliegt (IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006), kann der Prozess an dieser Stelle entweder beendet werden (fehlende valide Daten), oder aber es wird unter Inkaufnahme einer größeren Unsicherheit, auch auf unverblindete (aber immer noch randomisierte) Studien zurückgegriffen. In diesem Fall wäre der Qualitätsbewertung der Studie großes Gewicht beizumessen, um nach wie vor zu einer objektiven und validen Interpretation der Daten zu kommen (NICE, 2008; Siebenhofer et al., 2006). Als letztes Szenario wäre auch vorstellbar, für einzelne Endpunkte zusätzlich Studien niederer Evidenz-Level zuzulassen. Hierdurch könnte ein umfassenderes Bild gezeichnet werden, jedoch muss bedacht werden, dass in diesen Fällen nicht nur selektiv Beobachtungsstudien ausgewählt werden, sondern ebenfalls eine umfassende Literaturrecherche und -bewertung stattfinden müsste (IQWiG, 2005). Zusätzlich müsste der Qualitätsbewertung der Studien noch mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden als in dem zuvor genannten Szenario (NICE, 2008). Der Aufwand würde erheblich ansteigen.

7 Diskussion und Fazit

„Die kurzwirksamen Analoginsuline verfügen über eine dem Normalinsulin ähnliche Wirkung auf den Nüchternblutzucker und HbA_{1c}, führen aber zu einer verbesserten postprandialen Glukosesenkung bei Diabetes mellitus Typ-2. Ob durch (eine) Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga die Langzeitprognose günstig beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Kontrollierte Studien zu relevanten Endpunkten, wie z.B. diabetesbedingten chronischen Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/Mortalität, liegen nicht vor. Die Möglichkeiten einer flexibleren, individuellen Einstellung mit Analoginsulinen erscheint pharmakokinetisch plausibel und reflektiert auch ärztliche Erfahrung und die Meinung von Patienten, kann aber aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht als belegt, andererseits auch nicht als ausgeschlossen angesehen werden. Zur Beantwortung dieser Frage wären methodisch hochwertige kontrollierte Studien wünschenswert, die auch die Kombination von kurz- und langwirkenden Insulinanaloga berücksichtigen sollte. Für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin waren bei weitgehend therapeutischer Wirksamkeit ausschließlich wirtschaftliche Kriterien ausschlaggebend. Mögliche Anwendungsvorteile für Patienten konnten aufgrund mangelnder Daten nicht berücksichtigt werden (AkdÄ, 2009).“

Mit diesem Zitat fasst die AkdÄ die aktuelle Datenlage zu den kurzwirksamen Insulinanaloga in Deutschland sehr treffend zusammen. Aus pharmakokinetischen und /-dynamischen Studien kann ein potentieller Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin abgeleitet werden, der von Patienten und Ärzten wahrgenommen wird und sich auch in den Marktzahlen widerspiegelt (AkdÄ, 2009; Bethel & Feinglos, 2002; Bolli et al., 1999; Bretzel & Schatz, 2006; Daily et al., 2004; Feinglos et al., 1997; Forst, 2001; Heinemann & Heise, 2001; Hirsch, 2005; Periello et al., 2005; Schwabe & Paffrath, 1998-2008). Werden hingegen die klinischen Daten näher betrachtet, können viele relevante Fragen nicht beantwortet werden, da entsprechende vergleichende Studien fehlen (Berger & Heinemann, 1997; Davey et al., 1997; G-BA, 1999; Siebenhofer et al., 2004, 2006). In Deutschland entbrannte die Diskussion um die

kurzwirksamen Insulinanaloga vor allem aufgrund einer relativen Preisdifferenz zu den entsprechenden Humaninsulinen, die nicht durch entsprechende klinische und gesundheitsökonomische Daten begründet werden konnte (Pfanckuche & Schick Tanz, 2007; Schwabe & Paffrath, 1998-2008; Siebenhofer, 2006) und mündete letztendlich in einer Einschränkung der Verordnungsfähigkeit (G-BA, 2006a). Die vorliegende Arbeit widmet sich der Versorgungssituation in Deutschland und der Evidenzlage der kurzwirksamen Insulinanaloga. Im Folgenden sollen die hieraus gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst und Implikationen für die Forschung sowie für die zukünftige Ausgestaltung des Marktzugangs in Deutschland abgeleitet werden.

7.1 In Deutschland muss die Versorgungsforschung ausgebaut werden

Einer der großen Ausgabenblöcke der sozialen Sicherungssysteme in Deutschland wird in den nächsten Jahren ein Konglomerat an Erkrankungen darstellen, die gehäuft mit einem T2DM in Verbindung stehen und deren Komplikationen zu erheblichen Belastungen, sowohl für den einzelnen und dessen Angehörigen, als auch für die Gesellschaft führen (DDU, 2009; Häussler et al., 2006; Icks et al., 2005; IDF, 2006). Die Generalversammlung der Vereinten Nationen hat im Jahr 2006 in einer Resolution die weltweite Bedrohung durch die Diabetes-Epidemie anerkannt. In Deutschland sind zahlreiche Anstrengungen unternommen worden, die Diabetes Prävention und Versorgung zu verbessern (u.a. DDU, 2007, 2008, 2009). Dennoch muss immer noch festgehalten werden, dass, obwohl die Datenlage im Vergleich zu anderen Erkrankungen als gut bezeichnet werden kann, diese auch 20 Jahre nach der Deklaration von St. Vincent immer noch nicht ausreichend ist, um die Qualität und Quantität der Versorgung umfassend einschätzen zu können (Häussler et al., 2006; SVR, 2001). Es liegen verschiedene Arbeiten auf der Basis von Primärdaten und Sekundärdaten vor, die unterschiedliche Aspekte des Diabetes mellitus in Deutschland näher untersuchen (Kapitel 2.7 und Kapitel 6), doch bleiben nach wie vor viele Fragen unbeantwortet.

Die vorliegende Arbeit stellt eine deskriptive Versorgungsforschungsarbeit dar, die als Bestandsaufnahme zu verstehen ist und die zugrunde liegenden Versorgungsprozesse, –

Ergebnisse und Rahmenbedingungen sowie die mit der Versorgung einhergehenden Ressourcenverbräuche darstellen und in einen größeren Kontext setzen soll. Im Sinne von Schubert, Glaeske und Kollegen bzw. dem Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen handelt es sich um eine Basisarbeit, die notwendig ist, um einen Soll-Ist-Abgleich durchzuführen, Über-, Unter- und Fehlversorgung zu identifizieren und dieser entgegen treten zu können (Donner-Banzhoff et al., 2007; Glaeske et al., 2008b; Schubert et al., 2008; SVR, 2007).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich inzidente Nutzer eines kurzwirksamen Human- oder Analoginsulins in einigen Parametern unterscheiden, d.h. die beiden verschiedenen Insulintypen in der Versorgungsrealität unterschiedlich eingesetzt werden (Kapitel 6). Typ-2-Diabetiker, die erstmalig auf ein kurzwirksames Insulin eingestellt werden und hierbei ein Insulinanalogon erhalten, sind deutlich jünger, eher männlichen Geschlechts und weisen einen höheren Anteil an freiwillig Versicherten auf als Typ-2-Diabetiker, die als erste Verordnung eines kurzwirksamen Insulins ein humanes erhielten. Nutzer eines Analoginsulins stellen ein tendenziell „gesünderes“ Kollektiv dar. Hinsichtlich der Therapie und Vortherapie zeigen sich weitere Unterschiede. Es deutet sich an, dass Ärzte die beiden Insulintypen gezielt einsetzen. Inwiefern hierbei weitere Aspekte, wie erwartete Adherence und Verständnis, Einstellung zur Erkrankung oder eine gewisse „Anspruchshaltung“ der (freiwillig) Versicherten mit einer Rolle gespielt haben, kann mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden, scheint aber wahrscheinlich. Beachtenswert ist, dass in der GKV (am Bsp. der GEK) scheinbar ein Unterschied besteht zwischen Freiwillig und Pflichtversicherten, der bislang nur für den Vergleich PKV vs. GKV gezeigt werden konnte (Ziegenhagen et al., 2004). Weitere Arbeiten sind notwendig, die sich primär diesem Aspekt widmen.

Hinsichtlich der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen, wie Blutglukose- oder HbA_{1c}-Bestimmung, Schulungen oder Verordnungen über Teststreifen für eine SMBG, unterschieden sich inzidente Nutzer eines kurzwirksamen Analoginsulins nicht wesentlich gegenüber Nutzern eines Humaninsulins. Typ-2-Diabetiker mit einem Humaninsulin konnten lediglich eine erhöhte Anzahl an Arztkontakten auf sich vereinigen (+ 1,4), was aber wiederum im Einklang mit der

höheren Morbiditätsbelastung in der erstgenannten Gruppe steht. Es deutet sich an, dass weitere Faktoren der Routineversorgung (z.B. die Arzneimittel- und Richtgrößenvereinbarungen, DMP, etc.) diese mit beeinflussen.

Werden die Ergebnisse der Analysen der Routinedaten der GEK mit anderen Publikationen verglichen, zeigen sich verschiedene Differenzen, die zum Teil auf unterschiedliche Fragestellungen (Altenhofen et al., 2008; Hauner et al., 2003; von Ferber et al., 2006; Liebl et al., 2001; Lippmann-Grob et al., 2004), verschiedene Settings (Bierwirth et al., 2003; Lundershausen et al., 2006; Wienecke et al., 2006) oder auf weitere spezifische Vor- und Nachteile der verschiedenen Datenquellen zurückgeführt werden können (Andersohn & Garbe, 2008). Ganz allgemein gesprochen, weisen die in Kapitel 2.7 zitierten Übersichtsarbeiten den Nachteil auf, dass in ihnen sämtliche (Typ-2-) Diabetiker eingeschlossen sind und nicht im speziellen auf ein Kollektiv von Typ-2-Diabetikern abgezielt wird, welches mit kurzwirksamen Insulinanaloga behandelt wird. Um einen ausgewogenen Vergleich zu ermöglichen, sollte, falls vorhanden, auf Versorgungsstudien zurückgegriffen werden, die explizit dieses Kollektiv untersuchten. Eine Beobachtungsstudie, die sich der Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern mit kurzwirksamen Insulinen angenommen hat, ist die PHAZIT-Studie (Lundershausen et al., 2006). Im Vergleich zu der analysierten GEK-Population, die eine Vollerfassung aller Typ-2-Diabetiker, die neu mit einem kurzwirksamen Insulin behandelt werden, darstellt, weisen die Patienten der PHAZIT-Studie, einer prospektiven, offenen Beobachtungsstudie in diabetologischen Schwerpunktpraxen, im Mittel ein um drei Jahre höheres Alter, eine im Mittel um ein Jahr längere Diabetesdauer sowie einen geringeren Männeranteil auf. Die Ergebnisse sind nicht überraschend, da zum einen die GEK aus der Tradition heraus eine Krankenkasse ist, die eher jüngere und eher Männer zu ihrem Versichertenklientel zählt (u.a. Glaeske & Janhsen, 2007) und zum anderen in der GEK-Population alle entsprechenden Typ-2-Diabetiker eingeschlossen waren, in der PHAZIT-Studie jedoch auf ein Kollektiv zurückgegriffen wurde, welches in diabetologischen Schwerpunktpraxen betreut wird und nicht repräsentativ für die vollständige Versorgungssituation von Typ-2-Diabetikern ist (DDU, 2009). Sowohl in der Analyse der GEK-Routinedaten wie auch der PHAZIT-Studie stellten Nutzer eines Insulinanalogas tendenziell ein

„gesünderes“ Kollektiv dar. Der Eindruck, dass Ärzte die Analoga gezielt einsetzen, wird somit bestätigt.

Generell kann die Forderung des SVR, die Versorgungsforschung im allgemeinen und die Forschung mit Routinedaten im speziellen weiter auszubauen, nur bekräftigt werden (Donner-Banzhoff et al., 2007; Hess, 2008; Schröder, 2009; SVR, 2001, 2007). Auch wenn die Brisanz des Themas „Typ-2 Diabetes mellitus“ weltweit wahrgenommen wurde (UN, 2006) und es in einigen Bereichen und Regionen zu einer Verbesserung der Versorgungssituation gekommen ist, scheinen die Ziele, die mit der St. Vincent Deklaration verfolgt wurden, in Deutschland in den letzten Jahren im großen und ganzen vermutlich nicht erreicht worden zu sein. Eine grundsätzliche Beurteilung ist allerdings nicht möglich, da für viele Bereiche immer noch ein Mangel an aussagekräftigen Daten vorhanden ist (Häussler et al., 2006; SVR, 2001, 2007). Hier wäre es Aufgabe der Versorgungsforschung, zunächst eine Bestandsaufnahme zu zeichnen und anschließend Handlungsempfehlungen bzw. neue Fragen (für die Versorgungs- oder klinische Forschung) abzuleiten (Schubert et al., 2008; SVR, 2007).

Ziel sollte bzw. muss es sein, die bisherigen Möglichkeiten des § 303 a-f endlich in die Realität umzusetzen und weiter auszubauen (Hasford et al., 2004; Hess, 2008; Ihle et al., 1999; Schröder, 2009; SVR, 2007). Die Einrichtung einer nationalen pharmakoepidemiologischen Datenbank sollte mit den bereits vorhandenen technischen Optionen möglich sein und sich zunehmend verbessern und erweitern (z.B. durch die eGK) (Ihle et al., 1999; Hasford et al., 2004; SVR, 2007). Durch eine Verknüpfung von administrativen Daten der Krankenkassen mit medizinischen Parametern der ärztlichen Selbstverwaltung sowie weiterer Daten aus anderen Quellen, wie beispielsweise dem RKI oder Registern, wäre eine umfassende Datenquelle für die Versorgungsforschung möglich. In einer konzertierten Aktion könnte die Datenquelle validiert und anschließend für öffentliche Projekte der Versorgungsforschung genutzt werden. Valide, finanzier- und durchführbare Studien könnten im Ergebnis den Wissensschatz in Bezug auf Versorgungsfragen relevant erweitern. Notwendig hierfür wäre der politische Wille noch ungeklärte (Datenschutz-) rechtliche Fragen zu beantworten und vor allem die Frage der Finanzierung offen und ehrlich zu diskutieren.

Die Politik-Folgenforschung als Teil der Versorgungsforschung bedarf ebenfalls weiterer Aufmerksamkeit. Bislang wurden in Deutschland internationale Kriterien der EbM zwar eingefordert, jedoch nur zu Teilen selbst berücksichtigt. Neben einem angemessenen Assessment und Appraisal (die ersten drei Schritte nach Sackett), ist auch der Umsetzung in die Praxis sowie der Evaluation der Folgen stärkere Beachtung beizumessen (vierter und fünfter Schritt nach Sackett), um in der Konsequenz die Möglichkeit zu haben, ggf. zeitnah gegensteuern zu können, falls sich Fehlentwicklungen oder unerwünschte Entwicklungen andeuten.

7.2 Verfügbare Daten müssen stärker miteinander verknüpft werden

Die Verknüpfung, Ergänzung und der Abgleich verschiedener Datenquellen mit Routinedaten der Krankenkassen ist bereits durchgeführt worden und sollte noch stärker genutzt werden. Verschiedene Möglichkeiten zur Verknüpfung von Routinedaten untereinander und mit anderen externen Datenquellen wurden von Hoffmann im Jahr 2008 eindrucksvoll aufgezeigt (Hoffmann, 2008). Als weitere Nutzungsmöglichkeit bietet sich an, prospektive und retrospektive Elemente in Studien miteinander zu verknüpfen, um gewisse Limitationen zu überwinden bzw. Ergebnisse von retrospektiven Routinedatenanalysen mit Ergebnissen aus anderen epidemiologischen Forschungsarbeiten abzugleichen (John & Krauth, 2005; Payne et al., 2007). Hierdurch können Unterschiede zwischen Studienkollektiven und der Routineversorgung in Deutschland systematisch identifiziert und dargestellt werden. Im Rahmen der Prüfung der „externen Validität“ von klinischen Studien, Metaanalysen, HTAs oder Leitlinien könnte so ein erster Schritt aussehen. Nachfolgend sollte aus medizinischer Sicht beurteilt werden, ob, wie Windeler es ausdrückt, Effektmodifikatoren vorliegen (Windeler, 2008). Je nach Ergebnis des Vergleichs kann zudem weiterer Forschungsbedarf aufgezeigt werden (Glaeske et al., 2008b; SVR, 2007).

Bezogen auf den konkreten Fall der kurzwirksamen Insulinanaloga, bedeutet dies, dass durch den Abgleich der Versorgungssituation innerhalb der GEK-Population mit den Basischarakteristika der in den betrachteten Metaanalysen, HTAs und Leitlinien eingeschlossenen Studienpopulationen gezeigt werden konnte, dass erhebliche Wissensdefizite vorliegen und die Entscheidung des G-BA bzgl. der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung des Typ-2-

Diabetes, wie auch verschiedene Leitlinienaussagen zur Nutzung von kurzwirksamen Insulinanaloga, auf einer sehr eingeschränkten Datenbasis erfolgten. Beispielsweise waren Kinder und Jugendliche sowie ältere Personen in den betrachteten Studien unterrepräsentiert bzw. in der Regel nicht vertreten. In den Studien waren keine Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, die eine begleitende schwere Erkrankung aufwiesen, wohingegen in der Versorgungsrealität dieser „singulär Kranke“ in der Regel nicht vorkommt. Typ-2-Diabetiker stellen mehrheitlich ein multimorbides Kollektiv dar. Hervorzuheben ist desweiteren, dass vermutlich nur in drei der in den Review zu Metaanalysen und Leitlinien eingeschlossenen Studien eine begleitende Therapie mit einem OAD erlaubt war, obwohl die Kombination aus OAD und kurzwirksamen Insulin in der Versorgungsrealität eine gängige Praxis ist und ca. 43% der GEK-Population dieser Gruppe zuzurechnen sind. Mehrheitlich wurde in den Studien eine Kombination aus kurzwirkenden Insulin und NPH-Insulin (Mix-Insuline) oder Ultralente untersucht. In der Versorgungsrealität entfiel auf diese Gruppe ein Anteil von ca. 44%. Eine begleitende Gabe eines langwirkenden Insulinanalogas (glargin oder detemir) war nur in einer Studie erlaubt, obwohl auf diese Gruppe knapp 24% der entsprechenden Typ-2-Diabetiker innerhalb der GEK entfallen (s.a. Tabellen 22 und 23 bzw. Abbildung 34 in Kapitel 6).

Die vorliegende Arbeit bildet die Versorgungsrealität innerhalb der gesetzlichen Krankenkasse GEK ab und stellt dar, welche Therapieregime wie häufig bei welchen Patienten eingesetzt werden. Es handelt sich um eine systematische Bestandsaufnahme, die nachfolgend vor dem Hintergrund der entsprechenden Datenlage aus klinischen Studien medizinisch beurteilt werden muss (Windeler, 2008). Sie sollte in die Entscheidungsprozesse, gerade bei Normativen Entscheidungen, wie Beschlüssen des G-BA, eingehen, um die Frage der Beurteilung der Externen Validität zumindest in einem ersten Schritt systematisch zu ermöglichen und allgemein transparenter zu gestalten. Die Verknüpfung verschiedener Datenquellen, um zum einen eine umfassende Übersicht zur Ist-Situation zu bekommen und zum anderen weiteren Forschungs- und Handlungsbedarf aufzeigen zu können, ist möglich und sollte stärker genutzt werden (Donner-Banzhoff et al., 2007; Hoffmann, 2008; SVR, 2001, 2007). Die Daten hierfür, wie auch für gesundheitsökonomische Studien mit deutschen Kostendaten, stehen im System zur

Verfügung und müssen nur noch entsprechend für Forschungszwecke „nutzbar“ gemacht werden (Hess, 2008; Perleth, 2008).

Im Fall der kurzwirksamen Insulinanaloga ist durch die vorliegende Arbeit noch einmal offenkundig geworden, dass weitere Forschungsanstrengungen notwendig sind, die sowohl langfristige Endpunkte, wie auch spezielle Patientengruppen (z.B. Jüngere, Ältere, Schwangere, Patienten mit relevanten Komorbiditäten, etc.), Therapieregime und patientenrelevante Fragen (Spritz-Ess-Abstand, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit) umfassen (Davey et al., 1997; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006).

7.3 Die Outcome-Forschung muss gestärkt und gangbare Wege hierfür gefunden werden

Das erste kurzwirksame Insulinanaloge lispro wurde im Jahr 1996 in Deutschland eingeführt. Im Jahr 1999 folgte mit Insulin aspart das zweite und endete vorläufig mit der Markteinführung von Insulin glulisin im Jahr 2004. Basierend unter anderem auf pharmakokinetischen und – dynamischen Studien, konnten für die kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber den entsprechenden Humaninsulinen einige Vorteile abgeleitet werden (Bolli et al., 1999; Brange et al., 1988; Dingermann, 1999; Hirsch, 2005). In verschiedenen klinischen Studien und einer Metaanalyse konnten die kurzwirksamen Insulinanaloga bestätigen, dass sie durch einen schnelleren Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer postprandiale Blutzuckerspitzen besser abfangen können, als mit einem, in einem ähnlichen Zeitabstand zur Mahlzeit gespritzten, Humaninsulin bzw. mit ihnen auch andere Zeit-Abstände zur Mahlzeit möglich sind (Davey et al., 1997; Herz, 2002b; Malone et al., 2000; Orre-Petterson et al., 1999; Roach et al., 1999a; Schernthaner et al., 2004). Von verschiedenen Autoren wird die postprandiale Blutglukose wiederum, aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit Surrogatparametern, als unabhängiger Risikofaktor für makro- und mikrovaskuläre Morbidität und Mortalität angesehen (Bastyr et al., 2000a; Ceriello, 2005; Feinglos et al., 1997; Hanefeld & Temelkova-Kurktschiev, 1997; Home, 2005; IDF, 2007). Aus theoretischen Überlegungen scheint ein Vorteil der Analoga im Hinblick auf mikro- und

makrovaskuläre Folgekomplikationen oder im Hinblick auf eine flexiblere, individuelle Therapie pharmakokinetisch plausibel, kann aber aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht als belegt, andererseits auch nicht als ausgeschlossen angesehen werden, da zur Beantwortung dieser Frage weitere methodisch hochwertige kontrollierte Studien notwendig wären (AkdÄ, 2009; Altman & Bland, 1995; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006).

Im Methodenpapier sowie in verschiedenen Abschlussberichten des IQWiG zu Antidiabetika sind zahlreiche patientenrelevante Endpunkte für die Diabetologie genannt (IQWiG, 2005, 2007, 2008a, 2008b) (Tabelle 1 und Tabelle 2). Ihre Selektion erscheint plausibel und in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Vorgaben des SGB V sowie der Verfahrensordnung des G-BA (SGB V, G-BA, 2009b), allerdings nicht ausreichend transparent (Bekkering & Kleijnen, 2008; Koch & Lange, 2009), so dass die allgemeine Forderung nach einem Scoping-Prozess (u.a. Antes et al., 2007) von Seiten des Autors unterstützt wird.

SGB V (§35b)	20. RSA ÄndV	IQWiG	G-BA
Verbesserung des Gesundheitszustandes	Vermeidung von Symptomen	Krankheitsbedingte Morbidität	Morbidität
Verkürzung der Krankheitsdauer,	Reduktion des erhöhten Risikos für makroangiopathische Morbidität und Mortalität	Krankheitsbedingte Morbidität	Morbidität
Verlängerung der Lebensdauer,	Erhöhung der Lebenserwartung	Mortalität	Mortalität
Verringerung der Nebenwirkungen	Vermeidung mikrovask. Folgekomplikationen	Therapiebedingte Morbidität („Schaden“)	Morbidität
Verbesserung der Lebensqualität	Erhaltung/Verbesserung der Lebensqualität	Lebensqualität	Lebensqualität
		interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand	
		Therapiezufriedenheit	Alter, biologisches und soziales Geschlecht sowie verschiedene Besonderheiten von einzelnen Pat.-Gruppen

Tabelle 1 Anforderungen des SGB V, RSA-ÄndV, IQWiG und G-BA an Endpunkte im Rahmen einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Outcomes	
Gesamtmortalität	Krankenhausaufenthalte, generell
Kardiale Morbidität und Mortalität	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
Zerebrale Morbidität und Mortalität	Hyperglykämiebedingte Symptome
Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien
Erblindung	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Dialysenotwendigkeit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (inkl. Berufsfähigkeit und sonst. Aktivitäten des tägl. Lebens) und Therapiezufriedenheit
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	

Tabelle 2 Zielgrößen im Rahmen der Nutzenbewertung von Antidiabetika (IQWiG, 2005, 2007, 2008b)

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die Evidenzlage der kurzwirksamen Insulinanaloga umfassend geprüft und kritisch diskutiert. Neben Analysen zur Versorgungssituation wurde auch eine umfassende Evidenzrecherche durchgeführt. Als relevante und für Heilberufe in die Routineversorgung integrierbare Evidenz wurde auf Metaanalysen, HTAs und Leitlinien zurückgegriffen, da allen gemein ist, Aussagen zum Nutzen von Arzneimitteln zu machen und im letzten Fall sogar darüber hinaus Empfehlungen für die Therapie auszusprechen (Greenhalgh, 2003; Kunz et al., 2007). Wie anhand der aufgefundenen und bewerteten Evidenz dargestellt wurde, können aktuell Fragen zu patientenrelevanten Endpunkten mehrheitlich (noch) nicht beantwortet werden, da keine (ausreichende Zahl) an Studien bzw. keine ausreichende Zahl an Arbeiten, die ein definiertes Qualitätsniveau und Kriterien erfüllten, für den Vergleich von kurzwirksamen Analog- und Humaninsulinen identifiziert werden konnten (AkdÄ, 2009; Davey et al., 1997; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006). Beispielsweise besteht nach verschiedenen Metaanalysen zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und entsprechenden Humaninsulinen keine statistisch signifikante Differenz im Hinblick auf Veränderungen des HbA_{1C}-Wertes und es existieren auch keine Langzeitdaten, die einen Unterschied im Hinblick auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen untersuchten (Davey et al., 1997; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006). Hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien, welcher zusammen mit dem Faktor Gewicht nach den Ergebnissen und Schlussfolgerungen der ACCORD- und

ADVANCE-Studie zunehmend aufgewertet wird (Matthaei et al., 2008), konnten in den eingeschlossenen Metaanalysen und HTAs ebenfalls keine statistisch signifikante Differenzen zwischen den beiden Insulintypen identifiziert werden (Davey et al., 1997; IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006). Hochwertige Langzeitstudien zum Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens fehlen nicht nur für die zuvor genannten Zielkriterien, sondern auch für weitere Endpunkte, wie beispielsweise die Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, etc. (IQWiG, 2005), so dass diese Aspekte unklar bleiben. Ein weiterer potentieller Vorteil der Insulinanaloga könnte sich wiederum aus den bereits angeführten pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften ergeben: eine höhere Therapiezufriedenheit und Lebensqualität infolge einer höheren Flexibilität aufgrund eines fehlenden Spritz-Ess-Abstandes (Hirsch, 2005). Diese, ebenfalls patientenrelevante Frage, kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch ebenso nicht beantwortet werden, da keine Studie(n) vorliegt, die vierarmig die Ergebnisse von Humaninsulin im Vergleich zu den kurzwirksamen Insulinanaloga, jeweils mit bzw. ohne Spritz-Ess-Abstand, u.a. im Hinblick auf die Lebensqualität und die Therapiezufriedenheit, misst (IQWiG, 2005; Siebenhofer et al., 2006). Da Leitlinien als sekundäre Forschungsarbeiten, wie auch Metaanalysen oder HTAs, auf die zugrunde liegende und verfügbare Evidenz angewiesen sind, von diesen aber bei unklarer Datenlage eine Empfehlung erwartet wird, müssen in diesen Fällen auch andere „Wissensquellen“ berücksichtigt werden (AWMF / ÄZQ, 2001; Greenhalgh, 2003; Kunz et al., 2007).

Die Ursachen für das Fehlen entsprechender Studien können vielfältig sein. Nachfolgend diskutiert wird der, aus Sicht des Autors, Hauptaspekt: die regulatorischen Anforderungen. Bis zum Ende des Jahres 2008 war es für Antidiabetika aus Zulassungsperspektive in der Regel ausreichend, wenn eine „efficacy“ anhand des Surrogatparameters HbA_{1c} nachgewiesen wurde (EMA, 2002). Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie wurde in der Folge auch genau dies mehrheitlich umgesetzt, was nicht verwunderlich ist, da genau dieses Vorgehen:

- a) Von den Zulassungsbehörden so gefordert wurde und
- b) Surrogate wie der HbA_{1c} gegenüber „harten“ Endpunkten den Vorteil haben, dass die notwendige Fallzahl und Studiendauer zum Teil deutlich reduziert werden kann, was

wiederum mit einer schnelleren Zulassung mit geringeren Kosten verbunden ist (Bucher et al., 1999; Grimes & Schulz, 2005).

Wenn gleichzeitig ein sehr hoher Prozentsatz (ca. 95%) aller klinischen Studien von der pharmazeutischen Industrie finanziert wird und der Zulassung neuer Arzneimittel oder neuer Indikationen dient (Pfützner et al., 2007), kann es nicht verwundern, dass die Mehrheit der Studien im Bereich der Diabetologie keine patientenrelevanten Endpunkte sondern Surrogate untersuchen. Es tritt ein Konflikt zwischen der Zulassung auf der einen Seite und einer Nutzenbewertung auf der anderen Seite auf (Rosen, 2007). Während im ersten Fall Surrogate für eine Bewertung der „efficacy“ in der Regel ausreichen, werden im Rahmen einer Bewertung der „effectiveness“ andere Endpunkte gefordert. Oder anders ausgedrückt: Eine Therapie orientiert sich eher an leicht zugänglichen und verständlichen Messwerten, wie beispielsweise dem HbA_{1C}, dem Blutdruck oder dem LDL-Cholesterin, als an „abstrakten“ Zahlen, wie der NNT, NNH oder einer ARR. Die Konsequenz aus beiden ist, dass innerhalb der Ärzteschaft der Stellenwert des HbA_{1C}-Wertes im Grunde neu diskutiert werden müsste und zum anderen, dass Studien mit kurzwirksamen Insulinanaloga und harten Endpunkten so gut wie nicht durchgeführt werden / wurden, da bislang kein Anreiz bzw. Verpflichtung hierfür bestand. Eine in der Gegenwart durchgeführte Nutzenbewertung wird deshalb fast zwangsläufig auf Daten basieren müssen, die gewisse Limitationen aufweisen bzw. bestimmte (relevante) Fragen nicht beantworten können (Altman & Bland, 1995; Egger et al., 2001). An dieser Stelle könnte die Frage gestellt werden, ob eine Trennung zwischen Zulassung und Marktzugang sinnvoll ist. Dies kann eindeutig bejaht werden, da es sich auf der einen Seite um eine Prüfung der absoluten Wirksamkeit handelt, die wiederum mit dem Haftungsrecht, der Pharmakovigilanz, etc. für die gesamte Bundesrepublik Deutschland bzw. der Europäischen Union verbunden ist und auf der anderen Seite um eine Prüfung der relativen Wirksamkeit gegen den bisherigen Standard oder die „übliche Praxis“, die jedoch von Land zu Land innerhalb der EU anders bewertet werden kann (Zentner et al., 2005). Die Fragen müssten eher lauten, wie sich Zulassungsbehörden und nationale Bewertungsinstitute zukünftig austauschen sollten, wie mehr Studien mit patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt werden können als die bislang hauptsächlich durchgeführten Zulassungsstudien

mit Surrogaten und wie in der Zwischenzeit im Rahmen von (Kosten-) Nutzen-Bewertungen mit Arzneimitteln verfahren werden soll, die sich bereits seit einiger Zeit auf dem Markt befinden, zu denen aber die Datenlage hinsichtlich eines Mehrnutzens gegenüber einem Standard wenig belastbar ist. Es müsste gewährleistet werden, dass entsprechende Studien die Interessen der Ärzteschaft, Versicherungsgemeinschaft und der Patienten im Fokus haben, aber auch die wirtschaftlichen Interessen des Herstellers berücksichtigt werden (Refinanzierung der Investitionen, Zeitpunkt und Art der Anforderungen).

Solange die relevanten Fragen und patientenrelevanten Endpunkte, wie im Fall der kurzwirksamen Insulinanaloge, in hochwertigen klinischen Studien nicht ausreichend abgebildet sind, wird eine entsprechende Entscheidung immer mit vielen Unsicherheiten behaftet sein und einen Abwägungsprozess einfordern, der, je geringer oder unsicherer ein „Mehrnutzen“ ist, stärker weitere Aspekte, wie z.B. die Wirtschaftlichkeit und die Finanzierung eines Gesamtsystems, mit einbezieht (Bertelsmann et al., 2007; G-BA, 2006e; Pfannkuche & Glaeske, 2008). Die Erforschung von patientenrelevanten Endpunkten muss ausgebaut werden, wobei weitere Grundlagenarbeiten sowie ein Konzept notwendig sind, welches auch umsetz- und finanzierbar ist.

7.4 Der Marktzugang muss und wird sich in Deutschland in den nächsten Jahren weiter verändern

In Deutschland muss ein Human-Arzneimittel, bevor es auf den Markt kommt, einen Zulassungsprozess entweder beim BfArM, PEI oder der EMEA durchlaufen. In diesem Rahmen wird neben der pharmazeutischen Qualität und der Sicherheit die absolute Wirksamkeit des Arzneimittels unter Studienbedingungen im Vergleich zu Placebo oder einem anderen Arzneimittel („head-to-head“) geprüft. Gemessen wird diese an „harten“ Endpunkten, wie z.B. der Mortalität oder der Morbidität, vor allem aber anhand von „weichen“ Endpunkten, wie beispielsweise den Surrogatmarkern HbA_{1c} und Blutdruck. Ist der Zulassungsprozess erfolgreich durchlaufen, ist das Arzneimittel – eine deutsche Besonderheit – direkt zu Lasten der sozialen Sicherungssysteme zu einem vom Hersteller zunächst meist frei wählbaren Preis

verordnungsfähig, es sei denn, der jeweilige Indikationsbereich ist von einer Leistungsübernahme durch die GKV ausgenommen (z.B. Lifestyle-Präparate) (Cassel et al., 2006; Greß et al., 2005). Nun steht aber das Arzneimittelgesetz, wie zuvor für die kurzwirksamen Insulinanaloga gezeigt werden konnte, mit seinem Zulassungsrecht in keinem direkten Zusammenhang zum Versorgungsrecht des SGB V, in dem zusätzlich der therapeutische Nutzen, die Notwendigkeit und Angemessenheit sowie die Wirtschaftlichkeit (§§ 2, 12, 27, 70 SGB V) eine Rolle spielen (G-BA, 2009a; 2009b; SVR, 2007). Für eine hochwertige Versorgungsqualität ist die Zulassung also eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung (Pfannkuche et al., 2008a).

Ein Model, ähnlich der „vierten Hürde“¹ ist in Deutschland erstmals mit dem GMG bzw. dem GKV-WSG im SGB V verankert worden. Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, wie beispielsweise Frankreich oder der Schweiz, in denen eine entsprechende Prüfung ein obligates Instrument in der Frage der Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln ist, findet in Deutschland seit Juni 2004 durch das IQWiG eine Bewertung i.d.R. nur auf Anfrage statt (Zentner et al., 2005), meist Jahre nach der Aufnahme in den Leistungskatalog der GKV. Die (Kosten-) Nutzen-Bewertung² ist in Deutschland keine Voraussetzung für eine Aufnahme des Arzneimittels in eine Positivliste. Es gilt weiterhin der Grundsatz, dass alle zugelassenen verschreibungspflichtigen Arzneimittel verordnungs- und erstattungsfähig sind, es sei denn, der G-BA hat die Verordnungsfähigkeit eingeschränkt (→ Negativliste). Im internationalen Vergleich ist die sogenannte Post-Marktzulassungs-Evaluation in Deutschland erst mit zeitlicher Verzögerung eingeführt worden. Vorreiter war Australien, wo bereits seit 1987 solch eine Einrichtung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln existiert (Pfannkuche et al., 2008a, 2008b).

¹ Das Model der „vierten Hürde“ wurde von der Gesundheitsökonomie geprägt. Es steht für die Anforderung an cost-effectiveness Daten für neue Arzneimittel vor der Erstattungsfähigkeit (Gulácsi et al., 2004; Kulp et al., 2003; Mullins et al., 2003)

² Die (Kosten-) Nutzen-Bewertung erfolgt in Deutschland in einem zweistufigen Prozess. In einem ersten Schritt wird der Nutzen bewertet. Wenn diese Bewertung negativ verläuft, stehen dem G-BA verschiedene Handlungsoptionen (Festbetrag, Therapiehinweis, Erstattungseinschränkung oder -ausschluss) zur Verfügung. Verläuft die Nutzen-Bewertung positiv, folgt eine Kosten-Nutzen-Bewertung. Je nach Ergebnis, kann durch den Spitzenverband Bund der Krankenkassen ein Erstattungshöchstbetrag festgelegt werden bzw. kann der Hersteller auch weiterhin frei seinen Erstattungspreis wählen.

Neben der fakultativen „vierten Hürde“ existieren in Deutschland auch noch eine regionale und kollektivvertragliche Regelungen sowie der neue Vertragswettbewerb, z.B. nach den §§ 73b, 73c, 130a, 140a ff. SGB V, die den Marktzugang von Arzneimitteln mitbestimmen (Abbildung 1). Nach verschiedenen Autoren existieren in Deutschland mittlerweile jedoch zu viele Instrumente, die zum Teil untereinander und in Relation zu anderen Gesetzen Inkonsistenzen aufweisen (Abbildung 2) (Cassel et al., 2006; Dierks, 2008).

Am Beispiel der kurzwirksamen Insulinanaloga können zahlreiche „Konflikte“ der aktuellen nationalen Regelung des Arzneimittelmarktes bzw. des Marktzugangs dargestellt werden.

Drei Jahre nach der Zulassung des ersten kurzwirksamen Insulinanalogas lispro wurde die Kosten-Nutzen-Relation dieser Substanzklasse erstmals vom G-BA bewertet. Er stellte in einem Therapiehinweis fest, dass *„der behandelnde Arzt im Einzelfall entscheiden muss, ob der kurze Spritz-Ess-Abstand von lispro für seinen Patienten eine so relevante Verbesserung der Lebensqualität darstellt, dass die im Vergleich zu festbetragsgeregelten Insulinen höheren Kosten für Insulin lispro sowie für die ggf. erforderliche Dosissteigerung des Basalinsulins gerechtfertigt sind“* (G-BA, 1999).

Hürde	Beschreibung		Organisation / Institution
1 2 3	<p>Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit Voraussetzung für die arzneimittelrechtliche Zulassung In vielen Märkten kein Garant für unbeschränkten Marktzugang (im Hinblick auf Preise und/oder Erstattung)</p>	➡	EMEA BfArM PEI
4	<p>IQWiG & G-BA IQWiG: Nutzenbewertung bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung G-BA-Entscheidung: Arzneimittelrichtlinie, Therapiehinweise Verordnungsausschluss oder -einschränkung, Festbetrag</p>	➡	IQWiG G-BA
5	<p>Regionale Vereinbarungen Zugang der Patienten zu Arzneimitteln wird durch Arzneimittelbudgets, Richtgrößen, Leitsubstanzen, Me-too-Listen, Generika-, und Import-Quoten eingeschränkt</p>	➡	Krankenkassen KVen
6	<p>Neue Vertragslandschaft Ablösung von Kollektivverträgen durch Einzelverträge im Rahmen der hausarztzentrierten, der fachärztlichen und der integrierten Versorgung, Rabattverträge, Risk-Share-Modelle etc.</p>	➡	Krankenkassen

Abbildung 1 Marktzugangshürden für Innovationen im System der GKV (eigene Darstellung)

Ansatzpunkte Wirkungsebene	Preis bzw. Kosten	Kosten und Qualität	primär Wirksamkeit & therapeutische Qualität
Makroebene: Gesamter GKV- Arzneimittelmarkt, alle Kassen bzw. Leistungserbringer	- Arzneimittelvereinbarungen - Importförderung - Preissenkungen und temporärer Preisstopp - Festlegung von Preisspannen für Apotheken und Großhandel - Zwangsrabattierung - Verbot von Naturalrabatten	- Zielvereinbarungen	
Mesoebene: Gruppe von Ärzten, Patienten und Kassenarteneinzelne Indikationsgebiete, Arzneimittelgruppen	- Arztgruppenspezifische Richtgrößen - Festbeträge - Zuzahlungsbefreiungsgrenze - Aut-idem-Regelung - Verpflichtende Abgabe bei Rabattvertrag - Bonusregelung für Ärzte	- Negativliste	- Arzneimittelrichtlinien - Einschränkung der Verordnungsfähigkeit auf einen Teil der Patienten oder Indikationsgebiete
Mikroebene: Einzelne Produkte, Patienten, Ärzte, Hersteller	- Erstattungshöchstbetrag - Preisvergleichsliste - Bonuszahlungen an Ärzte - Malus-Regelung für Ärzte - Wirtschaftlichkeitsprüfung	- Kosten-Nutzen-Bewertung - Zweitmeinung	

Abbildung 2 Ansatzpunkte und Wirkungsebene der Regulierungsinstrumente des GKV-Arzneimittelmarktes (mod. nach Cassel et al., 2006)

Der Therapiehinweis, der eigentlich vom Arzt zu beachten ist (G-BA, 2009a), hatte allerdings keinen nennenswerten Einfluss auf den Markt, da eine entsprechende Sanktionierung über die Arzneimittelvereinbarungen erst mit zeitlicher Verzögerung durch die Rechtssprechung und Gesetzgebung geklärt wurde (Dierks, 2006b). Mit dem GMG wurde im Jahr 2004 klar gestellt, dass die Einhaltung von Therapiehinweisen über die gesetzlich bestehenden Auffälligkeitsprüfungen zu erfassen sind (§106 Abs. 5b SGB V). Mit dem Arzneimittel-Versorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG) wurde im Jahr 2007 präzisiert, dass Therapiehinweise zu beachten sind (§84 Abs. 7a SGB V). Mit der Nutzenbewertung im Jahr 2005 und dem folgenden Beschluss des G-BA zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der kurzwirksamen Insulinanaloga wurde der Therapiehinweis wieder außer Kraft gesetzt (IQWiG, 2005; G-BA, 2006a), jedoch sind hierdurch neue Aspekte relevant geworden:

- Wie soll mit dem grundsätzlichen Konflikt zwischen Sozialrecht sowie dem Arzneimittelrecht umgegangen werden? Während im ersten Fall Surrogate für eine Bewertung der „efficacy“ in der Regel ausreichen, werden im Rahmen einer Bewertung der „effectiveness“ andere Endpunkte gefordert (Pfannkuche et al., 2008a).

- Wie soll mit Arzneimitteln verfahren werden, die sich bereits seit einiger Zeit auf dem Markt befinden, zu denen aber die Datenlage hinsichtlich eines Mehrnutzens gegenüber einem Standard qualitativ weniger gut und/oder weniger belastbar ist? *Bei Alttherapien wird sich das Problem ergeben, dass sich für diese kein ausreichender oder sogar überhaupt kein Nutzen evidenzbasiert belegen lässt, da ein solcher Nachweis bei Zulassung bzw. Markteintritt nicht notwendig war. Zu prüfen ist, ob solch eine Evidenzlage mit neueren Studienergebnissen vergleichbar ist* (Wahler, 2009).
- Wie soll mit dem Faktor Unsicherheit im Falle von fehlenden Daten, einer nicht eindeutigen oder widersprüchlichen Datenlage, vor dem Hintergrund der Erkrankung, der weiteren therapeutischen Optionen, rechtlicher, sozialpolitischer und gesellschaftlicher Überlegungen sowie der Verantwortung für die Finanzierbarkeit des Gesamtsystems GKV umgegangen werden? *Letztendlich geht es, in Anlehnung an die Strafprozessordnung, um die Frage „in dubio pro patiente oder Finanzierbarkeit des Gesamtsystems“* (Bertelsmann et al., 2007; G-BA, 2006e; 2009b; Letzel et al., 2006; Pfannkuche & Glaeske, 2008).
- Wie können Unsicherheiten oder Probleme bei der Umsetzung von Entscheidungen zur Verordnungs- und Erstattungs-fähigkeit von Arzneimitteln durch den G-BA für Ärzte, Apotheker, Patienten, Krankenkassen und Hersteller zukünftig minimiert werden? *Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüsse eines Arzneimittels aus dem System der GKV müssen in die Versorgungsrealität umgesetzt werden und sind für alle Marktbeteiligten bzw. Betroffenen mit verschiedenen Effekten verbunden. Wird die Verordnungsfähigkeit beispielsweise über den Preis eingeschränkt und kann durch eine Preissenkung oder durch den Abschluss von Rabattverträgen ausgeglichen werden, sollte in Beschlüssen des G-BA eine Übergangsfrist genannt werden, damit sich die Betroffenen ausreichend und angemessen auf die neue Situation einstellen können* (Pfannkuche & Schick Tanz, 2007).

- Wie soll gesellschaftlich mit der Herausforderung umgegangen werden, dass nach einer (Kosten-) Nutzen-Bewertung Arzneimittel in ihrer Verordnungs- und Erstattungs-fähigkeit eingeschränkt werden können, die zugelassen und von den Patienten bereits einige Zeit lang eingenommen worden sind, ohne hierbei das grundsätzliche Vertrauen in Arzneimittel oder die Zulassungsbehörden negativ zu beeinflussen? *Werden Arzneimittel in ihrer Verordnungsfähigkeit eingeschränkt oder ausgeschlossen, nachdem sie bereits einige Zeit in den Markt eingeführt worden sind, führt dies zu der Situation, dass Therapieumstellungen vonnöten sind, die zum einen primär monetär bedingt sind und in deren Rahmen Fragen des Haftungsrechts relevant werden und zum anderen auch die generelle Adherence und Compliance des Patienten beeinflussen können.*

Insgesamt zeichnen sich im bisherigen System einer fakultativen „vierten Hürde“ verschiedene problematische Bereiche ab, die zum einen die nationale Methodik betreffen und zum anderen struktureller Natur sind (siehe hierzu u.a. AWMF, 2009; Krauth et al., 2008; Wahler, 2009).

Konkretisiert werden soll diese Ausführung an folgender Überlegung:

- Der Nachweis von Auswirkungen auf „harte“ Endpunkte wäre im Feld der Diabetologie mit Studien über einen Zeitraum von ca. fünf bis acht Jahren für mikrovaskuläre bzw. 10-20 Jahren für makrovaskuläre Endpunkte verbunden (UKPDS, 1998a; 1998b; Holman et al., 2008).
- Innerhalb des Life-Cycle-Managements eines neuen Antidiabetikums würden entsprechende Ergebnisse erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium zur Verfügung stehen, wenn entsprechende Studien erst nach erfolgter Zulassung begonnen werden, was unter den heutigen Marktbedingungen wahrscheinlich ist, da entsprechend aufwendig durchzuführende und teure Studien wohl erst zu einem Zeitpunkt begonnen werden, solange sie keine Voraussetzung für die Zulassung oder die Verordnungsfähigkeit darstellen, zu dem abgeschätzt werden kann, wie das Zulassungsverfahren potentiell enden kann.

- In der europäischen Union sind neue Arzneimittel und deren Wirkstoffe durch verschiedene Regelungen für eine klar definierte Zeit vor generischem Wettbewerb geschützt. Zu nennen sind hier der Unterlagenschutz, die Stoffschutzpatente sowie sogenannte Ergänzende Schutzzertifikate. Die Laufzeit von Patenten beträgt 20 Jahre ab Patentanmeldung zuzüglich bis zu fünf Jahren Zertifikatsschutz, ist jedoch auf maximal 15 Jahre ab der ersten Zulassung eines Arzneimittels beschränkt (siehe u.a. Richtlinie 2001/83/EG: Unterlagenschutz; Verordnung (EWG) Nr. 1768/92: Ergänzendes Schutzzertifikat).

Es zeigt sich alleine anhand dieser drei Kriterien, dass unter den aktuellen Marktbedingungen eine (Kosten-) Nutzen-Bewertung von antidiabetisch wirkenden Arzneimitteln anhand von klinischen Studien mit „harten“ Endpunkten nur schwer und mit einem hohen logistischen und finanziellen Aufwand durchzuführen sind (Abbildung 3), wenn sie denn überhaupt durchgeführt werden können.

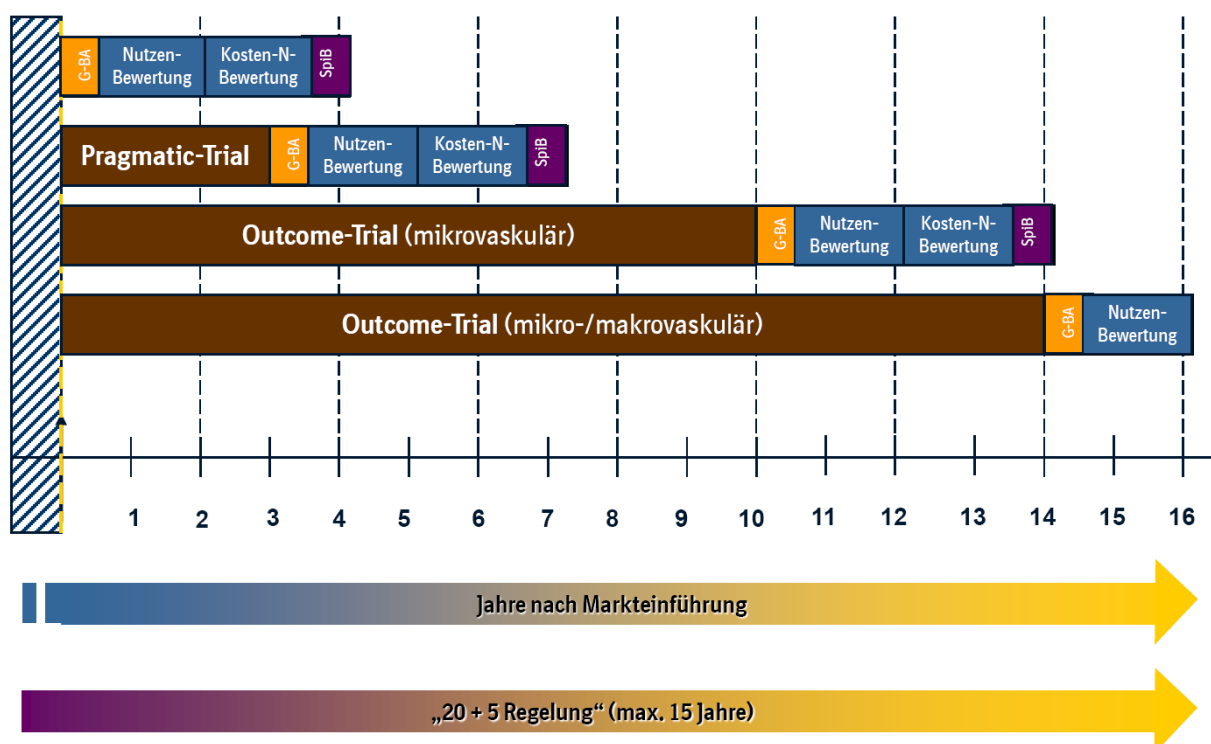


Abbildung 3 Verschiedene Market-Access Szenarien einer vierten Hürde vor dem Hintergrund der relevanten Studiendauer sowie dem Life-Cycle Management (eigene Darstellung)

Bei fakultativen Marktzugangsverfahren ist zudem zu bedenken, dass unklar bleibt, nach welchen Kriterien eine Auswahl bzw. Prioritätensetzung erfolgt. Zusätzlich kann die Situation eintreten, dass nachträglich Studien aufgesetzt werden müssen, so dass für den Hersteller die Planungssicherheit nicht unbedingt erhöht wird und es für die Leistungserbringer und Patienten passieren kann, dass getroffene Entscheidungen zur Verordnungsfähigkeit wieder revidiert werden müssen. Auf der anderen Seite werden Arzneimittel in den Markt eingeführt und in der Breite eingesetzt, zu deren Langzeitnutzen in der Regel nur wenig bekannt ist, aber auch nicht bekannt sein kann, wenn es nicht eingesetzt wird.

Wird alternativ auf eine obligatorische 4. Hürde gesetzt, wird eine potentielle Wettbewerbsverzerrung vermieden, da die Kriterien und Anforderungen für alle neuen Präparate gleich wären. Die Planungssicherheit würde steigen. Die Frage, wie mit Altpräparaten umgegangen wird, die als Vergleichssubstanzen im Rahmen einer (Kosten-) Nutzen-Bewertung ebenfalls betrachtet werden (IQWiG, 2008a; 2009), bliebe nach wie vor offen. Neben der Frage nach einer fakultativen vs. einer obligaten 4. Hürde muss auch der Zeitpunkt einer Bewertung beachtet werden, da dieser ebenfalls einen großen Einfluss auf (Kosten-) Nutzen-Bewertungen ausübt. Findet eine Bewertung drei bis fünf Jahre nach der Markteinführung statt, können weitere Studien vorliegen, die den Nutzen eines Arzneimittels umfassender beschreiben. Es kann allerdings auch die Situation eintreten, dass bereits genutzte Arzneimittel wieder aus der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen werden müssen. Wird statt einer ex-post- eine ex-ante-Bewertung unmittelbar mit Marktzugang (oder als Voraussetzung für diesen) durchgeführt, kann diese Herausforderung weitgehend vermieden werden. Es muss allerdings bedacht werden, dass zu diesem Zeitpunkt in der Regel nur Daten aus Zulassungsstudien vorliegen, die den Kriterien und Anforderungen einer (Kosten-) Nutzen-Bewertung (bislang) nicht umfassend gerecht werden und den therapeutischen Nutzen in der Routineversorgung in der Regel nicht abbilden. An dieser Stelle könnte die Option des „conditional reimbursement“ greifen, einer Möglichkeit einer zeitlich limitierten Zulassung für die GKV, mit der Auflage, in weiteren Studien der Versorgungsforschung den Nutzen unter Routinebedingungen zu verifizieren. Unter dem Strich würde durch solch ein Vorgehen der schnelle Markteintritt von Innovationen nicht verzögert,

gleichzeitig aber der Unsicherheit derart begegnet, dass der Einsatz des neuen Arzneimittels zunächst nur bei einem definierten Patientenkollektiv erfolgt bzw. mit Cost- oder Risk-Sharing-Elementen ergänzt wird und gleichzeitig weitere Evidenz generiert werden kann. Sowohl das Cost-Sharing (vergleichbar mit einer Kappungsgrenze bis zu der die GKV für eine Leistung einen bestimmten Betrag zahlt) wie auch das Risk-Sharing (pay for performance, pay for cure, outcome guaranteed, etc.) sollen aus Sicht der GKV das finanzielle Risiko minimieren, welches mit einem verfrühten Einsatz einer neuen Technologie verbunden ist (SVR, 2005).

Alternativ wäre auch die Preisbildung in bilateralen Verhandlungen zwischen Krankenkassen und Herstellern, jeweils mit oder ohne kassenindividueller Positivliste, vorstellbar. In beiden Konstellationen könnten zudem Bestimmungen zum Volumen integriert werden, so dass das finanzielle Risiko für die Krankenkassen weiter minimiert wird und die Planungssicherheit für die Hersteller zunimmt (Cassel et al., 2006). Es sei jedoch angemerkt, dass im Rahmen von kassenindividuellen Positivlisten von entscheidender Bedeutung ist, nach welchen Kriterien Vergleichsgruppen gebildet und Ausnahmen zugelassen werden und dass die ehemals vorhandene Transparenz im Arzneimittelmarkt nicht zu- sondern eher weiter abnehmen wird. Soll über neue Rahmenbedingungen für den Marktzugang von Arzneimitteln diskutiert werden, sollte bzw. muss ferner berücksichtigt werden, dass eine umfassende und kritische Analyse der aktuellen Instrumente unabdingbar ist, wenn das Gesamtsystem noch steuerbar bleiben soll.

Im konkreten Fall der kurzwirksamen Insulinanaloga hat der G-BA aufgrund einer unzureichenden Datenlage die Verordnungsfähigkeit über den Preis eingeschränkt. Die vorliegende Arbeit konnte die nicht ausreichende Evidenzbasis für einen Zusatznutzen der Analoga erneut bestätigen, so dass eine weitergehende ökonomische Betrachtung, im Sinne des deutschen Verfahrens, nicht notwendig bzw. auf eine Kostenminimierungsanalyse beschränkt werden kann. Da sich die Ressourcenverbräuche zwischen inzidenten Nutzern eines kurzwirksamen Analog- oder Humaninsulins nicht wesentlich unterscheiden, kann, wie es der G-BA gemacht hat, auch der für die Krankenkassen maßgebliche Preis für die Bewertung der Kostenseite herangezogen werden.

Die kurzwirksamen Insulinanaloga sind nur ein Beispiel für Arzneistoffe (-klassen), bei denen Fragen zur Kosten-Nutzen-Relation aufgrund hoher Tagestherapiekosten und eines gleichzeitig beschränkten Budgets der GKV relevant sind. Die Zukunft unseres Gesundheitssystems wird mit davon abhängen, wie das Verfahren der Kosten-Nutzen-Bewertung konkret in Deutschland umgesetzt wird, wie mit der Tatsache einer begrenzten Datenlage umgegangen wird und wie die vorhandenen Daten am besten genutzt werden können.

Literaturverzeichnis

- [01] 4. RSA-ÄndV (2005): Vierte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung vom 27. Juni 2002. BGBl I S. 2286 ff.
- [02] ACCORD – The Action to control cardiovascular risk in Diabetes Study Group (2008): Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med*; 358 (24): 2545-2559
- [03] ADA - American Diabetes Association (1998): Report of the Committee of Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 21 (Suppl. 1): 5-19
- [04] ADA - American Diabetes Association (2008): Standards of medical care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care*; 31 (Suppl. 1): 12-54
- [05] Adler G (2006): Grenzen der Ärztlichen Behandlungsfreiheit oder Stärkung der ärztlichen Behandlungsverantwortung. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 100 (7): 547-550
- [06] ADVANCE – The Action in diabetes and vascular disease; Preterax and Diamicon-MR controlled evaluation Collaborative Group (2008): Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*; 358 (24): 2560-2572
- [07] ÄZQ - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (1998): Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. *Dtsch Ärztebl*; 95 (41): A2576-2579
- [08] ÄZQ - Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2000): Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. *Dtsch Ärztebl*; 97 (17): A1170-1172
- [09] AGENS - Arbeitsgruppe „Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) und der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) (2008): GPS - Gute Praxis Sekundärdatenanalyse: Revision nach grundlegender Überarbeitung. www.dgepi.de/pdf/infoboard/stellungnahme/gps-version2-final.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [10] AGREE Collaboration (2001): Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [11] AGREE Collaboration (2003): Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*; 12 (1): 18-23
- [12] AHCPR - Agency for Healthcare Policy and Research (1992). U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication, 92-0032: 100-107, Rockville
- [13] AHCPR - Agency for Healthcare Policy and Research (1995): Using clinical Practice guidelines to evaluate quality of care. Volume I: Issues. Volume II: Methods. U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication, 95-0045 and 95-0046, Rockville
- [14] Ahrens W, Hagemeyer C, Mühlbauer B, Pigeot I, Püntmann I, Reineke A, et al. (2007): Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 16 (12): 1298-1307
- [15] AkdÄ - Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2002): Therapieempfehlung Diabetes mellitus. 1. Auflage. AkdÄ: Köln
- [16] AkdÄ - Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2009): Therapieempfehlung Diabetes mellitus. 2. Auflage. AkdÄ: Köln

-
- [17] Altenhofen L, Blaschy S, Hagen B, Haß W, Kretschmann J (2008): Qualitätssicherungsbericht Disease Management Programme in Nordrhein. www.kvno.de/importiert/qualbe_dmp06.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [18] Altman DG, Bland JM (1995): Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*; 311 (7003): 485
- [19] Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, Sengul A, Ucak S, Ersoy O, et al. (2003): Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes Obes Metab*; 5 (6): 371-378
- [20] Amhof R (2005): Praxisgebühr zeigt unerwünschte Nebenwirkungen. www.bertelsmannstiftung.de/cps/rde/xchg/SID-0A000F0A-C443300B/bst/hs.xsl/nachrichten_3814.htm (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [21] Ammon HPT (2001): Wirkungen des Insulins. *Pharmazie in unserer Zeit*; 30 (1): 21-26
- [22] Andersohn F, Garbe E (2008): Pharmakoepidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 51 (10): 1135-1144
- [23] Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, et al (1997a): Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med*; 157 (11): 1249-1255
- [24] Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R (1997b): Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther*; 19 (1): 62-72
- [25] Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. (1997c): Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*; 46 (2): 265-270
- [26] Antes G (2004): Die Evidenz-Basis von klinischen Leitlinien, Health Technology Assessments und Patienteninformation als Grundlage für Entscheidungen in der Medizin. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 98 (3): 180-18
- [27] Antes G (2006): Wann ist wie viel Evidenz bei fatalen Erkrankungen notwendig? *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 100 (7): 551-555
- [28] Antes G (2007): Die Ergebnisse klinischer Studien müssen publiziert werden – ohne Einschränkung. *Dtsch Med Wochenschr*; 132 (44): 2311-2312
- [29] Antes G, Bassler D, Forster J (2003) (Hrsg.) (2003): Evidenz-basierte Medizin. *Praxis-Handbuch für Verständnis und Anwendung der EbM*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart – New York
- [30] Antes G, Jöckel KH, Kohlmann T, Raspe H, Wasem J (2007): Kommentierende Synopse der Fachpositionen zur Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel - Erstellt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit -. www.bmg.bund.de (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [31] a-t - arznei-telegramm (1996). Kunstinsulin lispro (Humalog®). *Arznei-telegramm*; 27 (6): 57-58
- [32] a-t - arznei-telegramm (1999). Kunstinsulin Aspart (NovoRapid®). *Arznei-telegramm*; 30 (11): 115-116
- [33] a-t - arznei-telegramm (2000): Nutzen und Risiken von Leitlinien. ...derzeit 1.000 Leitlinien zuviel? *Arznei-telegramm*; 31 (11): 89-90
- [34] a-t - arznei-telegramm (2005). Kunstinsulin Glulisin (Apidra®). *Arznei-telegramm*; 36 (1): 3
- [35] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. for the GRADE Working Group (2004): Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*; 328 (7454): 1490
-

-
- [36] AWMF / ÄZQ - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2001): Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Z. Ärztl Fortbild Qualitätssich; 95 (Suppl.1): 1-84
- [37] AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2004): Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen. („Leitlinien für Leitlinien“, Stand Dez. 2004). www.awmf-leitlinien.de/ll_metho.htm (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [38] AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2009): Stellungnahme der AWMF zum Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung – Version 2.0 des IQWiG
- [39] BÄK / KBV - Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (1997): Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Dtsch Ärztebl; 94 (33): A2154-2155
- [40] BÄK / KBV - Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (1999): Das Leitlinien-Clearingsverfahren. Dtsch Ärztebl; 96 (57): A2105-2106
- [41] BÄK – Bundesärztekammer (2006): (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte - MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages 1997 in Eisenach zuletzt geändert durch den Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer am 24.11.2006. www.bundesaerztekammer.de/downloads/MBOStand20061124.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [42] BÄK – Bundesärztekammer (2007): Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dtsch Ärztebl; 104 (11): 531-535
- [43] BÄK – Bundesärztekammer (2008a): Gesundheitspolitische Leitsätze der Ärzteschaft. Ulmer Papier. Beschluss des 111. Deutschen Ärztetages 2008. www.bundesaerztekammer.de/downloads/Ulmer_Papier_DaET_2008-1.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [44] BÄK – Bundesärztekammer (2008b): Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch. Ärztebl.; 105 (7): 341-355
- [45] Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (1922): Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. CMAJ; 145 (10): 1281-1286
- [46] Bassler D, Antes G, Egger M (2000): Non English reports of medical research. JAMA; 284 (23): 2996-2997
- [47] Bastyr EJ 3rd, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A (2000a): Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. Diabetes Care; 23 (9): 1236-1241
- [48] Bastyr EJ 3rd, Huang Y, Brunelle RL, Vignati L, Cox DJ, Kotsanos JG (2000b): Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy: experience with insulin lispro. Diabetes Obes Metab; 2 (1): 39-46
- [49] Baumann M (2001): Metaanalysen klinischer Studien: Stein der Weisen oder des Anstoßes? Coloproctology; 23 (1): 60-65
- [50] BDI – Berufsverband Deutscher Internisten (2007): Verordnung von Kurzwirksamen Insulinanaloga in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern. Der Diabetologe; 3 (1): 61-64
-

-
- [51] Beckles GL, Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH, Aubert RE, Williamson DF (1998): Population based assesment of the level of care among adults with Diabetes in the U.S.. *Diabetes Care*; 21 (9): 1432-1438
- [52] Bekkering GE, Kleijnen J (2008): Verfahrensweisen und Methoden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr*; 133 (Suppl 7): 225-246
- [53] Berger M, Heinemann L (1997): Are prently available insulin analogues clinical beneficial? *Diabetologia*; 40 (Suppl 2): S91-96
- [54] Bertelsmann H, Roters D, Bronner D (2007): Vom Nutzen der Nutzenbewertung: Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin und des Health Technology Assessments als Entscheidungsgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Z Ärztl Fortbild Qualitatssich*; 101 (7): 455-462
- [55] Bethel MA, Feinglos MN (2002): Insulin analogues: new therapies for type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*; 2 (5): 403-408
- [56] Bierwirth RA, Funke K, Grüneberg M, Huptas M, Kron P, Leinhos B, et al. (2003): Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der Diabetologischen Schwerpunktpraxis. AkPro MedicoMarketing GmbH: Rothenburg/F.
- [57] Bierwirth R, Schlecht K (2007): Einseitige Evidenzselektion bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Der Diabetologe*; 3 (2): 79-83
- [58] Bild (2006): Schlechte Nachrichten für 6,3 Millionen Diabetiker – Moderne Medikamente für Diabetiker gestrichen! *Bild-Zeitung* vom 15.02.2006. www.bild.de (letzter Zugriff: 02.03.2006)
- [59] Bitzer EM, Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW (2005-2007): GEK-Report akut-stationäre-Versorgung. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [60] BKK BV – Bundesverband der Betriebskrankenkassen (2008): Technische Anlage 3 zur Vereinbarung zur Datenübermittlung nach §300 SGB V. Version 021, Stand: 08.11.2007; verfügbar unter: www.bkk.de/bkk/powerslave,id,377,nodeid,.html (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [61] BMG - Bundesministerium für Gesundheit (2001): Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleiches in der gesetzlichen Krankenversicherung vom 10. Dezember 2001. BGBl I S. 3465-3471
- [62] BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2006a): Schreiben des Bundesministerium für Gesundheit an den Gemeinsamen Bundesausschuss über die Ergebnisse der Prüfung (gem. §94 Abs. 1 SGB V) der Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. §91 Abs. 5 SGB V vom 18. Juli 2006
- [63] BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2006b): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie / AMR vom 18. Juli 2006 / 19. September 2006. BAnz. Nr. 184: 6527
- [64] BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2006c): Verordnungsfähigkeit kurzwirksamer Insulinanaloge zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 . Schreiben vom 19.10.2006
- [65] BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2007): Statistiken zur Gesetzlichen Krankenversicherung. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort, Kassenart 2007. Mitgliederstatistik KM6
- [66] BMG – Bundesministerium für Gesundheit (2008): „Wettbewerb im Gesundheitswesen“ oder „Rabattverträge“ aus „Themen von A-Z“. www.bmb.bund.de (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [67] Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A (2002): Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.*; 19 (5): 393-399. Erratum in: *Diabet Med*; 19 (9): 797
-

-
- [68] Böhler S, Lehnert H, Pittrow D, Pieper L, Klotsche J, Wittchen HU (2006): Versorgungsqualität des Typ-2-Diabetes – erste Ergebnisse aus der DETECT-Studie. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*; 15 (Suppl. 1): 11-13
- [69] Bollheimer LC, Girlich C, Woenckhaus U, Büttner R (2007): Diabetes mellitus Typ 2. Medikamentöse Therapie. *Arzneimitteltherapie*; 25 (5): 175-186
- [70] Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA (1999): Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*; 42 (10): 1151-1167
- [71] Bonora E, Muggeo M (2001): Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*; 44 (12): 2107-2114
- [72] Bott U, Mühlhauser I, Overmann H, Berger M (1998): Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*; 21 (5): 757-769
- [73] Bottermann P (2006): Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes. In: Schatz H: *Diabetologie kompakt*. Georg-Thieme Verlag: Stuttgart – New York: 166-172
- [74] BPI – Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (2006): Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) zum Anhörungsverfahren nach §92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) zur Umsetzung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gem. § 35b Abs. 2 SGB V
- [75] Bradley C, Lewis KS (1990): Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med*; 7 (5): 445-451
- [76] Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W, Krause, Sharma AM (2004): Recognition and management of overweight and obesity in primary care in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 28 (10): 1299-1308
- [77] Brange J, Ribel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. (1988): Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature*; 333 (6174): 679-682
- [78] Braun B (2001): Die medizinische Versorgung des Diabetes mellitus Typ-2 – unter-, über- oder fehlversorgt? *Asgard-Verlag: St. Augustin*
- [79] Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T (2004): A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27 (5): 1023-1027
- [80] Bretzel RG, Schatz H (2006): Die neueren Antidiabetika in der Therapie des Typ-1 und Typ-2-Diabetes mellitus. In Schatz H (Hrsg): *Diabetologie kompakt*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart – New-York: 173-191
- [81] Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T (2008): Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet*; 371 (9618): 1073-1084. Erratum in: *Lancet*; 372 (9640): 718
- [82] Brown BG, Taylor AJ (2008): Does ENHANCE Diminish confidence in lowering LDL or in Ezetimibe? *N Eng J Med*; 358 (14): 1504-1507
- [83] Brownlee M, Vlassara H, Cerami A (1986). Nonenzymatic glycosilation and the pathogenesis of diabetic complications. *Clin Chem.*; 32 (10 Suppl): B37-41
- [84] Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA (1998): Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*; 21 (10): 1726-1731
-

-
- [85] Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA for the Evidence-Based Medicine Working Group (1999): User's Guides to the medical literature. XIX. Applying clinical trial results A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA*; 282 (8): 771-780
- [86] Bunn HF, Haney DH, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM (1976). The Biosynthesis of human Haemoglobin A_{1c}. *J Clin Invest*; 57: 1652-1659
- [87] Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, Van der Bij AK, Grol R, Feder G, for the AGREE Collaboration (2002): Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care*; 25 (11): 1933-1939
- [88] Buse JB (2003): Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? Connecting the two sides of the debate. *Diabetes Care*; 26 (9): 2700-2711
- [89] BVerfG – Bundesverfassungsgericht (2005): BVerfG, 1 BvR 347/98 vom 6.12.2005, Absatz-Nr. (1 - 69) . www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [90] Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud Pa et al. (1999): Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*; 282 (15): 1458–1465
- [91] Campbell RK, Campbell LK, White JR (1996): Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*; 30 (11): 1263-1271
- [92] Cassel D, Wille E, Häussler B, Schröder H, Nink K, Lankers C (2006): Gutachten für das Bundesministerium für Gesundheit – Steuerung der Arzneimittelausgaben und Stärkung des Forschungsstandortes für die pharmazeutische Industrie. <http://www.bmg.bund.de> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [93] CDC – Centers for Disease Control and Prevention (2007): Epi Info. Epidemiologic tool. Version 3.4.3; Atlanta, GA
- [94] CEBM – Centre for Evidence based Medicine, Oxford (UK) (2009): Focusing Clinical Questions. www.cebm.net/index.aspx?o=1036 (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [95] Cefalu WT (2004): Concept, Strategies, and Feasibility of Noninvasive Insulin Delivery. *Diabetes Care*; 27 (1): 239-246
- [96] Cefalu WT (2008): Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Eng J Med*; 358 (24): 2633-2635
- [97] Ceriello A (2005): Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*; 54 (1): 1-7
- [98] Chan WB, Chow CC, Yeung VT, Chan JC, So WY, Cockram CS (2004): Effect of insulin lispro on glycaemic control in Chinese diabetic patients receiving twice-daily regimens of insulin. *Chin Med J (Engl)*; 117 (9): 1404-1407
- [99] Charbonnel B, Dormandy J, Erdman E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group (2004): The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*; 27 (7): 1647-1653
- [100] Charlton BG (1996): The uses and abuses of meta-analysis. *Fam Pract*; 13 (4): 397-401
- [101] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group (2002): Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*; 359 (9323): 2072-2077
-

-
- [102] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group (2003): Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*; 290 (4): 486-494
- [103] Cluzeau FA, Littlejohns P, Grimshaw JM, Feder G, Moran SE (1999): Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care*; 11 (1): 21-28
- [104] Cook DJ, Sackett DL, Spitzer W (1995): Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized controlled trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol*; 48(1): 167-171
- [105] Cook DJ, Mulrow C, Haynes RB (1997a): Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decision. *Ann Intern Med*; 126 (5): 376-380
- [106] Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR (1997b): The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med*; 127 (3): 210-216
- [107] Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K (2004): Insulin Glulisine provides improved glycaemic control in Patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27 (10): 2363-2368
- [108] Danne T, Heinze E (2006): Die Besonderheiten des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. In: Schatz H (Hrsg.): *Diabetologie kompakt*. Georg-Thieme Verlag: Stuttgart, New-York: Georg: 63-71
- [109] Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M (1997): Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther*; 19 (4): 656-674
- [110] DCCT - Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1988): Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care*; 11 (9): 725-732
- [111] DCCT - Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993): The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med*; 329 (14): 977-986
- [112] DCCT/EDIC - Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005): Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med*; 353 (25): 2643-2653
- [113] DDB – Deutscher Diabetiker Bund (2006a): Schreiben an Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt vom 10.09.2006: Das Maß an Patienten- und Arzt-Verunsicherung ist voll! www.diabetikerbund.de/download/brief_u_schmidt.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [114] DDB – Deutscher Diabetiker Bund (2006b): Stellungnahme des Deutschen Diabetikerbundes zur Anhörung zum Thema „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Typ 2 Diabetes“ vom 31.03.2006. www.diabetikerbund.de/download/g_ba_stellungnahme_310306.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [115] DDB – Deutscher Diabetiker Bund (2006c): Resolution – gegen die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulin-Analoga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2. Schreiben an Bundeskanzlerin Dr. Angela Merkel vom 01.08.2006. www.diabetikerbund.de/download/brief_merkel_ddu_resolution.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [116] DDB – Deutscher Diabetiker Bund (2007): Schreiben an Prof. Dr. Peter Sawicki (Leiter des IQWiG) bezüglich der Sicherung der Berücksichtigung von Therapiezufriedenheit / Lebensqualität vom 22.02.2007
- [117] DDU - Deutsche Diabetes Union (2007): *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2007*. Kirchheim-Verlag : Mainz
-

-
- [118] DDU - Deutsche Diabetes Union (2008): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008. Kirchheim-Verlag : Mainz
- [119] DDU - Deutsche Diabetes Union (2009): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009. Kirchheim-Verlag : Mainz
- [120] Deitermann B, Kemper C, Hoffmann F, Glaeske G (2006): GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2006. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [121] Deitermann B, Kemper C, Glaeske G (2007): GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2007. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [122] Dettling HU (2008a): Materiell-rechtliche Vorgaben für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. Teil 1. Pharm Ind; 70 (8): 967-972
- [123] Dettling HU (2008b): Materiell-rechtliche Vorgaben für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. Teil 2. Pharm Ind; 70 (9): 1082-1088
- [124] Dierks C (2006a): Aussage auf einer Veranstaltung des Kirchheim Verlages. Bericht in Diabetes Forum 09 / 2006: 24
- [125] Dierks C (2006b): IQWiG-Kritik – juristische Anmerkungen. Gesundh ökon Qual manag; 11 (6): 374-378
- [126] Dierks C (2008): Inkonsistente Regelungen des SGB V zum Arzneimittelmarkt. Analyse im Auftrag des VFA. 09.10.2008. www.vfa.de/de/presse/studienliste.html/dierks-gutachten.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [127] Dilg P (2001): Zur Frühgeschichte der industriellen Insulin-Herstellung in Deutschland. Pharmazie in unserer Zeit; 30 (1): 10-15
- [128] DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2007): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2007. WiDO: Bonn
- [129] DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2008): ICD-10-GM. Version 2008. Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision – German Modification. Herausgegeben vom DIMDI im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD-10 des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). Stand: 05.Oktober 2007, Köln
- [130] Dingermann T (1999): Gentechnik Biotechnik. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart: 326-337
- [131] Dingermann T, Hänsel R, Zündorf I (2002): Pharmazeutische Biologie. Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York: 169-195
- [132] Ditzel P (2006): Was ist ein Zusatznutzen? Apotheker Zeitung; 22 (9): 1
- [133] Dluhy RG, McMahon GT (2008): Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Eng J Med; 358 (24): 2630-2633
- [134] Dollfuß H (2005): Google Scholar. Kleiner Fisch oder zukünftiger Hecht im medizinischen Literaturteich? Medizin-Bibliothek-Information; 5 (3): 34-37
- [135] Donald A, Gray M (Hrsg.) (2008): Journal for Evidence based Healthcare & Public Health. www.harcourt-international.com/journals/ebhc/default.cfm (letzter Zugriff: 05.02.2008)
- [136] Donner-Banzhoff N, Schrappe M, Lelgemann M (2007): Studien zur Versorgungsforschung. Eine Hilfe zur kritischen Rezeption. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich; 101 (7): 463-471
-

-
- [137] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. And on behalf of the PROactive investigators (2005): Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*; 366 (9493): 1279-1289
- [138] Drucker DJ, Nauck MA (2006): The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*; 368 (9548): 1696-1705
- [139] Düsing R (2006): „Weiche“ und „Harte“ Endpunkte am Beispiel der Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr*; 131 (19 Suppl 1): 21-26
- [140] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. (1991): Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The cardiac Arrhythmia suppression trial (CAST). *N Eng J Med*; 324 (12): 781-788
- [141] Eddy DM (2005): Evidence-based medicine: a unified approach. *Health Aff (Millwood)*; 24 (1): 9-17
- [142] Egger M, Smith GD (1997): Meta-analysis: Potentials and promise. *BMJ*; 315 (7119): 1371-1374
- [143] Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997a): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*; 315 (7109): 629-634
- [144] Egger M, Smith GD, Phillips AN (1997b): Meta-analysis: Principles and procedures. *BMJ*; 315 (7121):1533-1537
- [145] Egger M, Smith GD (1998): Meta-analysis: Bias in location and selection of studies. *BMJ*; 316 (7124): 61-66
- [146] Egger M, Smith GD, Sterne JA (2001): Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med*; 1 (6): 478-484
- [147] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2002): Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on clinical Investigations of Medicinal Products in the treatment of Diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00.
www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [148] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2007): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials with flexible design and analysis plan. CHMP/EWP/2459/02.
www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/245902enadopted.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [149] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2008a): Humalog. European Public Assessment Report. Revision 12. Published: 14.04.2008.
<http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/humalog/humalog.htm> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [150] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2008b): NovoRapid. European Public Assessment Report. Revision 9. Published: 29.05.2008.
<http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/novorapid/novorapid.htm> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [151] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2008c): Apidra. European Public Assessment Report. Revision 9. Published: 19.05.2008.
<http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/apidra/apidra.htm> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [152] EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2008d): Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Concept paper on the need for revision of the Note for Guidance on clinical Investigations of Medicinal Products in the treatment of Diabetes mellitus. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/17634808en.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
-

-
- [153] Europarat (2001): Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices. Recommendation (2001)13 and explanatory memorandum. Strasburg, Europarat
- [154] European Diabetes Policy Group (1999): A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med*; 16 (9): 716-730 bzw. www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/t2dg1999.htm (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [155] Evans JG (1995): Evidence-based and evidence-biased medicine. *Age Ageing*; 24 (6): 461-463
- [156] FDA – U.S. Food and Drug Administration (2006): Critical Path Opportunity List. March 2006: 12-14. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_report.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [157] FDA – U.S. Food and Drug Administration (2007): Meeting on the FDA draft guidance on patient-reported outcomes. *Value Health*; 10 (Suppl 2): 59-137
- [158] FDA – U.S. Food and Drug Administration (2008): Guidance for Industry. Diabetes mellitus-Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat Type 2 Diabetes. www.fda.gov/cder/guidance/8576fnl.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [159] Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD (1997): Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 20 (19): 1539-1542
- [160] FI – Fachinformation Actrapid®; Stand: Dezember 2008
- [161] FI – Fachinformation Humalog®; Stand: Mai 2009
- [162] Fischer G (2006): Die Sicht von Arzt und Patient. *Dtsch Med Wochenschr*; 131 (Suppl 1): 8-11
- [163] Fleming TR, DeMets DL (1996): Surrogate Endpoints in Clinical Trials: Are we being misled? *Ann Intern Med*; 125 (7): 605-613
- [164] Forst T (2001): Schnell wirkende Insulinanaloga. *Pharmazie in unserer Zeit*; 30 (1): 118-123
- [165] Forst T, Pfützner A (2006): Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetikern ohne Zusatznutzen? *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*; 15 (6): 75-83
- [166] Foster JM, van der Molen T, Caeser M, Hannaford P (2008): The use of questionnaires for measuring patient-reported side effects of drugs: its importance and methodological challenges. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 17 (3): 278-296
- [167] Francke R (2006): Die regulatorischen Strukturen der Arzneimittelversorgung nach dem SGB V. *MedR*; 24 (12): 683-692
- [168] Francke R, Hart D (2008): Einführung in die rechtlichen Aspekte bei HTA's. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 102 (2): 63-68
- [169] Freedman JE, Hylek EM (2009): Clopidogrel, genetics, and drug responsiveness. *N Eng J Med*; 360 (4): 411-413
- [170] Fricke U, Günther J, Zawinell A (2008): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. WIdO: Bonn
- [171] Fries S, Hart D, Lelgemann M (2007): Vom Nutzen der Definition des Nutzenbegriffs. Vortrag im Rahmen der 8. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e. V.. Berlin, 22.-24.03.2007. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2007. Doc 07ebm041. www.e-gms.de/en/meetings/ebm2007/07ebm041.shtml (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [172] Fuchs S, Klauss V, Dieterle C, Wasem J, Aidelsburger P (2008): Behandlungskosten bei Myokardinfarkt, Schlaganfall und Diabetes mellitus Typ 2 unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. *PharmacoEconomics*; 6 (1): 3-18
-

-
- [173] Fuchs C, Nagel E, Raspe H (2009): Rationalisierung, Rationierung und Priorisierung – was ist gemeint? Dtsch Arztebl; 106 (12): A554-A557
- [174] Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O (1999): Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet; 353 (9153): 617-622
- [175] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003): Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med; 348 (5): 383-393
- [176] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O (2008): Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med; 358 (6): 580-591
- [177] Gallagher A, Home PD (2005): The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with Type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract; 67 (3): 196-203
- [178] Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. (2008): Patient-important outcomes in registered diabetes trials. JAMA; 299 (21): 2543-2549
- [179] Ganz PA, Gotay CC (2007): Use of patient-reported outcomes in phase III cancer treatment trials: lessons learned and future directions. J Clin Oncol; 25 (32): 5063-5069
- [180] Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. (1996): Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med; 13 (1): 47-52
- [181] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (1999): Arzneimittel-Richtlinie. Anlage 4: Therapiehinweise zu ausgewählten Wirkstoffen. Insulin-Analogen Lispro. BAnz. 1999, S. 7813. Aufgehoben durch den Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 19. September 2006. BAnz. 2006, S. 6527-6528
- [182] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2005): Beschlusstext zu Aufträgen des Gemeinsamen Bundesausschuss an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom 18.01.2005. www.g-ba.de/downloads/39-261-383/2005-01-18-Auftraege-IQWiG.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [183] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2006a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie / AMR vom 18. Juli 2006
- [184] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2006b): Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie vom 18. Juli 2006 / 19. September 2006
- [185] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2006c): Antwortschreiben: Verordnungsfähigkeit kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- [186] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2006d): Stellungnahme der Patientenvertreter im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur der Entscheidung über die Verordnungsfähigkeit von Insulinanaloga durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- [187] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2006e): Insulinanaloga auf Kosten der GKV trotz fraglichen Nutzens? G-BA stellt sich der Verantwortung für die Leistungsfähigkeit eines solidarisch finanzierten GKV-Systems. Pressemitteilung vom 15. März 2006
- [188] G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung („Arzneimittel-Richtlinien/AMR“) in der Fassung vom 31. August 1993; veröffentlicht im Banz 1993,
-

- Nr. 246: S. 11 155 - zuletzt geändert am 16. Oktober 2008; veröffentlicht im Banz 2008, Nr. 172: S. 4 073; in Kraft getreten am 16. Oktober 2008
- [189] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2009a): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie / AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009, veröffentlicht im BAnz 2009 Nr. 49a, zuletzt geändert am 19. März 2009, veröffentlicht im BAnz Nr.74: S. 1746, in Kraft getreten am 1. April 2009
- [190] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss (2009b): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. März 2009, veröffentlicht im BAnz 2009 Nr. 84a, in Kraft getreten am 01. April 2009
- [191] Gerhardus A, Perleth M (2008): Health Technology Assessment: Mehr als nur die Bewertung von Kosten und Nutzen? Z Arztl Fortbild Qualitatssich; 102 (2): 61-62
- [192] Gericke G, Grüßer M, Haupt E, Köbberling J, Richter B, Schone E et al. (2001): Leitlinien-Clearingbericht „Diabetes mellitus Typ 2“; www.leitlinien.de (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [193] Gerlach FM, Beyer M, Szecsenyi J, Fischer GC (1998): Leitlinien in Klinik und Praxis: Welche Anforderungen sollen moderne Leitlinien erfüllen? Welche Strategien zur Entwicklung, Verbreitung und Implementierung haben sich bewährt? Welchen Beitrag können Leitlinien zur Qualitätsförderung in der Medizin leisten? Dtsch Ärztebl; 95 (17): A1014-1021
- [194] Gerste B, Gutschmidt S (2006): Datenqualität von Diagnosedaten aus dem ambulanten Bereich. Kritische Anmerkungen am Beispiel Diabetes. Gesundheits- und Sozialpolitik; 60 (3-4): 29-43
- [195] Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, et al. (2004). In: Scherbaum WA, Kiess W. (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Aktualisierte 1. Auflage. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Deutsche Diabetes Gesellschaft
- [196] Giersiepen K, Pohlabeln H, Egidi G, Pigeot I (2007): Die ICD-Kodierqualität für Diagnosen in der ambulanten Versorgung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 50 (8): 1028-1038
- [197] Glaeske G (2008): Jegliches Augenmaß verloren: Lucentis oder die Gier der Konzerne. Die Ersatzkasse 10/2007: 391
- [198] Glaeske G, Janhsen K (2002): GEK-Arzneimittel-Report 2002. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [199] Glaeske G, Janhsen K (2003): GEK-Arzneimittel-Report 2003. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [200] Glaeske G, Janhsen K (2004): GEK-Arzneimittel-Report 2004. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [201] Glaeske G, Janhsen K (2005): GEK-Arzneimittel-Report 2005. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [202] Glaeske G, Janhsen K (2006): GEK-Arzneimittel-Report 2006. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [203] Glaeske G, Janhsen K (2007): GEK-Arzneimittel-Report 2007. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [204] Glaeske G, Schicktan C, Janhsen K (2008a): GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [205] Glaeske G, Janhsen K (2002-2007): GEK-Arzneimittel-Report. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [206] Glaeske G, Klauber J, Lankers CHR, Selke GW (2003): Stärkung des Wettbewerbs in der Arzneimittelversorgung zur Steigerung von Konsumentennutzen, Effizienz und Qualität. Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung. www.bmg.bund.de/nn_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Staerkung-des-Wettbewerbs-in--3313.html (letzter Zugriff: 11.06.2009)

-
- [207] Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggjenjürgen J, Hasford J, et al. (2008b): Methodische Grundlagen der Versorgungsforschung. Revisionspapier – Stand 5. Oktober 2008
- [208] Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P (2007): When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*; 334 (7589): 349-351
- [209] Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, et al. (2003): Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol*; 3: 28
- [210] Greenhalgh T (2003): Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. Zweite, vollständig überarbeitete Auflage. Verlag Hans Huber; Bern, Göttingen, Toronto, Seattle
- [211] Greß S, Niebuhr D, Wasem J (2005): Marktzugang und Preisbildung auf Arzneimittelmärkten im internationalen Vergleich. www.uni-essen.de/medizin-management/Lehrstuhl/Download/first.htm (letzter Zugriff: 05.02.2008)
- [212] Grimes DA, Schulz KF (2002a): An Overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*; 359 (9300): 57-61
- [213] Grimes DA, Schulz KF (2002b): Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*; 359 (9301): 145-149
- [214] Grimes DA, Schulz KF (2005): Surrogate End Points in Clinical Research: Hazardous to your Health. *Obstet Gynecol*; 105 (5 Pt 1): 1114-1118
- [215] Grimshaw JM, Russel IT (1993): Effect of Clinical Guidelines on medical practice: A systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*; 342 (8883): 1317-22
- [216] Grimshaw J, Freemantle N, Wallace S, Russell I, Hurwitz B, Watt I et al. (1995): Developing and implementing clinical practice guidelines. *Qual Health Care*; 4 (1): 55-64
- [217] Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L et al. (2004): Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess*; 8 (6): iii-iv, 1-72
- [218] Grobe TG (2008): Arbeiten mit Daten der Gmünder ErsatzKasse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 51 (10): 1106-1117
- [219] Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW (1998-2004): GEK-Gesundheitsreport. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [220] Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW (2006-2007): GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [221] Gulácsi L, Boncz I, Drummond M (2004): Issues for countries considering introducing the "fourth hurdle": the case of Hungary. *Int J Technol Assess Health Care*; 20 (3): 337-341
- [222] Guminski W, Rauland M (2002): Produktlebenszyklus und die Möglichkeit seiner Gestaltung. In: Schöffski O, Fricke FU, Guminski W, Hartmann W: *Pharmabetriebslehre*. Springer: Berlin, Heidelberg
- [223] Günther J, Antes G (1999): Evidence-based Medicine. *Deutsche Apotheker Zeitung*; 139 (39): 3683-3691
- [224] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group (2008): What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*; 336 (7651): 995-958
- [225] Haase A, Follmann M, Skipka G, Kirchner H (2007): Developing search strategies for clinical practice guidelines in SUMSearch and Google Scholar and assessing their retrieval performance. *BMC Med Res Methodol*. 7 (1): 28
-

-
- [226] Hampton JR (1996): Alternatives to mega-trials in cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*; 10 (6): 759-765
- [227] Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. (1996): Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*; 39 (12): 1577-1583
- [228] Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T (1997): The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med*; 14 (Suppl 3): 6-11
- [229] Harbour R, Miller J (2001): A new System for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*; 323 (7308): 334-336
- [230] Harris SB, Capes SE, Lillie D, Lank CN, Mahon J, Erickson J (2003): Canadian Diabetes Association: 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*; 27 (suppl. 2): 1-152
- [231] Hart D (1998): Ärztliche Leitlinien – Definition, Funktion, rechtliche Bewertung. *MedR*; 16 (1): 8-16
- [232] Hasford J, Schubert I, Garbe E, Dietlein G, Glaeske G (2004): Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit Pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [233] Hauner H (2006): Übergewicht und Metabolisches Syndrom. In: Schatz H: *Diabetologie kompakt*. Georg-Thieme Verlag: Stuttgart – New York: 113-119
- [234] Hauner H (2008): Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: DDU - Deutsche Diabetes Union: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008*. Kirchheim-Verlag: Mainz: 7-11
- [235] Hauner H, Köster I, von Ferber L (2003): Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. *Dtsch Med Wochenschr*; 128 (50): 2632-2638
- [236] Hauner H, Köster I, Schubert I (2007): Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Dtsch Ärztebl*; 104 (41): A2799-A2805
- [237] Häussler B, Gothe H, Reschke P, Höer A, Hagenmeyer EG, Ryll A, et al. (2002): *Analog-Wirkstoffe im Arzneimittelmarkt: Therapeutischer Nutzen und Bedeutung für die Ausgaben der Krankenversicherungen*. IGES-Eigenverlag: Berlin
- [238] Häussler B, Hagenmeyer EG, Storz P, Jessel S (2006): *Weißbuch Diabetes in Deutschland*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- [239] Häussler B, Höer A, Hempel E, Storz P (2006-2008): *Arzneimittel-Atlas*. Urban & Vogel: München
- [240] Haynes RB, Wilczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC (1994): Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc*; 1 (6): 447-458
- [241] Heinemann L (1995): Do insulin-treated diabetic patients use an injection-meal-interval in daily life? *Diabet Med*; 12 (5): 449-450
- [242] Heinemann L (1999): Hypoglycemia and insulin analogues: Is there a reduction in the incidence? *J Diab Complic*; 13 (2): 105-114
- [243] Heinemann L, Richter B (1993): Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care*; 16 (Suppl 3): 90-100
- [244] Heinemann L, Heise T (2001): Klinische Wirkungen und Pharmakodynamik der Insulinanaloga Lispro, Aspart und Glargin. *Dtsch Med Wochenschr*; 126 (20): 597-604
- [245] Henshall C, Oortwijn W, Stevens A, Granados A, Banta D (1997): Priority setting for health technology assessment. Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting Subgroup of the EUR-ASSESS Project. *Int J Technol Assess Health Care*; 13 (2): 144-185
-

-
- [246] Herz M, Profozic V, Arora V, Smircic-Duvnjak L, Kovacevic I, Boras J, et al. (2002a): Effects of a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*; 18 (4): 188-193
- [247] Herz M, Sun B, Milicevic Z, Erickson P, Fövènyi J, Grzywa M, et al. (2002b): Comparative efficacy of preprandial or postprandial Humalog Mix75/25 versus glyburide in patients 60 to 80 years of age with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*; 24 (1): 73-86
- [248] Herz M, Arora V, Campaigne BN, Scholtz HE, Potgieter MA, Mollentze W (2003): Humalog Mix25 improves 24-hour plasma glucose profiles compared with the human insulin mixture 30/70 in patients with type 2 diabetes mellitus. *S Afr Med J*; 93 (3): 219-223
- [249] Hess R (2004): Ökonomisierung der Medizin – Standards und Leitlinien: Unerwünschte Wirkungen und rechtliche Konsequenzen. *Z Ärztl Fortbild Qualitatssich*; 98 (3): 185-190
- [250] Hess R (2006): Brauchen wir Richtlinien für eine bessere Medizin? *Z Ärztl Fortbild Qualitatssich*; 100 (7): 542-546
- [251] Hess R (2008): Titelinterview – “Wir entscheiden nicht nach der höchsten, sondern höchst verfügbaren Evidenzklasse”. *Monitor Versorgungsforschung*; 1 (4): 6-9
- [252] Higgins JPT, Green S (2006): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]*. In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2006*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK
- [253] Hirsch IB (2005): Insulin analogues. *N Eng J Med*; 352 (2): 174-183
- [254] Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E Jr, Buse JB (2005): A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes*; 23 (2): 78-86
- [255] Hoffmann F (2008): (Arzneimittel)Routinedaten als Datenbasis für die Versorgungsforschung und Pharmakoepidemiologie. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor Public Health. Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung
- [256] Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G (2008a): High usage of zolpidem and zopiclone. Cross-sectional study using claims data. *Nervenarzt*; 79 (1): 67-72
- [257] Hoffmann F, Andersohn F, Giersiepen K, Scharnetzky E, Garbe E (2008b): Validierung von Sekundärdaten. Grenzen und Möglichkeiten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 51 (10): 1118-1126
- [258] Holleman F, Hoekstra JB (1997): Insulin lispro. *N Eng J Med*; 337 (3): 176-183
- [259] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HHAW (2008): 10-yaer follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*; 359 (15): 1577-1589
- [260] Home P (2005): Contributions of basal and post-prandial hyperglycaemia to micro- and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*; 21 (7): 989-998
- [261] Hoppe UC (2003): Warum werden Leitlinien nicht befolgt? *Dtsch Med Wochenschr*; 128 (15): 820-824
- [262] Hopewell S, Wolfenden L, Clarke M (2008): Reporting of adverse events in systematic reviews can be improved: survey results. *J Clin Epidemiol*; 61 (6): 597-602
- [263] Hulley SB, Grady D (2004): The WHI-Estrogen alone Trial – Do things look any better? *JAMA*; 291 (14): 1769-1771
- [264] Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G (2005): Diabetes mellitus. In: Robert-Koch-Institut (RKI) (Hrsg.): *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 24*. RKI: Berlin
-

-
- [265] Icks A, Rathmann W, Haastert B, Mielck A, Holle R, Meisinger C, et al. Für die KORA Studiengruppe (2006): Versorgungsqualität und Ausmaß von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ-2-Diabetespatienten. *Dtsch Med Wochenschr*; 131 (3): 73-78
- [266] IDF - International Diabetes Federation (2005): Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*; 23 (6): 579-593 bzw. www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [267] IDF – International Diabetes Federation (2006): Diabetes Atlas. Third Edition. IDF : Brussels
- [268] IDF – Internationale Diabetes Federation (2007): Guideline for Management of postmeal Glucose. www.idf.org/home/index.cfm?unode=185108C7-1E27-4A03-9B73-01D54087E32E (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [269] Ihle P, Köster I, Schubert I, von Ferber C, von Ferber L (1999): Versichertenstichprobe aus der gesetzlichen Krankenversicherung. *Wirtschaft und Statistik*; 9: 742-749
- [270] Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. (2001): Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*; 286 (7): 821-830
- [271] Ioannidis JP, Lau J (2001): Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*; 285 (4): 437-443
- [272] Ioannidis JPA (2005a): Contradicted and Initially Stronger Effects in Highly Cited Clinical Research. *JAMA*; 294 (2): 218-228
- [273] Ioannidis JPA (2005b): Why most published research findings are false. *PLoS Med*; 2 (8): e124
- [274] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2005): Abschlussbericht – Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag A05-04. Version 1.0 vom 15.12.2005; www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [275] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2006a): Pressemitteilung – Insulinanaloga: IQWiG weist unberechtigte Vorwürfe zurück. www.iqwig.de (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [276] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2006b): Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2006. www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [277] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007): Abschlussbericht – Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Auftrag A05/02. Version 1.0. vom 30.03.2007; www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [278] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008a): Allgemeine Methoden. Version 3.0 vom 27.05.2008. www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [279] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008b): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag A05-05A. Version 1.0 vom 26.11.2008; www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [280] IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009): Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen
-

- gesetzlichen Krankenversicherung. Version 2.0 vom 16.03.2009. www.iqwig.de/download/09-03-18_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_2_0.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [281] ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (2009): ISPOR good practices for quality improvement of cost-effectiveness Research Task Force Report. www.ispor.org/workpaper/healthscience/QI.asp (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [282] Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, Moher D (1998): Methodology and reports of systematic reviews and Metaanalyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA*; 280 (3): 278-280
- [283] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. (2002): Approved AFCC Reference Method for the Measurement of HbA_{1c} in Human Blood. *Clin Chem Lab Med.*; 40 (1): 78-89
- [284] Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC (2006): Cochrane reviews compared with industry supported Metaanalyses and other Metaanalyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*; 333 (7572): 782-785
- [285] John J, Krauth C (2005): Verknüpfung von Primärdaten mit Daten der gesetzlichen Krankenversicherung in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien: Erfahrungen aus zwei KORA-Studien. In Swart E, Ihle P (Hrsg.): *Routindaten im Gesundheitswesen*. Huber-Verlag: Bern: 215-234
- [286] Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, et al. (1999): Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*; 22 (9): 1422-1427
- [287] Kaiser T, Sawicki PT (2004): Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia*; 47 (3): 575-580
- [288] Kapellen T, Galler A, Claus K, Kiess W (2007a): Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 155 (2): 179-191
- [289] Kapellen T, Keller A, Blüher S, Kiess W (2007b): Immer mehr Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes: Strategien zur Frühdiagnostik, Therapie und Prävention. *Cardiovasc*; 7 (3): 32-34
- [290] Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. For the ENHANCE Investigators (2008): Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Eng J Med*; 358 (14): 1431-1443
- [291] Kasuga M, Zick Y, Blith DL, Karlsson FA, Haring HU, Kahn CR (1982): Insulin stimulation of phosphorylation of the beta subunit of the insulin receptor. *J Biol Chem*; 257 (17): 9891-9894
- [292] Katrak P, Bialocerkowski AE, Massy-Westropp N, Kumar VSS, Grimme KA (2004): A systematic review of the content of critical appraisal tools. *BMC Med Res Methodol*; 4: 22
- [293] Kazda C, Hülstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M (2006): Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications*; 20 (3): 145-152
- [294] Kellerer M, Hennige A, Häring HU (2006): Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Schatz H: *Diabetologie kompakt*. Georg-Thieme Verlag: Stuttgart – New York: 100-105
- [295] Kemper C, Koller D, Glaeske G (2008): *GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2008*. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [296] Kempler P (2005): Learning from large cardiovascular clinical trials: classical cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*; 68 (Suppl1): 43- 47
- [297] Kendall DM (2005): Review: short-acting insulin analogues reduce glycosylated hemoglobin more than regular human insulin but only in adults with type 1 diabetes. *ACP J Club*; 42 (3): 62-63

-
- [298] Kerner W (2008): Glitazone. Zu den Beiträgen in DMW 49/2007 – Zuschrift 2. Dtsch Med Wochenschr; 133 (6): 261
- [299] Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G (2004): Systematische Übersichten und Meta-Analysen. Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New-York
- [300] Kirkman MS, Williams SR, Caffrey HH, Marrero DG (2002): Impact of a program to improve adherence to diabetes guidelines by primary care physicians. Diabetes Care; 25 (11): 1946-1951
- [301] Kirkman MS, Shankar RR, Shankar S, Shen C, Brizendine E, Baron A, et al. (2006): Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes: the Early Diabetes Intervention Program. Diabetes Care; 29 (9): 2095-2101
- [302] Knopf H, Ellert U, Melchert HU (1999): Sozialschicht und Gesundheit. Gesundheitswesen; 61 (Sonderheft 2): 169-177
- [303] Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Nathan DM et al. (2002): Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med; 346 (6): 393-403
- [304] Koch K, Langer S (2009): Verfahrensweisen und Methoden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr; 134 (7): 317-320
- [305] Köster I, Hauner H, von Ferber L (2006a): Heterogenität der Kosten bei Patienten mit Diabetes mellitus: Die KoDiM-Studie. Dtsch Med Wochenschr; 131 (15): 804-810
- [306] Köster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H (2006b): The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study. Diabetologia; 49 (7): 1498-1504
- [307] Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P (1999): Lispro mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. Diabetes Care; 22 (3): 459-462
- [308] Koop I, Thole H, Selbmann HK, Ollenschläger G (2005): Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Z Ärztl Fortbild Qualitätssich; 99 (8): 468-520
- [309] Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM, et al. (1997): Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro. Assessing benefits of a new diabetes therapy. Diabetes Care; 20 (6): 948-958
- [310] Krauth C, John J, Aidelsburger P, Brüggjenjürgen B, Hansmeier T, Hessel F (2008): Stellungnahme der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) zu dem Methodenpapier „Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung“ des IQWiG. Gesundheitswesen; 70 (6): e1-e16
- [311] Kriwy P, Mielck A (2006): Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der privaten Krankenversicherung (PKV): Unterschiede in der Morbidität und Gesundheitsverhalten. Gesundheitswesen; 68 (5): 281-288
- [312] Kuchenbuch P (2006): Dossier – Pharmabranche kämpft um Kostenerstattung. Financial Times Deutschland vom 18.07.2006
- [313] Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg JM (2003): The fourth hurdle as controlling instrument for expenditure on medication? Eur J Health Econom; 4 (1): 1-5
- [314] Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg.) (2007): Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärzte-Verlag: Köln
-

-
- [315] Kurth BM, Schaffrath-Rosario A (2007): Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 50 (5-6): 736-743
- [316] KV Bayern (2007): Insulinanaloga – das Geschäft mit den Rabattverträgen. KV Blickpunkt 1 / 2007: 14. www.kvb.de/servlet/PB/show/1109030/Blickpunkt-1-2007.pdf oder Fischaleck J, Koesterke M (2007): Insulinanaloga: Das Geschäft mit den Rabattverträgen. Bayerisches Ärzteblatt 12 / 2006: 644. www.blaek.de/presse/aerzteblatt/2006/BAB1206_644.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [317] KV NO – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2005): Qualitätssicherungsbericht 2005: Disease Management Programme in Nordrhein. www.kvno.de/importiert/qualbe_dmp05.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [318] KV NO – Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2009): Richtgrößen-Vereinbarung für Arznei- und Verbandmittel 2009 zwischen den nordrheinischen Krankenkassen und der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein. Anlage E. Verordnungsfähigkeit von Blutzucker-Teststreifen. http://www.kvno.de/mitglieder/arznmitl/am_rigr09/anla_e2009.html (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [319] Lampert T, Mensink GB, Romahn N, Woll A (2007): Körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 50 (5-6): 634-642
- [320] Lauterbach KW (2001): Gutachten im Auftrag des VdAK/AEV: Disease Management in Deutschland
- [321] Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Böhler S, et al. (2005): Prävalenz und Pharmakotherapie des Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung. Dtsch Med Wochenschr; 130 (7): 323-328
- [322] Letzel H, Pfützner A, Forst T (2006): Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 – Innovation oder Versorgungsirrtum? Diabetes, Stoffwechsel und Herz; 3: 3-10
- [323] Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görtz A (2001): Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr; 126 (20): 585-589
- [324] Liesenfeld A, Fessler J (2007): Brauchen wir Pioglitazon in der Praxis? KV Hessen aktuell; 12 (2): 5-7
- [325] Lill N (2001). Insulinformulierungen. Pharmazie in unserer Zeit; 30 (1): 56-61
- [326] Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Tuomilehto J, et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group (2006): Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet; 368: 1673-1679
- [327] Lippmann-Grob B, Bierwirth RA, Kron P, Leinhos B, Funke K, Potthoff F (2004): Patientenklassifikation und Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der Schwerpunktpraxis. Ergebnisse der TEMPO-Studie. Dtsch Med Wochenschr; 129 (3): 75-81
- [328] Lipscombe LL, Hux JE (2007): Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. Lancet; 369 (9563): 750-756
- [329] Lomp HJ, Leverkus F (2008): Erfahrungen mit Anwendung und „Nutzen“ von Metaanalysen in der Nutzenbewertung. Vortrag im Rahmen der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds). Stuttgart, 15.-19.09.2008. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2008. Doc MBIO2-3. www.egms.de/en/meetings/gmds2008/08gmds055.shtml (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [330] Lühmann D, Raspe H (2008): Ethik im Health Technology Assessment – Anspruch und Umsetzung. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich; 102 (2): 69-76
- [331] Lundershausen R, Potthoff F, Kaiser M, Häuser C, Münscher C (2006): Supplementäre Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes - die PHAZIT®-Studie. Diabetologie und Stoffwechsel; 1 (1): 54-59
-

-
- [332] Lundh A, Gøtzsche PC (2008): Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol*; 8: 22
- [333] Lyman GH, Kuderer NM (2005): The strengths and limitations of Metaanalyses based on aggregate data. *BMC Med Res Methodol*; 5 (1): 14
- [334] Mäkelä M (2006): Clinical Guidelines: Quality and Implementation. *Z Ärztl Fortbild Qualitatssich*; 100 (7): 526-530
- [335] Malone JK, Woodworth JR, Arora V, Yang H, Campaigne BN, Hallé JP, et al. (2000): Improved postprandial glycemic control with Humalog Mix 75/25 after a standard test meal in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*; 22 (2): 222-230
- [336] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al.; SANAD Study group (2007a): The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*; 369 (9566): 1016-1026
- [337] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al.; SANAD Study group (2007b): The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*; 369 (9566): 1000-1015
- [338] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Thienel F, et al. (2008). In: Scherbaum WA, Haak T: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG (13. Oktober 2008). www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [339] Maynard A (1997): Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. *Lancet*; 349 (9045): 126-128
- [340] McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A, et al. (2001): Clinical Guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: Blood glucose management. Sheffield: SCHARR, University of Sheffield. <http://guidance.nice.org.uk/CGG/?c=91500> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [341] Merten M (2006): Leitlinien: Unzureichend umgesetzt. *Dtsch Ärztebl*; 103 (4): A164
- [342] Middeke M (2006): Patienten-relevante Endpunkte und ihre Bedeutung in der Medizin. *Dtsch Med Wochenschr*; 131 (Suppl 1): 4
- [343] Milicevic Z, Raz I, Strojek K, Skrha J, Tan MH, Wyatt JW, et al. (2005): Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design. *J Diabetes Complications*; 19 (2): 80-87
- [344] Milicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, et al. (2008): Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care*; 31 (Suppl 2): S155-160
- [345] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (1999): Improving the quality of reports of Metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet*; 354 (9193): 1896-1900
- [346] Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT-Group (2001a): The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Lancet*; 357 (9263): 1191-1194
-

-
- [347] Moher D, Jones A, Lepage L; CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials) (2001b): Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA*; 285 (15): 1992-1995
- [348] Montori VM, Guyatt GH (2001): Intention-to-treat principle. *CMAJ*; 165 (10): 1339-1341
- [349] Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB; Hedges Team (2005): Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*; 330 (7482): 68
- [350] Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S (2006): Systematic Evaluation of the Quality of Randomized Controlled Trials in Diabetes. *Diabetes Care*; 29 (8): 1833-1838
- [351] Morck H (2006): Zwei-Klassen-Medizin. *Pharm Ztg*; 151 (11): 990
- [352] Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR, et al., on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division (2007): Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med.*; 45 (8): 1077-1080
- [353] Mühlhauser I, Berger M (1996): Surrogat-Marker – Trugschlüsse. *Dtsch Ärztebl*; 93 (49): A3280-A3283
- [354] Mühlhauser I, Berger M (1997): Surrogat-Marker – Trugschlüsse. *Dtsch Ärztebl*; 94 (14): A930-A931
- [355] Mühlhauser I, Meyer G (2006): Surrogate end point fallacies - The urge for randomized trials with clinical endpoints. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 56 (5): 193-201
- [356] Müller R, Braun B (2006): Vom Quer- zum Längsschnitt mit GKV-Daten. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [357] Müller-Jahncke WD, Friedrich C, Meyer U (2005): Arzneimittelgeschichte. Insulin und orale Antidiabetika. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart: 88-92
- [358] Mullins DC, Ndiritu EM, Yoder DM, Shaya FT, Taylor TA (2003): Impact of the fourth hurdle on the international pharmaceutical industry. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcome Research*; 3 (2): 169-177
- [359] Mulrow CD (1987): The Medical Review Article: State of the Science. *Ann Intern Med*; 106 (3): 485-488
- [360] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008): Mutschler Arzneimittelwirkungen. 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart: 404-423
- [361] Nathan DM, Turgeon H, Regan S (2007): Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*; 50 (11): 2239-2244
- [362] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2008): Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians
- [363] NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (2008): Guide to the Methods of Technology Appraisal. June 2008.
www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [364] Nicol HW, Smith LF (1960): Amino-Acid Sequence of Human Insulin. *Nature*; 187: 483-485
- [365] NN (2006): Arbeitet das IQWIG mit unsauberen Methoden? *Ärzte Zeitung* vom 27.02.2006
- [366] NN (2007): Vertragsvielfalt bei fehlender Übersicht – ein Albtraum für Ärzte. *Ärztezeitung* vom 08.03.2007
- [367] Nuhn P (2005); Pionier der Primärstruktur. *Pharm Ztg*; 150 (22): 68-69
- [368] NVL - Nationale VersorgungsLeitlinie (2002): NVL Diabetes mellitus Typ 2. 1. Auflage 2002. Korrigierte Version vom 01.04.2003. www.versorgungsleitlinien.de (letzter Zugriff: 11.06.2009)
-

-
- [369] NVL – Nationale VersorgungsLeitlinie (2009): Übersicht NVL Typ-2-Diabetes. www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2 (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [370] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S (1995): Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*; 28 (2): 103-117
- [371] Ollenschläger G (2002): Diabetes mellitus: Erste Nationale Versorgungsleitlinie erschienen. *Dtsch Ärztebl*; 99 (22): A1485-1486
- [372] Ollenschläger G (2004): Medizinischer Standard und Leitlinien – Definitionen und Funktionen. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 98 (3): 176-179
- [373] Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H et al. (2005): Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 99 (1): 7-13
- [374] Ollenschläger G, Kopp I, Lelgemann M, Sanger S, Heymans L, Thole H et al. (2006): Nationale Versorgungs-Leitlinien von BÄK, AWMF und KBV: Hintergrund, Methodik und Instrumente. *Med Klin*; 101 (10): 840-845
- [375] Ollenschläger G, Kopp I (2007): Nationale Versorgungs-Leitlinien von BÄK, AWMF und KBV: Eine Zwischenbilanz. *Med Klin*; 102 (5): 383-387
- [376] Ollenschläger G, Weinbrenner S (2008): Welche Behandlung wirkt wirklich? Fünf Jahre Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. www.versorgungsleitlinien.de/aktuelles/aktuell3 (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [377] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. (1996): Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Eng J Med*; 334 (18): 1150-1155
- [378] Orre-Pettersson AC, Lindström T, Bergmark V, Arnqvist (1999): The snack is critical for the blood glucose profile during treatment with regular insulin preprandially. *J Intern Med*; 245 (1): 41-45
- [379] Papoz L (1993): Utilization of drug sales data for the epidemiology of chronic diseases: the example of diabetes. The EURODIAB Subarea C Study Group. *Epidemiology*; 4 (5): 421-427
- [380] Payne KA, Desrosiers MP, Caro JJ, Baladi JF, Lordan N, Proskorovsky I, et al. (2007): Clinical and economic burden of infused iron chelation therapy in the United States. *Transfusion*; 47 (10): 1820-1829
- [381] Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Wedel H (2000): Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol*; 86 (3): 257-262
- [382] Perleth M, Gerhardus A, Garrido MV (2008): Einheitsgericht oder à la carte? Die umfassende Bewertung gesundheitlicher Technologien. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 102 (2): 93-97
- [383] Perleth M (2008): Valide Bewertung von Nutzen und Kosten. Möglichkeiten zur Verbesserung der Datenlage. In *gpk-Sonderausgabe Kosten-Nutzen-Bewertung*. *gpk*; 49 (S3): 13-15
- [384] Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, Avogaro A, Bosi E, Petrella G, et al. (2005): Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified double-blind and cross over trial. *Diabetic Medicine*; 22 (5): 606-611
- [385] Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L (2003): Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 26 (1): 183-186
-

-
- [386] Pfannkuche MS (2007): Disease-Management-Programm – Diabetes mellitus Typ-2. In: Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittelreport 2007. Asgard-Verlag: St. Augustin: 245-266
- [387] Pfannkuche MS, Glaeske G, Sawicki PT, Fler D (2008a): Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln Teil 1: Verankerung der Nutzen-Bewertung im System der gesetzlichen Krankenversicherung. Deutsche Apotheker Zeitung; 148 (31): 3375-3379
- [388] Pfannkuche MS, Glaeske G, Sawicki PT, Fler D (2008b): Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. Teil 2: Grundlagen, Werkzeuge und Ablauf einer Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Deutsche Apotheker Zeitung; 148 (32): 3508-3512
- [389] Pfannkuche MS, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2009): Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung. Gesundh Ökon Qual Manag; 14 (1): 17-23
- [390] Pfannkuche MS, Glaeske G (2008): Tyrosinkinaseinhibitoren – Innovationen mit systemsprengendem Potenzial? Pharmazie in unserer Zeit; 37(5):416-22
- [391] Pfannkuche MS, Hoffmann F (2008): Versorgung von Diabetikern mit Diabetes-Teststreifen. In: Kemper C, Koller D, Glaeske G: GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2008. Asgard-Verlag: St. Augustin: 150-175
- [392] Pfannkuche MS, Schicktanz C (2006): Indikationsbereich Diabetes. In: GEK-Arzneimittel-Report 2006. St. Augustin: Asgard-Verlag : 151-179
- [393] Pfannkuche MS, Schicktanz C (2007): Indikationsbereich Diabetes. In: Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittelreport 2007. Asgard-Verlag: St. Augustin: 177-225
- [394] Pfannkuche MS, Schicktanz C (2008a): Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. In: Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K: GEK-Arzneimittelreport 2008. Asgard-Verlag: St. Augustin: 120-128
- [395] Pfannkuche MS, Schicktanz C (2008b): Diabetes mellitus im höheren Lebensalter. In: Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K: GEK-Arzneimittelreport 2008. Asgard-Verlag: St. Augustin: 153-159
- [396] Pfützner A, Forst T, März W, Jacob S (2007): Evidenzbasierte Medizin. Theoretische Grundlagen und aktueller Mißbrauch zur Kosteneinsparung im Gesundheitswesen. Der Internist; 48 (4): 426-435
- [397] Ph. Eur. 6. Ausgabe. Grundwerk 2008. Band 1 – Allgemeiner Teil, Monographiegruppen. DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte
- [398] Pittrow D, Stalla GK, Zeiher AM, Silber S, März W, Wittchen HU, et al. (2006): Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis. Med Klin; 101 (8): 635-644
- [399] Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. (2005): Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med; 165 (12): 1337-1344
- [400] Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. (2006): Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. Med J Aust.; 185 (5): 263-267
- [401] Pliska V, Folkers G, Eberle AN (2005): Insulin – eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin. Forschung für Leben – Sondernummer: 50 Jahre der Entschlüsselung der Insulinstruktur. Mai 2005
- [402] Pogue J, Yusuf S (1998): Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet; 351 (9095): 47-52
- [403] Praetorius F (2005): Leitlinien und ärztliche Entscheidungsspielräume. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich; 99 (1): 15-23
-

-
- [404] Raine R, Sanderson C, Black N (2005): Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *BMJ*; 331 (7517): 631-633
- [405] Rathmann W, Haastert B, Icks A, Meisinger C, Holle R, Giani G, et al. (2003): High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*; 46 (2): 182-189
- [406] Rathmann W, Giani G (2003): Qualität der Arzneimittelversorgung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr*; 128 (21): 1183-1186
- [407] Ray WA, Stein CM (2008): The Aprotinin Story – I BART the Final Chapter? *N Eng J Med*; 358 (22): 2398-2400
- [408] Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ (2000): Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database Syst Rev*; (1): CD001481
- [409] Reinehr T (2007): Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern. *Der Diabetologe*; 3 (5): 364-371
- [410] Rennie J, Fraser T (1907): The islets of Langerhans in relation to diabetes. *Biochem J*; 2 (1-2): 7-19
- [411] Rieser S (2008): Arzneimittel: Schmidt erwägt „vierte Hürde“. *Dtsch Ärztebl*; 105 (40): A2067
- [412] Rieser S (2009): Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin. Spärentscheidungen waren nicht der beste Rückenwind. *Dtsch Ärztebl*; 106 (14): A644
- [413] Riggs BL, Hodgson SF, O’Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. (1990): Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med*; 322 (12): 802-809
- [414] Riley RD, Simmonds MC, Look MP (2007): Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *J Clin Epidemiol*; 60 (5): 431-439
- [415] Roach P, Trautmann M, Arora V, Sun B, Anderson JH Jr (1999a): Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. *Mix50 Study Group. Clin Ther*; 21 (3): 523-534
- [416] Roach P, Yue L, Arora V (1999b): Improved postprandial glycemc control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care*; 22 (8): 1258-1261
- [417] Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. (2007): AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [418] Roland M, Torgerson D (1998): Understanding controlled trials: what outcomes should be measured? *BMJ*; 317 (7165): 1075
- [419] Rosen CJ (2007): The rosiglitazone story--lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Eng J Med*; 357 (9): 844-846
- [420] Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Madsbad S, et al. (2000): Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol*; 37 (1): 41-46
-

-
- [421] Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T; Canadian Lispro Study Group (2001): A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med*; 24 (6): 292-298
- [422] Rothwell PM (2005a): External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?" *Lancet*; 365 (9453): 82-93
- [423] Rothwell PM (2005b): Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*; 365 (9454): 176-186
- [424] Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP (2005): From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet*; 365 (9455): 256-265
- [425] Rudolf G, Eich W (1999): Die Entwicklung wissenschaftlich begründeter Leitlinien. *Psychotherapeut*; 44 (2): 124-126
- [426] Sackett DL, Haynes RB (1995): On the need for Evidence based Medicine. *EbM*; 1 (1): 4-5
- [427] Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richards WS (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*; 312 (7023): 71-72
- [428] Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (1997): Evidence based Medicine. How to practice and teach EbM. Churchill Livingstone: New-York
- [429] Sängler S, Brunsmann F, Englert G, Quadder B, Ollenschläger G (2007): Patientenbeteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Stand und Konsequenzen. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 101 (2): 109-116
- [430] Salituro GM, Pelaez F, Zhang BB (2001): Discovery of a small molecule insulin receptor activator. *Recent Prog Horm Res*; 56 :107-26
- [431] Sampson M, Shojania KG, Garritty C, Horsley T, Ocampo M, Moher D (2008): Systematic reviews can be produced and published faster. *J Clin Epidemiol*; 61 (6): 531-536
- [432] Sander-Beuermann W (1998): Die Internetsuchmaschine der Zukunft. *C't* 13/98: 178
- [433] Sattar N, Wannamethee SG, Forouhi NG (2008): Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities? *Diabetologia*; 51 (6): 926-940
- [434] Sawicki PT (2006): Patientenrelevante Endpunkte – Stand der Diskussion im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Dtsch Med Wochenschr*; 131 (Suppl 1): 16-20
- [435] Sawicki PT, Bastian H (2008): German health care: A bit of Bismarck plus more science. *BMJ*; 337: a1997
- [436] Schaich-Walch G (2003): Disease Management Programme: Notwendigkeit, Hoffnung, Erfolge. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 97 (3): 180-182
- [437] Scharnetzky E, Deitermann B, Michel C, Glaeske G (2004): GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2004. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [438] Scharnetzky E, Deitermann B, Hoffmann F, Glaeske G (2005): GEK-Heil- und Hilfsmittel-Report 2005. Asgard-Verlag: St. Augustin
- [439] Schernthaner G, Wein W, Shnawa N, Bates PC, Birkett MA (2004): Preprandial vs. postprandial insulin lispro-a comparative crossover trial in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*; 21 (3): 279-284
- [440] Schöffski O, Schulenburg JM (Hrsg.) (2007): Gesundheitsökonomische Evaluation. Dritte, vollständig überarbeitete Auflage. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York
- [441] Schröder H, Nink K, Coca V, Zawinell A, Brückner G, Ajanović K (2007): Report oder Atlas? Zur Analyse von Arzneimittelverordnungsdaten. WIdO: Bonn
-

-
- [442] Schröder T (2009): Titelinterview – “Einen konzertierten Ansatz für Versorgungsforschung erreichen”. *Monitor Versorgungsforschung*; 2 (2): 6-9
- [443] Schubert I (2004): Leitliniengruppe Hessen: Leitlinienreport Diabetes. Report zur Leitlinie: Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/diabetes_report.pdf (letzter Zugriff: 11.04.2008)
- [444] Schubert I, Ihle P, Köster I (2005): Verwendung von GKV-Diagnosen in der Sekundärdatenforschung. In: Swart E, Ihle P (Hrsg.): *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Huber Verlag: Bern
- [445] Schubert I, Köster I, Küpper-Nybelen J, Ihle P (2008): Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 51 (10): 1095-1105
- [446] Schulz KF, Grimes DA (2002a): Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*; 359 (9305): 515-519
- [447] Schulz KF, Grimes DA (2002b): Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet*; 359 (9306): 614-618
- [448] Schulz KF, Grimes DA (2002c): Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. *Lancet*; 359 (9310): 966-970
- [449] Schulz KF, Grimes DA (2002d): Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*; 359 (9307): 696-700
- [450] Schulz KF, Grimes DA (2002e): Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost wayward. *Lancet*; 359 (9308): 781-785
- [451] Schulz KF, Grimes DA (2002f): Case-control studies: research in reverse. *Lancet*; 359 (9304): 431-434
- [452] Schumacher M, Schulgen G (2007): *Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Zweite Auflage. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York
- [453] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1997): *Arzneiverordnungs-Report 1997*. Gustav Fischer Verlag: Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm
- [454] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2000): *Arzneiverordnungs-Report 2000*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
- [455] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2002): *Arzneiverordnungs-Report 2002*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
- [456] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2005): *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
- [457] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2006): *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
- [458] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (2008): *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
- [459] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) (1998-2008): *Arzneiverordnungs-Report*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg
- [460] Scott CT, Baker M (2007): Overhauling clinical trials. *Nat Biotechnol*; 25 (3): 287-292
- [461] Selbmann HK (2008): Kosten und Nutzen in der Krankenversorgung: Auf der Suche nach der richtigen Bewertung. *Dtsch Med Wochenschr*; 133 (4): 2579-2581
-

-
- [462] SGB V - Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (2009): Gesetzliche Krankenversicherung. (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) vom 20. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2477, 2482), zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 17. März 2009 (BGBl. I S. 534)
- [463] Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J (1999): Are Guidelines following Guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed literature. *JAMA*; 281 (20): 1900-1905
- [464] Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N (2000): Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.*; 23 (Suppl 2):B21-29
- [465] Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM (2003): Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: Proposal from the Conference of Guideline Standardization. *Ann Intern Med*; 139 (6): 493-498
- [466] Shojania KG, Bero LA (2001): Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *Eff Clin Pract*; 4 (4):157-162
- [467] Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D (2007): How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med*; 147 (4): 224-233
- [468] Shrier I, Platt RW, Steele RJ (2006): Mega-trials vs. meta-analysis: precision vs. heterogeneity? *Contemp Clin Trials*; 28 (3): 324-328
- [469] Shukla V, Otten N (1999): Insulin Lispro: A critical evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Tealth Technology Assesment (CCOHTA)
- [470] Siebenhofer A (2006): Insulinanaloga – Der Preis bestimmt die Strategie. *HTA-Newsletter des Ludwig Boltzmann Instituts*; Nr. 52
- [471] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR (2004): Short Acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003287.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub3.*
- [472] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. (2006): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2.Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4*
- [473] Simmonds MC, Higgins JP, Stewart LA, Tierney JF, Clarke MJ, Thompson SG (2005): Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials*; 2 (3): 209-217
- [474] Skrha J, Smahelová A, Anděl M, Vrtovec M, Subić J, Kreze A, et al. (2002): Insulin lispro improves postprandial glucose control in patients with diabetes mellitus. *Sb Lek*; 103 (1): 15-21
- [475] Smith GD, Egger M, Phillips AN (1997): Meta-analysis: Beyond the grand mean? *BMJ*; 315 (7122): 1610-1614
- [476] Spiegel (2006): „Sparen durch die Hintertür“. *Der Spiegel*. 06/2006: 69 und „Im Lobbyland“. *Der Spiegel*. 30 / 2006: 48-52
- [477] Spitzenverbände der Krankenkassen und Deutscher Apothekerverband (DAV) (1994): Vereinbarung über die Übermittlung von Daten im Rahmen der Arzneimittelabrechnung gemäß §300 SGB V. Stand: 04.11.1994; verfügbar unter: www.bkk.de/bkk/powerslave,id,377,nodeid,.html (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [478] St Clair L, Ballantyne CM (2007): Biological surrogates for enhancing cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*; 99 (4A): 80B-88B
-

-
- [479] Stevens DL, Vijan S, Funnell MM, Harrison R, Herman WH, Lash RW (2006): University of Michigan Health System – Guidelines for Clinical Care: Management of Type 2 Diabetes mellitus. <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/diabetes04.pdf> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [480] Stock SA, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW (2006): Diabetes -prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabet Med*; 23 (3): 299-305
- [481] Strand CV, Crawford B (2007): Longterm treatment benefits are best reflected by patient reported outcomes. *J Rheumatol*; 34 (12): 2317-2319
- [482] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et al. (2000): On behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular und microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*; 321 (7258): 405-412
- [483] Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB (2005): *Evidence-based Medicine. How to practice and teach EbM. Third Edition.* Churchill Livingstone: New-York
- [484] Strech D (2007): Vier Ebenen von Werturteilen in der medizinischen Nutzenevaluation. Eine Systematik zur impliziten Normativität in der Evidenz-basierten Medizin. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 101 (7): 473-480
- [485] Streyer L (1996): *Biochemie. 4. Auflage.* Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, Oxford: 370-372, 819
- [486] Strom BL, Carson JL (1990): Use of automated databases for pharmacoepidemiology research. *Epidemiol Rev*; 12: 87-107
- [487] Suny Downstate Medical Center (2004): Guide to research Methods. The evidence Pyramid. <http://library.downstate.edu/EBM2/2100.htm> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [488] SVR - Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (1995): Sondergutachten 1995. Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000. Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit. Nomos-Verlag: Baden-Baden
- [489] SVR - Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (1997): Sondergutachten 1997. Gesundheitswesen in Deutschland. Band II. Fortschritt und Wachstumsmärkte, Finanzierung und Vergütung. Nomos-Verlag: Baden-Baden
- [490] SVR - Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2001): Gutachten 2000/2001. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band 1: Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation; Bundestagsdrucksache 14/5660. Band 2: Qualitätsentwicklung in Medizin und Pflege; Bundestagsdrucksache 14/5661. Band 3: Über-, Unter- und Fehlversorgung; Bundestagsdrucksache 14/6871. Addendum zum Gutachten Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit - Band I bis III: Zur Steigerung von Effizienz und Effektivität der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bundestagsdrucksache 14-8205
- [491] SVR - Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2003): Gutachten 2003. Finanzierung und Nutzerorientierung und Qualität. Band 1: Finanzierung und Nutzerorientierung. Band 2: Qualität und Versorgungsstrukturen; Bundestagsdrucksache 15/530
- [492] SVR - Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2005): Gutachten 2005. Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Band 1: Kooperative Koordination und Wettbewerb, Sozioökonomischer Status und Gesundheit, Strategien der Primärprävention. Band 2: Schnittstellen zwischen Kranken- und Pflegeversicherung, Hilfs- und Heilmittel in der GKV, Einflussfaktoren auf die Verordnung von Arzneimitteln. Bundestagsdrucksache 15-5670
-

-
- [493] SVR - Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2007): Gutachten 2007. Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung, Bundestagsdrucksache 16-6339
- [494] Swart E (2007): Welchen Einblick in das Versorgungsgeschehen geben GKV-Routinedaten der ambulanten Versorgung? Das Beispiel Patienten mit Bandscheibenproblemen. Kongress Medizin und Gesellschaft 2007. Augsburg, 17.-21.09.2007. GMS Publishing House; 2007. Doc 07gmds416
- [495] Swart E, Ihle P (Hrsg.) (2005): Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Huber Verlag; Bern
- [496] The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group (1999): Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*; 354 (9179): 617-621
- [497] The Women's Health Initiative Steering Committee (2004): Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*; 291 (14): 1701-1712
- [498] Thefeld W (1999): Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*; 61 (Sonderheft 2): 85-89
- [499] Thole H, Weingart O, Ollenschläger G (2002): Die Leitlinien-Clearingverfahren „Asthma bronchiale“ und „Diabetes mellitus Typ 2“. *Dtsch Arztebl*; 99 (31): A2134-2135
- [500] Thompson SG, Higgins JP (2002): How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*; 21 (11): 1559-1573
- [501] Thompson SG, Higgins JPT (2005): Can meta-analysis help target interventions at individuals most likely to benefit? *Lancet*; 365 (9456): 341-346
- [502] Tschöpe D (2008): Diabetes mellitus und Herzkrankheiten. In: DDU - Deutsche Diabetes Union (2008): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008. Kirchheim-Verlag; Mainz
- [503] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Uusitupa M, et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001): Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med*; 344 (18): 1343-1350
- [504] Turk DC, Dworkin RH, Revicki D, Harding G, Burke LB, Cella D, et al. (2007): Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: An IMMPACT survey of people with pain. *Pain*; 137 (2): 276-285
- [505] Uebel T, Barlet J, Szecsenyi J, Klimm HD (2004): Die Sinsheimer Diabetes-Studie. *Z Allg Med*; 80 (12): 497-502
- [506] UKPDS – UK Prospective Diabetes Study Group (1998a): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*; 352 (9131): 837-853. Erratum in: *Lancet*; 354 (9178): 602
- [507] UKPDS – UK Prospective Diabetes Study Group (1998b): Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*; 352 (9131): 854-865. Erratum in: *Lancet*; 352 (9139): 1558
- [508] UN - United Nations (2006): UN General Assembly. 61/225. World Diabetes Day. 20 December 2006. www.worlddiabetesday.org/files/docs/U4D/UN_Resolution.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [509] University Group Diabetes Program (UGDP) (1975): A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of pheniformin therapy. *Diabetes*; 24 Suppl 1: 65-184
-

-
- [510] University Group Diabetes Program (UGDP) (1976): Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*; 25 (12): 1129-1153
- [511] Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. (2008): The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*; 17 (2): 179-193
- [512] VdAK / AEV – Verband der Angestellten Krankenkassen e.V. / Arbeiter Ersatzkassen Verband e.V. (2007): Ausgewählte Basisdaten des Gesundheitswesens. VdAK / AEV: Siegburg: 31
- [513] Verspohl EJ (2001): Langzeitkomplikationen schlecht eingestellter Diabetiker. *Pharmazie in unserer Zeit*; 30 (2): 108-116
- [514] VFA – Verband forschender Arzneimittelhersteller (2006): Zweifelhafte Bewertungskonzept- Pressemitteilung des VFA vom 15.02.2006
- [515] Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW (1997): Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther*; 19 (6): 1408-1421
- [516] Vijan S, Choe HM, Funnell MM, Bernstein SJ, Harrison R, Herman WH et al. (2008): University of Michigan Health System: Management of Type 2 Diabetes Mellitus. <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/dm08.pdf> (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [517] Villanueva P, Peiró S, Librero J, Pereiró I (2003): Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet*; 361 (9351): 27-32
- [518] Volpe M, Tocci G, Pagannone E (2006): Fewer mega-trials and more clinically oriented studies in hypertension research? The case of blocking the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Soc Nephrol*; 17 (Suppl 2): S36-43
- [519] von Ferber L, Köster I, Hauner H (2006): Kosten der antihyperglykämischen Behandlung des Diabetes mellitus. Ergebnisse der KoDiM-Studie 2001. *Med Klinik*; 101 (5): 384-393
- [520] Wahler S (2009): Der deutsche Sonderweg in der Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen durch das IQWiG. *Monitor Versorgungsforschung*; 2 (2): 38-42
- [521] Wasem J (2008): Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. Eine unvermeidbare Abwägung. *Dtsch Arztebl*; 105 (9): A438-A440
- [522] Wasem J, Greß S, Niebuhr D (2005): Marktzugang und Preisbildung auf Arzneimittelmärkten im internationalen Vergleich. www.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/WIWI/pdf/142.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [523] Weinbrenner S, Lelgemann M, Ollenschäger G, Kleudgen S, Niederstadt C, Thole H, et al. (2007): Der Methodenreport 2007 des Nationalen Programms für VersorgungsLeitlinien – Hintergrund und Inhalt. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 101 (4): 269-281
- [524] Welti F (2007): Sozialrecht und evidenzbasierte Gesundheitsversorgung in Deutschland. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 101 (7): 447-454
- [525] WHA - World Health Assembly (1989): 42. WHA: Prevention and control of diabetes mellitus. Geneva, 8-19 May 1989
- [526] WHA - World Health Assembly (2004): 57. WHA: Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva 17-22 May 2004
- [527] WHO – World Health Organisation (1980): W.H.O. kooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrat to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators, *Lancet*; 2 (8191): 379-385
-

-
- [528] WHO – World Health Organisation (2006): Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. www.who.int/diabetes/publications/en/ (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [529] WHO - World Health Organisation (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2007): Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2008. Oslo
- [530] WHO - World Health Organisation (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2008): The WHO Family of International Classifications. www.who.int/classifications/en/ (letzter Zugriff: 04.07.2008)
- [531] WHO/IDF (1989). Diabetes Care and Research in Europe: The St Vincent Declaration. St Vincent, Italy, 10-12 October 1989; www.idf.org (letzter Zugriff: 02.07.2008)
- [532] Wienecke A, Pirasteh G, Heeke A (2006): Verordnungswirklichkeit der diabetologischen Schwerpunktpraxen in Westfalen-Lippe. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*; 15 (5): 21-26
- [533] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004): Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27 (5): 1047-1053
- [534] Wille E, Cassel D, Ulrich V (2008): Weiterentwicklung des Gesundheitssystems und des Arzneimittelmarktes – Gutachten für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
- [535] Willich SN (2006): Randomisierte kontrollierte Studien. Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Arztebl*; 103 (39): A2524-A2530
- [536] Windeler J (2006a): Nutzen und Nutzenbewertung. *Dtsch Med Wochenschr*; 131 (Suppl 1): 12-15
- [537] Windeler J (2006b): Kann die Erfahrung des Einzelnen bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden? *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich*; 100 (7): 560-563
- [538] Windeler J (2008): Externe Validität. *Z Evid Fortbild Qualitätssich*; 102 (4): 253-259
- [539] Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M (2008): Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. *Dtsch Arztebl*; 105 (11): A565-A570
- [540] Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Pfister H, Ritz E, Göke B, et al. (2003): Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und assoziierte Erkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. *Fortschr Med Orig*; 121 (Suppl 1): 19-27
- [541] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2001): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*; 288 (3):321-333
- [542] Yki-Järvinen H (2005): The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*; 366 (9493): 1241-1242
- [543] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G (2000): Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*; 342 (3): 145-153
- [544] Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R (2005): Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta122_bericht_de.pdf (letzter Zugriff: 11.06.2009)
- [545] Ziegenhagen DJ, Glaeske G, Höer A, Giessler K (2004): Arzneimittelversorgung von PKV-Versicherten im Vergleich zur GKV. *Gesundh ökon Qual manag*; 9 (2): 108-115
- [546] Zündorf I (1999): Von authentischen Proteinen zu Muteinen und Chimären. *Pharm Ztg*; 144 (22): 1763-1669
- [547] Zündorf I, Dingermann T (2001): Vom Rinder-, Schweine-, Pferdeinsulin zum Humaninsulin: Die biotechnische und gentechnische Insulin-Herstellung. *Pharmazie in unserer Zeit*; 30 (1): 27-32
-

St.-Vincent-Deklaration

Vertreter von Gesundheitsministerien und Patientenorganisationen aus allen europäischen Ländern berieten mit Diabetes-Experten unter der Schirmherrschaft der Regionalbüros der Weltgesundheitsorganisation (WHO-EURO) und der Internationalen Diabetesföderation (IDF-EURO) vom 10. bis 12. Oktober 1989 in St. Vincent (Italien). Sie verabschiedeten einmütig folgende Empfehlungen und hielten es für dringlich, diese in allen Ländern Europas umzusetzen.

Diabetes mellitus ist ein bedeutendes und zunehmendes Gesundheitsproblem in Europa - in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Er verursacht immer noch lange Krankheit und bedeutet zu oft frühen Tod. Mindestens zehn Millionen Bürger Europas sind davon bedroht.

Es ist Aufgabe und Pflicht der Regierungen und Gesundheitsministerien der einzelnen Länder, Bedingungen zu schaffen, unter denen sich die schwere Last von Krankheit und Tod in erheblichem Maße verringert. Die Länder sollten das Problem des Diabetes offiziell anerkennen und Ressourcen zu einer Lösung bereitstellen. Auf lokaler, staatlicher und europäisch-regionaler Ebene sollten Pläne zur Verhütung, Erkennung und Behandlung des Diabetes erarbeitet werden. Insbesondere hinsichtlich seiner Komplikationen: Erblindung, Nierenversagen, Gangrän und Amputation, schwere Herzkrankheiten und Schlaganfall. Heute getätigte Investitionen werden in Zukunft Verringerung menschlichen Elends und enorme personelle und materielle Vorteile bringen.

Die nachstehend aufgeführten Gesamtziele und Zielvorgaben für fünf Jahre lassen sich durch die organisierte Zusammenarbeit der medizinischen Einrichtungen und Organisationen in aktiver Partnerschaft mit den Diabetikern, ihren Angehörigen, Freunden und Arbeitskollegen sowie ihren Organisationen erreichen: bei der Bewältigung der eigenen Erkrankung und der entsprechenden Schulung; bei der Planung und Bereitstellung der gesundheitlichen Versorgung einschließlich deren Qualitätssicherung; in den staatlichen, regionalen und internationalen Organisationen zur Verbreitung von Informationen über die Erhaltung der Gesundheit; durch Förderung von Forschung und Anwendung ihrer Ergebnisse.

Grundsätzliche Ziele für Diabetiker in jedem Lebensalter

- Anhaltende Verbesserung der gesundheitlichen Situation und ein normales Leben hinsichtlich Lebensqualität und Lebensdauer.
- Prävention und Therapie des Diabetes und seiner Komplikationen durch Einsatz vorhandener Möglichkeiten und Intensivierung der Forschungsarbeit.

Zielvorgaben für fünf Jahre

- Erarbeitung, Inangriffnahme und Evaluation umfassender Programme zur Erkennung und wirksamen Betreuung von Personen mit Diabetes und eventuell auftretender Folgeschäden, vor allem durch Selbstbetreuung und wohnortnahe medizinische und sozio-ökonomische Betreuung.
- Wecken des Bewußtseins in der Bevölkerung und unter den Fachleuten der Gesundheitsversorgung hinsichtlich der gegenwärtigen Möglichkeiten und künftiger Erfordernisse zur Prävention des Diabetes und seiner Folgeschäden.
- Organisation von Training und Schulung für Diabetiker aller Altersstufen einschließlich deren Familien, Freunde und Arbeitskollegen sowie für das Diabetes Teams selbst in der Versorgung von Diabetikern sowie im Management deren Betreuung.
- Gewährleistung, daß Kinder mit Diabetes durch Personen und Teams, die sowohl auf Diabetes als auch auf die Behandlung von Kindern spezialisiert sind, versorgt werden, und daß Familien mit einem diabetischen Kind die erforderliche soziale, ökonomische und emotionale Unterstützung erhalten.
- Ausbau vorhandener Referenzzentren für die Betreuung, Behandlung, Schulung und Forschung im Bereich Diabetes; Schaffung neuer Zentren, wenn der Bedarf besteht und die Möglichkeiten vorhanden sind.
- Förderung von Unabhängigkeit, Chancengleichheit und voller Eigenständigkeit aller Diabetiker - Kinder, Erwachsener, Menschen im Berufsalter und Senioren.
- Beseitigung von Hindernissen gegen die bestmögliche Integration von Diabetikern in die Gesellschaft. Umsetzung effektiver Maßnahmen zur Prävention kostenaufwendiger Folgeschäden
- Verminderung neuer diabetesbedingter Erblindungen um ein Drittel oder mehr.
- Verringerung neu auftretenden terminalen Nierenversagens wegen Diabetes um mindestens ein Drittel.
- Senkung der Zahl von Amputationen aufgrund diabetesbedingter Gangrän um mindestens die Hälfte.
- Verminderung der Morbidität und Mortalität bei koronarer Herzerkrankung von Diabetikern mittels intensiver Programme zur Verringerung der Risikofaktoren.
- Normaler Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit Diabetes.
- Einrichtung von Systemen zum Monitoring (Begleitüberwachung) und zur Lenkung von Versorgung sowie von laborchemischen und technischen Verfahren bei Diagnostik, Behandlung

und Selbstkontrolle für das Qualitätsmanagement im Bereich Diabetes; die Systeme sollen dem jeweils aktuellen Entwicklungsstand der Informationstechnologie entsprechen.

- Förderung der europäischen und internationalen Zusammenarbeit in Forschungs- und Entwicklungsprogrammen im Bereich Diabetes zusammen mit nationalen, regionalen und WHO-Einrichtungen und in aktiver Partnerschaft mit Diabetikerorganisationen.
- Ergreifen dringlicher Maßnahmen im Geiste des WHO-Programms "Gesundheit für alle" zur Schaffung gemeinsamer Instrumente der europäischen Regionalbüros von WHO und IDF zur Inangriffnahme, Beschleunigung und Förderung der Umsetzung dieser Empfehlungen.

Zum Abschluß der Tagung von St. Vincent verpflichteten sich alle Teilnehmer feierlich, nach Rückkehr in ihre Heimatländer, energisch und entschieden für die Umsetzung dieser Empfehlungen einzutreten.

Quelle: Deutscher Diabetiker Bund

Nr	Literatur	Leitlinien															Vertreten in Cochrane Review	Vertreten in IQWiG-Bericht	Häufigkeit der Zitation	
		ADA	Michigan Health System	SIGN	ICSI	VA/DoD	AACE	ESC/EASD	IDF	AAP	DDG	CDA	NVL	AkdÄ	NZGG	NICE				LL-Gruppe Hessen
1	AkdÄ, 2002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2	Anderson et al., 1997a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	5
3	Anderson et al., 1997b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	4	
4	Boehm et al., 2002	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
5	Campbell et al., 1996	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
6	Davey et al., 1997	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	4	
7	Harris et al.; 2003	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
8	Heinemann, 1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	
9	Herz et al., 2002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
10	Hirsch et al., 2005	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
11	Holleman & Hoekstra, 1997	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
12	Jovanovic et al., 1999	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	
13	Kazda et al., 2006	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
14	Koivisto et al.; 1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
15	Malone et al., 2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
16	McIntosh et al., 2001	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
17	Pettitt et al., 2003	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
18	Roach et al., 1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
19	Rosenfalck et al., 2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	
20	Ross et al., 2001	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
21	Shukla & Otten, 1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	
22	Siebenhofer et al., 2004	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Anzahl Literaturstellen, Eingeschlossen		0	0	0	0	2	3	0	2	1	4	7	5	5	1	5	1			

Publikation	IQWiG	Davey	CC	LL	Design ¹	Dauer ¹	N	Alter ²	Sex ³	Ddauer ⁴	Insulin ⁵	OAD	Ein- / Ausschlusskriterien
Altuntas, 2003	✓		✓		Parallel	6	60	54,4	-	7,2	NPH	k.A.	k.A. in der Publikation
Anderson, 1997a		✓	✓	✓	Cross-over	6	722	59	54	12,4	NPH/UL	Nein	Einschluss: 35-85 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD, Beta-Blockern oder Glucocorticoiden; CSII; BMI > 35 Kg/m ² ; Insulindosis > 2,0 U/kg / Tag; klin. bekannte Wahrnehmungsstörung von schweren Hypoglykämien
Anderson, 1997b	✓	✓	✓	✓	Parallel	12	631	56	51,6	12,2	NPH/UL	Nein	Einschluss: 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
Bastyr, 2000b	✓	✓			Parallel	12	365	56,4	55,6	7,9	NPH/UL	k.A.	Einschluss: 35-85 Jahre; vorherige Insulintherapie < 2 Monate Ausschluss: k.A.
Boehm, 2002			✓	✓	Parallel	3	291	63,3	52,9	14,7	30/70	k.A.	Einschluss: nur Teilangaben (BMI ≤ 35 kg/m ² , HbA _{1c} ≤ 11,0%) Ausschluss: k.A. in der Publikation
Bretzel, 2004			✓		Parallel	3	155	61,7	54,2	-	NPH	Nein	Einschluss: ≥ 35 Jahre, Diabetesdauer & -behandl. > 1 J., HbA _{1c} ≤ 10,0%, BMI 23-37 kg/m ² Ausschluss: proliferative Retinopathie, klin. rel. Nephropathie, Neuropathie, Lebererkrankungen, NYHA III & IV, unkontrollierte Hypertonie, system. Corticoidtherapie, Insulindosen > 1,4 U / kg / Tag

Publikation	IQWiG	Davey	CC	LL	Design ¹	Dauer ¹	N	Alter ²	Sex ³	Ddauer ⁴	Insulin ⁵	OAD	Ein- / Ausschlusskriterien
Chan, 2004			✓		Cross-over	6	30	42,2	53,3	7,8	NPH	k.A.	Einschluss: 18-70 Jahre, zweifache Insulin Injektion / Tag Ausschluss: Lebererkrankungen, Nephropathie, kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der vergangenen 6 Monate, pAVK, Schwangerschaft, erwartete non-Compliance, Unfähigkeit zur Selbstinjektion, Insulinallergie
Dailey, 2004	✓				Parallel	6,5	876	58-59	53	14	NPH	Ja	Einschluss: ≥ 18 Jahre, vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate), HbA _{1c} : 6-11,0% Ausschluss: k.A. in der Publikation
Gallagher, 2005			✓		Cross-over	3	21	66	76,2	11	NPH	k.A.	k.A. in der Publikation
Herz, 2002a			✓	✓	Cross-over	2	37	55,9	51,4	-	Mix [§]	Nein	Einschluss: 36-69 Jahre, HbA _{1c} <10%, Vortherapie ≥ 1 Monat mit premixed Insulin, fähig für Belastungstest (Ergometer) und einem Herzschlag von 120 Schlägen / Min Ausschluss: jedwede begleitende Erkrankung, BMI > 35 kg/m ² , system. Glucocorticoide, Insulindosis > 2,0 U / kg / Tag
Herz, 2003			✓		Cross-over	2	25	-	-	-	Mix [§]	Nein	Einschluss: 40-70 Jahre, HbA _{1c} <10%, Vorther. ≥ 3 Monat mit premixed Insulin inkl. SMBG Ausschluss: Spritz-Ess-Abstand 30-45 min., jedwede begleitende Erkrankung, BMI > 35 kg/m ² , system. Glucocorticoide, Insulindosis > 2,0 U / kg / Tag, OAD

Publikation	IQWiG	Davey	CC	LL	Design ¹	Dauer ¹	N	Alter ²	Sex ³	Ddauer ⁴	Insulin ⁵	OAD	Ein- / Ausschlusskriterien
HMR1964-3005 ⁶	✓				Parallel	6,5	890	60	49	14	NPH	Ja*	Einschluss: vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate), HbA _{1C} : 6-11,0% Ausschluss: proliferative Retinopathie, Behandlung mit Gliniden oder Glitazonen < 4 Wochen
Jovanovic, 1999 ⁷				✓	Parallel	1,5	42	29,8-34,2	0	-	NPH	-	Einschluss: 14.-32. Schwangerschaftswoche; Behandlungsfehler mit Diät & Bewegung Ausschluss: vorherige Insulintherapie; begleitende organische Erkrankungen
Kazda, 2006 ⁸				✓	Parallel	6	52 (159)	60,4	62	5,3	vs. Mix vs. Glargin**	Nein	Einschluss: 30-75 Jahre; Diabetesdauer: 1-10 Jahre; keine Insulintherapie ≤3 Monate; BMI < 40 kg/m ² ; HbA _{1C} : 6,0-10,5% Ausschluss: k.A.
Koivisto; 1999				✓	Cross-over	< 1	22	62	55	15	-	Nein	k.A. in der Publikation
Kotsanos, 1997			✓		Cross-over	6	942	58,2	57,4	12,5	NPH/UL	k.A.	Einschluss: 35-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate) Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Nutzung von OAD; Insulinpumpentherapie
Malone, 2000				✓	Cross-over	< 1	84	59,2-60,5	63	14,0-16,2	NPH	Nein	Einschluss: stabiler glykämischer Stoffwechsel; Insulintherapie ≥ 30 Tage; BMI ≤ 35 kg/m ² Ausschluss: begleitende Erkrankungen; Schwangerschaft und Stillzeit; system. Glucocorticoide; Insulindosis > 2,0 U / kg / Tag; Ultra lente

Publikation	IQWiG	Davey	CC	LL	Design ¹	Dauer ¹	N	Alter ²	Sex ³	Ddauer ⁴	Insulin ⁵	OAD	Ein- / Ausschlusskriterien
Pettitt, 2003 ⁷				✓	Cross-over	< 1	15	31,9	0	-	-	-	Einschluss: Gestationsdiabetes; Behandlungsfehler mit Diät & Bewegung Ausschluss: k.A.
Roach, 1999a			✓		Cross-over	6	100	59,0	47,6	12,6	Mix ^{§§}	Nein	Einschluss: 18-70 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 120 Tage) Ausschluss: HbA _{1c} > 9,2%, klin. rel. Nieren- / Leberinsuffizienz, kardiale Erkrankungen, Krebs, Drogen- / Alkoholmissbrauch, Insulinallergie, OAD, wiederkehrende schwerw. Hypoglykämien, Anämien, system. Glucocorticoide, Insulindosis > 2,0 U / kg / Tag
Roach, 1999b			✓	✓	Cross-over	6	89	57	-	~12-13	Mix [§]	Nein	Einschluss: 18-75 Jahre; vorherige Insulintherapie (≥ 30 Tage) Ausschluss: HbA _{1c} > 9,2%, klin. rel. Nieren- / Leberinsuffizienz, proliferat. Retinopathie, kardiale Erkrankungen, Krebs, Drogen- / Alkoholmissbrauch, Insulinallergie, wiederkehrende schwerw. Hypoglykämien, Anämien, system. Glucocorticoide, Insulindosis > 2,0 U / kg / Tag, OAD, BMI > 35 kg/m ² , Schwangerschaft
Rosenfalck, 2000				✓	Cross-over	< 1	25	59,7	56	12,5	-	k.A.	Einschluss: 40-75 Jahre; Diabetesdauer: > 15 Monate; Insulintherapie ≥ 3 Monate; BMI ≤ 35 kg/m ² ; HbA _{1c} ≤ 10,5%; C-Peptid Level ≥ 0,32 mmol/l Ausschluss: Diagnose < 1 Jahr; schwere Diabetes bezogene Spätkomplikationen

Publikation	IQWiG	Davey	CC	LL	Design ¹	Dauer ¹	N	Alter ²	Sex ³	Ddauer ⁴	Insulin ⁵	OAD	Ein- / Ausschlusskriterien
Ross, 2001	✓		✓	✓	Parallel	5,5	148	58,5	43,9	11	NPH	k.A.	Einschluss: max. tolerierbare Dosis OAD (Metformin & SU) Ausschluss: längerfristige Insulintherapie, schwere Retinopathie oder Neuropathie, > 2 schwerwiegende Hypoglykämien im vergangenen Jahr
Skrha, 2002			✓		Cross-over	4	62	-	-	-	NPH	k.A.	Einschluss: vorherige Insulintherapie (≥ 2 Monate), Fähigkeit zur SMBG, Compliance Ausschluss: jedwede andere schwere Erkrankung; Schwangerschaft; Insulindosis > 2,0 U / kg / Tag; bekannte Wahrnehmungsstörung von schw. Hypoglykämien; Insulinallergie
Vignati, 1997			✓		Cross-over	4	707	57,6	53,0	12,8	NPH	k.A.	Einschluss: 18-70 Jahre, Vortherapie: zweifache Insulingabe für > 2 Monate Ausschluss: jedwede begleitende schwerwiegende Erkrankung, jedweder anderer Faktor, der einer Beendigung der Studie entgegensteht, OAD
¹ Studien- (in Monaten) ² in Jahren ³ Anteil „männlich“ ⁴ Diabetesdauer (in Jahren) ⁵ sofern nichts anderes angegeben: Basalinsulin ⁶ Studienbericht: Angaben aus IQWiG-Bericht (IQWiG, 2005) ⁷ Gestationsdiabetes ⁸ Angegeben sind die Werte der Typ-2-Diabetiker mit Insulin lispro (in Klammern: Gesamt)						[§] Analoga 25/75 vs. Human 30/70 ^{§§} Analoga 50/50 (AM) & Analoga 25/75 (PM) vs. Human 50/50 (AM) & Human 30/70 (PM) [*] außer Glinide und Glitazone ^{**} Lispro vs. LiproMix vs. Glargin CC Cochrane Review LL RCT Evidenz aus eingeschlossenen Leitlinien							

Lebenslauf



Persönliche Daten

Matthias S. Pfannkuche

Apotheker

* 08.01.1980 in Brühl / Rheinl.

ledig

Schulausbildung

09/1986 – 06/1990

Grundschule Brühl-Badorf

08/1990 – 06/1999

St.-Ursula Gymnasium, Brühl

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (2,2)

Zivildienst

08/1999 – 06/2000

Johanniter-Unfall-Hilfe e.V. in Brühl

Hochschulausbildung

10/2000 – 10/2004

Studium der Pharmazie an der Johann Wolfgang
Goethe-Universität Frankfurt/Main

08/2002

1.Staatsexamen Pharmazie (3,75)

10/2004

2.Staatsexamen Pharmazie (1,50)

11/2005

3. Staatsexamen Pharmazie (2,50)

12/2005

Approbation als Apotheker

Praktika

11/2004 – 04/2005

Im Rahmen des Praktischen Jahres halbjährliches Praktikum bei der
HEXAL AG, Abteilungen Gesundheitspolitik und Marketing,
Holzkirchen

05/2005 – 10/2005

Im Rahmen des Praktischen Jahres halbjährliches Praktikum in der
Apotheke im Wal*Mart, Bremen

Promotion

seit 01/2006 Promotion an der Universität Frankfurt, Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie, bei Prof. Dr. Theo Dingermann und Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen) mit einer Arbeit über den Nutzen von kurzwirksamen Insulinanaloga auf der Basis einer Sekundärdatenanalyse

Weiterbildung

11/2006 Grundkurs Evidenzbasierte Medizin
11/2006 Freiwilliges Fortbildungszertifikat für Apotheker
09/2007 Aufbaukurs Evidenzbasierte Medizin

Beruflicher Werdegang

12/2005 – 05/2008 Apotheker in der Apotheke im Real, Duckwitzstr., Bremen (ehemals im Wal*Mart)
01/2006 – 07/2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Arzneimittelanwendungsforschung an der Universität Bremen (Drittmittelprojekte mit Krankenkassen zur Verbesserung der Qualität und Effizienz in der Arzneimittelversorgung)
seit 08/2008 Manager Gesundheitsökonomie bei der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim

Ehrenamtliche Tätigkeiten

11/2001 – 11/2004 Generalsekretär (11/2001-11/2003) und Präsident (11/2003-11/2004) des Bundesverbandes der Pharmaziestudierenden in Deutschland e.V. (BPhD)
seit 01/2005 2. Vorsitzender der Alumni und Freunde der Pharmazeutischen Institute der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main e.V.
seit 12/2007 Mitglied des Vorstandes (Beisitzer) der Fachgruppe der Apotheker in Wissenschaft, Industrie und Verwaltung (WIV)
seit 08/2006 Mitglied der Zertifizierungskommission (DIN ISO 9001:2000) der Apothekerkammer Bremen

Mitgliedschaften

- Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. (DPhG)
- Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)
- Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel-epidemiologie e.V. (GAA)
- AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie e.V. (DGEpi)
- International Society for Pharmacoeconomics und Outcome Research (ISPOR)

Publikationsverzeichnis

Stand: 07 / 2009

Veröffentlichungen

1 Beiträge in Refereed Journals

Pfannkuche MS, Glaeske G, Neye H, Schöffski O, Hoffmann F (2008)

Kostenvergleiche auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung.

Gesundh ökon Qual manag; 14 (1): 17-23

Pfannkuche MS, Glaeske G (2008)

Tyrosinkinaseinhibitoren – Innovationen mit systemsprengendem Potenzial?

Pharm Unserer Zeit; 37(5):416-22.

Hoffmann F, Glaeske G, Pfannkuche M (2008):

Korrekte Erfassung von Arzneimittelroutinedaten bei Betäubungsmittelrezepten und Muster 16 im Jahr 2006.

GMS Med Inform Biom Epidemiol, 4(2): Doc07

Hoffmann F, Pfannkuche MS, Glaeske G (2008)

Validität forschungsrelevanter Informationen in Arzneimittelroutinedaten über die Jahre 2000 – 2006.

DMW; 133 (18): 945-949

Pfannkuche MS, Hoffmann F, Glaeske G (2008)

Marktentwicklungen und -bedeutung von Reimporten in den Jahren 2000 – 2006 – Eine Analyse auf der Basis von Routinedaten.

Gesundh ökon Qual manag; 13 (2): 83-91

Pfannkuche MS, Hoffmann F, Meyer F, Glaeske G (2007)

Vergleichende Bewertung von Methoden zur Ermittlung von Effizienzreserven in der Arzneimittelversorgung.

Gesundheitswesen; 69 (12): 670-678

Hoffmann F, Pfannkuche MS, Glaeske G (2007)

Wie häufig sind Verordnungs- und Abgabedatum von Arzneimitteln in Routinedaten korrekt erfasst?

Bundesgesundheitsbl; 50 (11): 1418-1423

Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G (2007)

Hochverbrauch von Zolpidem und Zopiclon. Querschnittsstudie auf Basis von Krankenkassendaten.

Nervenarzt; 79 (1): 67-72

2 Beiträge in Sammelbänden

Pfannkuche M, Glaeske G, Hoffmann F (2008)

Rabattverträge bei Medikamenten: Erfahrungen der Patienten.

In: Robert Amhof (Hg.): Gesundheitsmonitor 2008. 165f., Gütersloh: Bertelsmann Stiftung

Pfannkuche MS, Hoffmann F (2008)

Versorgung von Diabetikern mit Diabetes-Teststreifen.

In: Glaeske G, Kemper C: GEK-Hilfsmittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin: 150-175

Pfannkuche MS, Schicktanz C (2008)

Diabetes mellitus im höheren Lebensalter.

In: Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin: 161-167

Pfannkuche MS, Schicktanz C (2008)

Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter.

In: Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin: 120-128

Pfannkuche MS, Hoffmann F, Glaeske G (2008)

Wirtschaftlichkeitsreserven im Zeitalter von Rabattverträgen.

In: Glaeske G, Schicktanz C, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin: 79-98

Pfannkuche MS (2007)

Disease-Management-Programm – Diabetes mellitus Typ-2.

In: Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2007. Asgard-Verlag: 245-266

Pfannkuche MS, Schicktanz C (2007)

Indikationsbereich Diabetes

In: Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2007. Asgard-Verlag: 177-225

Pfannkuche M, Schicktanz C (2006)

Indikationsbereich Diabetes

In: Glaeske G, Janhsen K: GEK-Arzneimittel-Report 2006 Asgard-Verlag: 151-179

3 Weitere Wissenschaftliche Veröffentlichungen: Periodika, Graue Literatur, Zeitschriftenartikel

Pfannkuche MS, Glaeske G, Sawicki PT, Fleer D (2008)

Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln. Teil 2: Grundlagen, Werkzeuge und Ablauf einer Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln in Deutschland.

DAZ; 148 (32): 3508-3512

Pfannkuche MS, Glaeske G, Sawicki PT, Fleer D (2008)

Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln Teil 1: Verankerung der Nutzen-Bewertung im System der gesetzlichen Krankenversicherung.

DAZ; 148 (31): 3375-3379

Pfannkuche MS, Glaeske G (2007)

Rabattverträge, Zielpreisvereinbarungen oder ein „dritter Weg“? – Einige Gedanken zu vertraglichen Alternativen in der Arzneimittelversorgung -

DAZ; 147 (44): 4971-4973

Glaeske G, Hoffmann F, Pfannkuche MS (2007)

Rabattverträge für Arzneimittel: Risiken und Nebenwirkungen bedacht?

Dr. med. Mabuse; 32 (169): 66.

Nachdruck in: DAZ; 147 (44): 4972

Pfannkuche M, Hoffmann F (2007)

Pharmakotherapie bei Erkältungskrankheiten im Kindesalter.

Kinderkrankenschwester; 26(3): 109-112

Pfannkuche MS, Hoffmann F, Glaeske G (2007)

Rabattverträge für Arzneimittel: Noch mehr Intransparenz im Pharmamarkt?

DAZ; 147(22): 2508-2512

Pfannkuche M, Glaeske G (2006)

Einzelimport von Arzneimitteln nach §73 Abs. 3 AMG

DAZ; 146 (45): 4792-4802

4 Noch nicht Veröffentlicht

Hoffmann F, Glaeske G, Pfannkuche MS (2009)

Hat sich die Nutzung von aut idem durch die Einführung von Rabattverträgen verändert?

Dtsch Ärztebl (accepted)

Poster

Günther J, Hoffmann F, Glaeske G, Hofmann D, Pfannkuche MS (2007):

Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Enuresis – Analyse von Verordnungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung –

8. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin, Berlin

German Medical Science; 2007. Doc 07ebm082

www.egms.de/en/meetings/ebm2007/07ebm082.shtml

Pfannkuche MS, Schicktanz C, Janhsen K, Glaeske G (2006):

Diabetes mellitus – Verordnungssituation bei einer gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland. 13. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung, Berlin

Vorträge

DPhG Landesgruppe Rheinland-Pfalz, Mainz (2009):

„Kosten-Nutzen-Bewertungen von Arzneimitteln – Arbeit und Methodik des IQWiG“

Expertenworkshop – Kostenvergleiche für Arzneimittel auf der Basis von DDD im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung, Bremen (2008):

„Das DDD Konzept und Preisvergleiche – Praktische Probleme und Stolperfallen“

Kirchheim Forum Diabetes 2007, Wiesbaden (2007):

"Versorgungssituation von Diabetikern im ambulant ärztlichen Sektor"

14. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung, Frankfurt (2007): **"Vergleichende Bewertung von Methoden zur Ermittlung von Effizienzreserven in der Arzneimittelversorgung"**

German Medical Science GMS Publishing House; 2007. Doc 07gaa08,

www.egms.de/en/meetings/gaa2007/07gaa08.shtml

13. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung, Berlin (2006):

"Optimierung der Arzneimitteltherapie von Kindern auf der Grundlage der Analyse von Krankenkassendaten",

German Medical Science GMS Publishing House; 2006. Doc06gaa10,

www.egms.de/en/meetings/gaa2006/06gaa10.shtml

Kirchengemeinde Brühl (2006):

"Grippe / grippaler Infekt - Droht eine neue Influenzaepidemie?"

Symposium: Umgang mit Medikamenten im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung von ADHS, Quickborn (2006):

"Arzneimittelgebrauch bei Kindern"