

Die COMPACT-Studie: Pioglitazon und Insulin in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes - eine medizinische und pharmakoökonomische Analyse

C. Münscher¹, F. Potthoff, G. Lübben², J. Weidenhammer³, U. Golbach⁴, F.-M. Niemann³, R. Lundershausen⁴, K. Kusterer⁵, A. Lütke⁶

Zusammenfassung

Einleitung: Pioglitazon, ein Thiazolidindione, ist ein orales Antidiabetikum, das seine Wirkung über eine Reduktion der Insulinresistenz, eine der Hauptursachen für das Entstehen eines Typ-2-Diabetes, entfaltet. Insulin wird zur Behebung des obligaten Sekretionsdefizits eingesetzt und ist eine der häufigsten bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes angewandten Therapieformen. Zielsetzung der COMPACT-Studie (Cost Measurement in Patients with Type-2-Diabetes: Actos® compared to other Antidiabetic Agents) war ein Vergleich der beiden Therapiemöglichkeiten unter Praxisbedingungen sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich der Bewertung unter Kosten-Wirksamkeits-Aspekten.

Methodik: Die COMPACT-Studie ist eine prospektive, kontrollierte, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie, bei der die Auswahl der Patienten, die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen und die Dosis durch den behandelnden Arzt festgelegt wurden. Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung umfaßten Plausibilitätskontrollen während der EDV-basierten Dokumentation, regelmäßiges Monitoring und Bestimmung des primären Zielparameters HbA_{1c}, der Lipidparameter und der Sicherheitsparameter im Zentrallabor. Infolge einer unter Praxisbedingungen nicht durchführbaren Randomisierung unter-

schieden sich beide Studiengruppen hinsichtlich Co-Morbidität und Diabetesdauer. Primärvariable war die Veränderung des Baseline HbA_{1c} nach 24 Wochen Therapie (Δ HbA_{1c}), wobei der Grenzwert für die therapeutische Äquivalenz auf 0,5 Prozentpunkte festgelegt wurde. Für die Analysen wurde die Perspektive der Kostenträger im Gesundheitswesen gewählt.

Ergebnisse: Die Wirksamkeitsanalyse wurde nach einem modifizierten Intention To Treat-Ansatz (Pioglitazon 437, Insulin 290 auswertbare Patienten) durchgeführt. Für alle Analysen erfolgte eine Adjustierung zum Ausgangswert. Δ HbA_{1c} betrug im Studienarm Pioglitazon durchschnittlich -0,65 und im Studienarm Insulin -0,44 Prozentpunkte. Der Nüchternblutzucker veränderte sich im gleichen Zeitraum im Studienarm Pioglitazon um -24,5 und im Studienarm Insulin um -16,4 mg/dl. Die Respondenrate (Δ HbA_{1c} \geq 0,6 Prozentpunkte) betrug im Studienarm Pioglitazon 50,4 % und im Studienarm Insulin 38,1 %. Die Kosten-Wirksamkeits-Analyse wurde auf die Per-Protocol-Population beschränkt (Pioglitazon 299, Insulin 218 Patienten). Die mittleren Gesamtkosten betrugen im Studienarm Pioglitazon 1.207 € und im Studienarm Insulin 1.510 €. Die Kosten der antidiabetischen Medikation und der Blutzuckerselbstmessung lagen im Mittel bei 646 € (Pioglitazon) und 774 € (Insulin). Im Hinblick auf die Kosten-Wirksamkeit der Behandlung (Δ HbA_{1c}/1 000 € und Kosten/0,5 Prozentpunkte Δ HbA_{1c}) war die Therapie mit Pioglitazon der Insulintherapie überlegen, vor allem bei insulinresistenten Patienten, bei übergewichtigen Patienten und bei Patienten mit einer Diabetesdauer von < 5 Jahren.

Schlußfolgerung: Eine Therapie des Typ-2-Diabetes mit Pioglitazon ist dem etablierten Standard Insulin hinsichtlich der

Stoffwechselkontrolle und aus ökonomischer Sicht nicht unterlegen.

Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes mellitus, Wirksamkeit, Kosten, Kosten-Wirksamkeit, Pioglitazon, Insulin, Pharmakoökonomie

Pioglitazone and Insulin for treatment of patients with type-2-diabetes mellitus - a medical and pharmaco-economic analysis

Summary

Background: Pioglitazone, a thiazolidinedione, is a member of a new class of oral antidiabetic agents targeted to treat insulin resistance, one of the major underlying cause of type-2-diabetes mellitus. Insulin is the common treatment strategy of type-2 diabetes. The COMPACT-Study aimed to compare both treatment options with regard to metabolic control and cost-effectiveness in a real-life setting.

Method: COMPACT is a prospective, multi-center, controlled, non-randomized observational study where patient selection, allocation to treatment and dose was left at the physicians discretion. Quality standards included plausibility checks, a regular monitoring and a central laboratory. Due to the observational character of the study relevant differences with regard to comorbidity and duration of diabetes are obvious. Primary variable was the change of HbA_{1c} compared to baseline (Δ HbA_{1c}), where a difference of < 0.5 %points between both arms was set for defining non-inferiority. Analyses were performed under the perspective of the German Statutory Health Care System.

Results: The effectiveness analysis has been conducted according to a modified

¹ MNC-Medical Netcare, Münster

² Takeda Pharma, Aachen

³ Institut für Gesundheits-System-Forschung GmbH, Kiel

⁴ Klinikum Bergfried, Saalfeld

⁵ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Mannheim

⁶ Medinform, Scharbeutz

intention-to-treat method (pioglitazone 437 and insulin 290 eligible patients). An adjustment to baseline was made for every analysis. The mean Δ HbA_{1c} was -0.65 in the pioglitazone- and -0.44 %points in the insulin-group. Δ fasting plasma glucose was -24.5 in the pioglitazone- and -16.4 mg/dl in the insulin-group. Responder rates (Δ HbA_{1c} \geq 0.6 %points) were 50.4 % (pioglitazone) and 38.1 % (insulin). The cost-effectiveness analysis was conducted for the per-protocol-population (pioglitazone 299 and insulin 218 eligible patients). Mean total treatment costs were 1 207 (pioglitazone) and 1 510 (insulin). Mean costs for antidiabetic medication and glucose self-monitoring could be assessed as 646 (pioglitazone) and 774 (insulin). Compared to insulin, pioglitazone revealed to be most cost-effective (Δ HbA_{1c}/1 000 and cost/0,5 %points Δ HbA_{1c}) in the insulin resistant individuals, the more obese individuals and individuals with shorter diabetes duration (< 5 years).

Conclusions: Pioglitazone proved to be non-inferior to insulin treatment in terms of metabolic control as well as cost-effectiveness.

Key words

Type-2-diabetes mellitus, effectiveness, costs, cost-effectiveness, pioglitazone, insulin, pharmacoconomics

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die aufgrund der steigenden Prävalenz und der hohen Behandlungskosten - nicht nur der Erkrankung selbst, sondern vor allem ihrer mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen - eine enorme sozioökonomische Belastung darstellt. Bei Annahme einer Prävalenzrate von 4 bis 5 % [1, 2, 3] leiden in Deutschland zwischen 3,5 und 4 Millionen Personen an Diabetes mellitus; die Dunkelziffer dürfte jedoch weit höher liegen.

Zu den durch Diabetes mellitus verursachten Kosten lagen lange Zeit nur lückenhafte Daten, die hauptsächlich auf Schätzungen beruhten, vor. Im Rahmen der CODE-2[®]-Studie (Cost of Diabetes in Europe - Type 2) wurden im deutschen Studienarm die durch Diabetes mellitus verursachten Gesamtkosten für 809 Patienten retrospektiv über einen Zeitraum von einem Jahr erfaßt und auf die Gesamtpopulation der Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland hochgerechnet. Es ergaben sich für das Jahr 1998 Kosten in Höhe von 16,1 Milliarden Euro. Den größten Teil der Kosten trug mit ca. 9,5 Milliarden Euro die GKV (8 % ihrer Leistungsausgaben). 50 % der Kosten entfielen auf stationäre Behandlung, 13 % auf ambulante Behandlung und 27 % auf Arzneimittel, wobei nur ein geringer Anteil der Gesamtkosten (7 %) durch Antidiabetika entstand.

Die Höhe der Behandlungskosten wurde vor allem durch die vorliegenden diabetischen Folgeerkrankungen bestimmt. Für einen Diabetiker mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen waren die durchschnittlichen Kosten gut dreimal so hoch wie für einen Diabetiker ohne Komplikationen [4].

In der TEMPO-Studie[®] wurden neben diabetesassoziierten Komplikationen und Therapieergebnissen die im Behandlungsprozeß in diabetologischen Schwerpunktpraxen entstandenen Kosten des Diabetes mellitus erfaßt. Die auf 12 Monate hochgerechneten Kosten der 5.245 Typ-2-

Diabetiker betragen insgesamt 12,33 Millionen Euro bzw. durchschnittlich 2.352 Euro pro Patient [5].

Die Ergebnisse der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) haben gezeigt, daß jede Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Typ-2-Diabetikern das prospektive Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Herz-Kreislauf-Mortalität und Gesamtmortalität senkt. Das niedrigste Risiko besteht, wenn der HbA_{1c}-Wert nahe dem Normwert (< 6,0 %) liegt [6].

Die Kosten-Nutzen-Analyse im Rahmen der UKPDS hat ergeben, daß die höheren Kosten für eine intensivere und bessere Diabeteseinstellung bereits innerhalb von 10 Jahren deutlich von den Einsparungen aufgrund der seltener auftretenden Komplikationen übertroffen werden, d. h. eine optimierte Behandlung des Typ-2-Diabetes nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll ist [7].

Die Auswahl eines geeigneten Antidiabetikums unter Kostenaspekten sollte daher nicht nur die kurzfristigen Kosten (z. B. Tagestherapiekosten, Kosten einer verstärkten Blutzuckerkontrolle), sondern auch die mittel- und langfristigen Kosteneinsparungen durch Reduzierung der diabetischen Komplikationen berücksichtigen. Pharmazeutische Unternehmen haben die Verantwortung, in Form einer pharmakoökonomischen Analyse Belege für den wirtschaftlichen Einsatz eines Arzneimittels zu erbringen.

Insulinresistenz und eine zunehmende Betazellfunktion sind die beiden pathophysiologischen Leit-Charakteristika des Typ-2-Diabetes. Pioglitazon ist ein seit kurzem verfügbares orales Antidiabetikum aus der Substanzklasse der Glitazone. Über die Aktivierung des Peroxisome Proliferator Activating Receptors (PPAR- γ) kommt es zu einer verstärkten Insulinwirkung an den insulinsensitiven Zielgeweben. Mit den Glitazonen wird erstmals eine zielgerichtete Therapie der Insulinresistenz möglich. Insulin wird zur Behebung des obligaten Sekretionsdefizits eingesetzt und ist eine der häufigsten bei

der Behandlung des Typ-2-Diabetes angewandten Therapieformen. Zielsetzung der COMPACT-Studie (Cost Measurement in Patients with Type-2-Diabetes: Actos® compared to other Antidiabetic Agents) war die Gewinnung von Daten zur Wirksamkeit einer Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapie mit Insulin und die Bewertung des jeweiligen Therapieerfolges unter Kosten-Wirksamkeits-Aspekten.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Die COMPACT-Studie ist ein prospektiver, multizentrischer, kontrollierter, nicht-randomisierter und nicht-intervenierender Parallelgruppenvergleich unter Praxisbedingungen, der im Zeitraum April 2001 bis Oktober 2002 in 51 diabetologischen Schwerpunktpraxen durchgeführt wurde. Bei den Patienten handelte es sich um Typ-2-Diabetiker mit einem HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 und 10 %, die mit ihrer bisherigen Therapie nicht ausreichend behandelt waren und bei denen im Dokumentationszeitraum ein neues Antidiabetikum eingeführt werden sollte. Die neue Therapie wurde durch den behandelnden Arzt festgelegt und enthielt entweder Pioglitazon (503 Patienten), andere orale Antidiabetika (224 Patienten) oder Insulin (326 Patienten). Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Wochen. Auf eine Randomisierung mußte verzichtet werden, da in den Beobachtungsgruppen unterschiedliche Applikationsformen (subkutan/oral) zum Einsatz kamen und für eine ökonomische Analyse die Praxisbedingungen zu berücksichtigen waren. In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Darstellung der Beobachtungsgruppe 2 (orale Antidiabetika) aufgrund der Heterogenität bei der Therapiewahl zunächst verzichtet und eine ausführliche Präsentation der Ergebnisse einer zukünftigen Ausarbeitung überlassen.

2.2. Dokumentierte Parameter

Alle für die Studie relevanten Parameter wurden vor Beginn der Thera-

Tabelle 1: Dokumentierte Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen

Risikofaktoren
Rauchen
Familiäre Belastung 1. Grades für Diabetes mellitus
Erlebter Myokardinfarkt
Erlebter Apoplex
BMI
Risiko eines Myokardinfarkts innerhalb der nächsten 10 Jahre
Begleiterkrankungen
Hypertonie
Dyslipidämie
Koronare Herzkrankheit
Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Diabetische Folgeerkrankungen
Nephropathie (einschließlich Status)
Neuropathie (einschließlich Status)
Diabetisches Fußsyndrom (einschließlich Status, getrennt für linken und rechten Fuß)
Diabetische Retinopathie (einschließlich Status, getrennt für linkes und rechtes Auge)

pie (Baseline), nach 12 Wochen und nach 24 Wochen dokumentiert. Neben den demographischen Angaben wurden sowohl bekannte Dauer des Diabetes, Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen, antidiabetische Therapie und Begleitmedikation, Befunde als auch die im Beobachtungszeitraum entstandenen direkten und indirekten Kosten erfaßt. Die Diagnostik der makro- und mikrovaskulären Komplikationen orientierte sich an den Vorgaben der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und wurde in den vorliegenden Progressionsstadien zu jedem Beobachtungspunkt erfaßt [23]. Ein Follow-up ist geplant, wobei eine

Gesamt-Beobachtungsdauer von 48 Wochen angestrebt wird.

2.3 Datenerfassung und Qualitätssicherung

Vor Beginn der Studie wurden Studiendesign, Vorgehensweisen und Verantwortlichkeiten sowie Maßnahmen zur Qualitätssicherung im Studienprotokoll festgehalten. Ergänzend wurde im statistischen Analyseplan die Methodik der Datenauswertung präzisiert. Alle Daten wurden der bestehenden Dokumentation der teilnehmenden Zentren, die regelmäßig und standardisiert gemäß den regionalen Diabetesvereinbarungen erfolgt, entnommen. Die Dokumentation wurde ausschließlich EDV-basiert durchgeführt. Die Daten wurden mindestens einmal pro Quartal in eine lokale Datenbank (DBISAM) übertragen und ebenfalls mindestens einmal pro Quartal in einer zentralen Datenbank (SPSS 10.0 für Windows) zusammengeführt. Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung umfaßten Plausibilitätskontrollen direkt bei der Datenerfassung, regelmäßiges Monitoring und Bestimmung des primären Zielparameters und der Sicherheitsparameter im Zentrallabor (PD Dr. W. März, Universitätsklinikum Freiburg).

2.4. Wahl der Perspektive

Die pharmakoökonomische Analyse wurde in Form einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse durchgeführt. Es wurde die Perspektive der Kostenträger im Gesundheitswesen gewählt, so daß nur die Kosten berücksichtigt wurden, die den Kostenträgern entstanden waren. Die Lebensqualität der Patienten wurde aufgrund der gewählten Analyseform nicht berücksichtigt.

2.5. Auswertungspopulationen

Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte nach einem modifizierten Intention To Treat-Ansatz.

Auswertungspopulation der Intention To Treat-Analyse (ITT-Population) waren alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und für die zumindest vor Beginn der

Tabelle 2: Auswertungspopulationen

Studienarm Population	Pioglitazon				Insulin			
	ITT		PP		ITT		PP	
Auswertbare Patienten	437		299		290		218	
	Baseline	24 Wo.	Baseline	24 Wo.	Baseline	24 Wo.	Baseline	24 Wo.
HbA _{1c} (%)	7,95	7,37	7,96	7,31	8,40	7,78	8,43	7,80
NBZ (mg/dl)	161,79	138,81	161,67	137,82	170,74	149,19	168,01	144,53
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	203,88	205,42	203,99	204,13	203,71	197,80	204,84	197,89
HDL-Cholesterin (mg/dl)	39,64	44,00	39,75	44,31	43,93	46,33	43,56	46,29
LDL-Cholesterin (mg/dl)	114,66	119,42	114,99	119,63	115,42	111,91	117,21	112,55
Triglyzeride (mg/dl)	251,40	213,95	252,21	200,93	235,66	193,81	238,03	192,37

Therapie und nach 12 oder nach 24 Wochen Therapie ein Wert des primären Outcome-Parameters vorlag. Die Kostenanalyse und die Berechnung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses wurden auf die Gruppe von Patienten, bei denen keine Protokollverletzungen auftraten (PP-Population), beschränkt, da nur für diese vollständige Daten zur Wirksamkeit und zu den Kosten für den gesamten Beobachtungszeitraum vorlagen (Tab. 2).

2.6. Wirksamkeitsanalyse

Primärer klinischer Outcome-Parameter war die Zielgröße HbA_{1c}, die als Qualitätsindikator für die Diabetes-Therapie anerkannt ist. Die Primärvariable - Veränderung des HbA_{1c} nach 24 Wochen Therapie im Vergleich zum Ausgangswert - wurde einer induktiven statistischen Analyse unterworfen. Mit Hilfe eines Hypothesentests erfolgte die Prüfung auf Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit von Pioglitazon gegenüber Insulin, wobei der Grenzwert für die therapeutische Äquivalenz auf 0,5 Prozentpunkte festgelegt wurde. Als sekundäre Outcome-Parameter wurden Body Mass Index bzw. Gewicht, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Nüchtern-Triglyzeride, Blutdruck, Nüchternblutzucker und Responserrate analysiert. Zur Analyse möglicher Einflußfaktoren wie Geschlecht, Alter, Diabetesdauer, Be-

gleiterkrankungen sowie Ausgangswerte HbA_{1c} und Gewicht auf die Primärvariable - Veränderung des HbA_{1c} nach 24 Wochen Therapie - wurden sowohl einfache Korrelationsanalysen als auch simultane und schrittweise multiple Regressionsanalysen gerechnet. Im weiteren wurden lediglich diejenigen Prädiktoren berücksichtigt, welche sich auf dem Signifikanzniveau von 0,05 als prüfstatisch signifikant erwiesen. Eine generelle, stichprobeninvariante prädiktive Bedeutung kam danach ausschließlich dem Ausgangswert HbA_{1c} zu ($r/\beta = 0,45$; $p < 0,001$). Aus diesem Grunde erfolgte für alle Analysen der Primärvariablen HbA_{1c} eine Adjustierung zum Ausgangswert.

2.7. Kostenanalyse

Die Kostenanalyse umfaßte sowohl direkte als auch indirekte Kosten (Kosten der Arbeitsunfähigkeit), die während der Beobachtungsdauer entstanden waren. Zum Teil konnten die Kosten anhand der dokumentierten Daten berechnet werden, zum Teil mußten sie näherungsweise geschätzt oder aus anderen statistischen Quellen ermittelt werden. Alle Kosten wurden in Euro ausgewiesen. Antidiabetische und Begleitmedikation: Alle vom Prüfarzt verordneten Arzneimittel wurden anhand der Pharmazentralnummer (PZN) erfaßt und mit dem Apothekenabgabepreis gemäß Gelber Liste zum Zeitpunkt

der Verordnung bewertet. Medikamente, die von anderen Ärzten verordnet wurden, und Selbstmedikation des Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlung: Die monetäre Bewertung der ärztlichen Behandlung erfolgte auf der Basis der Leistungsziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Punktwertes für Diabetologen. Die Laborleistungen des Zentrallabors wurden als Standardkennziffern erfaßt und mit dem im jeweiligen EBM angegebenen Betrag bewertet. Schulungsleistungen wurden spezifisch für die einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen anhand von EBM- oder Komplexziffern bewertet.

Krankenhausaufenthalte: Da eine Angabe zum Krankenhaustyp oder zur Abteilung nicht vorlag, wurde als Grundlage für die monetäre Bewertung der stationären Aufenthalte ein hochgerechneter durchschnittlicher bereinigter Pflegesatz in Höhe von 317,48 (2001) bzw. 326,07 Euro (2002) zugrunde gelegt [8, 9, 10, 11].

Heil- und Hilfsmittel: Die Kostenberechnung für verordnete Heil- und Hilfsmittel, einschließlich Blutzucker-Teststreifen, basierte auf den Preisen des Versandhandels [Quelle:

Produkte 2000/2001 für den Diabetiker; Agnost AG, Höhenkirchen].

Arbeitsunfähigkeit: Basis für die monetäre Bewertung eines Arbeitsunfähigkeitstages waren die durchschnittlichen Pro-Kopf-Bruttolöhne und -gehälter [12]. Aufgrund der gewählten Perspektive der Kostenträger konnten nur die Arbeitsunfähigkeitstage herangezogen werden, die über 30 Arbeitstage hinausgingen, da erst nach diesem Zeitraum eine Lohnfortzahlung durch die Kostenträger erfolgt. Da sich bei der Auswertung der Daten zeigte, daß nur 5 Patienten dieses Kriterium erfüllten, wurden die indirekten Kosten in der Kostenanalyse nicht berücksichtigt. Es erfolgte jedoch nachrichtlich die Angabe der Zahl der Krankschreibungen und der Summe der Arbeitsunfähigkeitstage (gesamt) und des resultierenden Produktivitätsverlustes. Da der Beobachtungszeitraum der COMPACT-Studie insgesamt mehr als ein Jahr betrug, erfolgte in Anlehnung an die Deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation [13] eine Diskontierung mit einer Rate von 5 %.

2.8. Kosten-Wirksamkeits-Analyse

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis wurde für die PP-Population ermittelt und anhand von zwei Quotienten - Veränderung des HbA_{1c}-Wertes pro 1.000 Euro Kosten und Kosten pro Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,5 Prozentpunkte - dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Wirksamkeit

Auswertungspopulation: Die Analyse der klinischen Wirksamkeit erfolgte für die ITT-Population (727 Patienten). Sie umfaßte 437 Patienten im Studienarm PIO und 290 Patienten im Studienarm INS. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 25,8 Wochen.

Demographische Daten: Das mittlere Lebensalter betrug im Studienarm PIO 60,4 (+/- 11,3) Jahre und im Studienarm INS 64,9 (+/- 10,0) Jahre.

Der Anteil der männlichen Patienten lag im Studienarm PIO mit 56,3 % über dem im Studienarm INS (46,2 %). Im Studienarm PIO war der Diabetes bereits seit 9,1 (+/- 6,9) Jahren und im Studienarm INS seit 13,1 (+/- 8,2) Jahren bekannt.

Insulinresistenz: Eine Insulinresistenz gemäß ATP-III-Score (offizieller Score des National Cholesterol Education Program [14, 15]) lag bei 83,1 % der Patienten im Studienarm PIO und bei 73,1 % im Studienarm INS vor.

Begleiterkrankungen: Der Anteil der Patienten mit Hypertonie und Dyslipidämie war in beiden Studienarmen nahezu gleich (Hypertonie: 62,9 % PIO, 65,2 % INS; Dyslipidämie: 56,3 % PIO, 52,4 % INS), während bei den Begleiterkrankungen KHK und pAVK deutliche Unterschiede bestanden (KHK: 7,3 % PIO, 19,7 % INS; pAVK: 5,0 % PIO, 12,4 % INS).

Risikofaktoren: 49,2 % im Studienarm PIO und 43,1 % im Studienarm INS hatten eine familiäre Diabetes-Belastung. Im Studienarm INS hatten 10,0 % der Patienten einen Myokardinfarkt und 4,8 % einen Aplex in der Anamnese; im Studienarm PIO lagen diese Anteile bei 2,3 bzw. 2,5 %. Ein hohes Risiko (> 20 %) für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre gemäß Framingham Scoring [16] hatten im Studienarm PIO 39,4 % und im Studienarm INS 35,2 % der Patienten (n = 588, nur Altersgruppe 30-74 Jahre und RRdiast < 100 mmHg). Der BMI lag im Studienarm PIO bei 31,0 % der Patienten zwischen 26 und 30 und bei 54,5 % über 30. Im Studienarm INS hatten 34,1 % einen BMI zwischen 26 und 30 und 42,5 % einen BMI, der über 30 lag.

Folgeerkrankungen: Diabetische Folgeerkrankungen kamen im Studienarm INS häufiger als im Studienarm PIO vor (Nephropathie: 13,7 % PIO, 22,4 % INS; Neuropathie: 19,9 % PIO, 39,7 % INS; diabetische Reti-

nopathie: 5,7 % PIO, 13,1 % INS; diabetisches Fußsyndrom: 6,4 % PIO, 10,7 % INS).

Wirksamkeit: Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach durchschnittlich 25,8 Wochen Therapie lag im Studienarm PIO bei -0,65 [95% CI: -0,55; -0,75] und im Studienarm INS bei -0,44 [95% CI: -0,31; -0,56] Prozentpunkten. Bei einer Diabetesdauer von unter 10 bzw. über 15 Jahren wurde im Studienarm PIO eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes erreicht als im Studienarm INS (Dauer < 5 Jahre: -0,87 PIO, -0,66 INS; Dauer 5- <10 Jahre: -0,49 PIO, -0,33 INS; Dauer > 15 Jahre: -0,68 PIO, -0,25 INS). Der auf den Ausgangswert adjustierte Nüchternblutzucker veränderte sich im gleichen Zeitraum im Studienarm PIO um 24,5 [95% CI: -20,0; -29,0] und im Studienarm INS um -16,4 [95% CI: 10,7; -22,1] mg/dl. Auf Baseline adjustiertes HDL-Cholesterin konnte im Studienarm PIO um 4,0 [95% CI: 3,2; 4,9] und im Studienarm INS um 3,0 [95% CI: 1,9; 4,1] mg/dl erhöht werden. Die adjustierte Veränderung der Triglyzeride betrug im Studienarm PIO -33,5 [95% CI: -22,4; 44,5] und im Studienarm INS -46,7 [95% CI: -33,2; -60,3] mg/dl. Gleichzeitig sank der Anteil der „Hochrisiko-Patienten“ (nach dem Framingham Score, MI-Risiko > 20 % innerhalb der nächsten 10 Jahre) im Studienarm PIO um 8,9 % (von 39,4 % auf 30,5 %) und im Studienarm INS um 5,0 % (von 35,2 % auf 30,2 %). Der Anteil von Patienten mit einem niedrigen Herzinfarktrisiko (nach dem Framingham Score, MI-Risiko < 10 % in den nächsten 10 Jahren) nahm im Studienarm PIO um 12,7% (von 26,4 % auf 39,1 %) und im Studienarm INS um 7,6 % (von 27,9 % auf 35,5 %) zu. Die Responderrate (Δ HbA_{1c} 0,6 Prozentpunkte) betrug im Studienarm PIO 50,4 % und im Studienarm INS 38,1 %.

3.2. Kosten-Wirksamkeits-Analyse

Die Kostenanalyse und die Berechnung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses wurden auf die PP-Popula-

tion beschränkt. Sie umfaßte 299 Patienten im Studienarm PIO und 218 im Studienarm INS. Im Hinblick auf Beobachtungsdauer, demographische Daten, Insulinresistenz, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und diabetische Folgeerkrankungen gab es keine nennenswerten Unterschiede zwischen ITT- und PP-Population.

Wirksamkeitsanalyse (PP-Population)

Die mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes nach durchschnittlich 25,9 Wochen Therapie lag nach Adjustierung auf den Ausgangswert im Studienarm PIO bei -0,72 [95% CI: -0,60; -0,84] und im Studienarm INS bei -0,42 [95% CI: -0,28; -0,57] Prozentpunkten. Das Ergebnis veränderte sich auch nach zusätzlicher Adjustierung für die Diabetesdauer nicht (Tab. 3).

Die Überlegenheit von Pioglitazon gegenüber Insulin hinsichtlich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes ergab sich

für nahezu alle analysierten Subgruppen. Besonders deutlich wurde der Wirksamkeitsunterschied bei insulinresistenten Patienten (PIO: -0,73; INS: -0,51), bei übergewichtigen Patienten (BMI 26-30: -0,75 PIO, -0,31 INS; BMI > 30: -0,80 PIO, -0,62) und bei Patienten mit einer Diabetesdauer von unter 5 Jahren (PIO: -0,94; INS: -0,55). Der Nüchternblutzucker veränderte sich im gleichen Zeitraum im Studienarm PIO um -24,5 [95% CI: -19,2; -29,8] und im Studienarm INS um -19,5 [95% CI: -13,1; -25,9] mg/dl. HDL-Cholesterin konnte im Studienarm PIO um 4,3 [95% CI: 3,2; 5,3] und im Studienarm INS um 3,3 [95% CI: 2,1; 4,6] mg/dl erhöht werden. Die Veränderung der Triglyzeride betrug im Studienarm PIO -46,3 [95% CI: -33,9; 58,7] und im Studienarm INS -49,6 [95% CI: -35,2; -64,1] mg/dl. Der Anteil der Patienten mit einem hohen Herzinfarkt-Risiko gemäß Framingham Scoring konnte im Stu-

dienarm PIO um 10,8 und im Studienarm INS um 9,1 Prozentpunkte gesenkt werden. Die Responderrate (Δ HbA_{1c} \geq 0,6 Prozentpunkte) betrug im Studienarm PIO 54,9 % und im Studienarm INS 37,2 %.

Kosten medizinischer Interventionen bei Typ-2-Diabetes

Bei der Kalkulation der direkten Kosten medizinischer Interventionen bei Typ-2-Diabetes wurden die im Beobachtungszeitraum entstandenen Kosten für Arzneimittel, ärztliche Behandlung, einschließlich Laborleistungen und Patientenschulung, stationäre Aufenthalte und Heil- und Hilfsmittel berücksichtigt. Die Kosten, die den Kostenträgern durch Arbeitsunfähigkeit entstanden waren, wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n=5) nicht in die Berechnung der Gesamtkosten einbezogen, sondern nur nachrichtlich ausgewiesen.

Die durchschnittlichen direkten Gesamtkosten betragen im Studienarm PIO 1.207 und im Studienarm INS 1.510 €. Die durch Arbeitsunfähigkeit verursachten indirekten Kosten betragen im Studienarm PIO im Mittel 75 € und im Studienarm INS 162 €. Abbildung 1 zeigt die Vertei-

Tabelle 3: Mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (Prozentpunkte) nach 26 Wochen Therapie mit Pioglitazon bzw. Insulin nach Subgruppen in der PP-Population

Patientengruppe	Pioglitazon		Insulin	
	Δ HbA _{1c}	n	Δ HbA _{1c}	n
Alle Patienten	-0,6485	299	-0,6248	218
Alle Patienten (Baseline-HbA _{1c} -adjustiert)	-0,7210	299	-0,4220	218
Nach Altersgruppe				
< 45 Jahre (adjustiert)	-0,6508	29	-0,4574	4
45 bis < 65 Jahre (adjustiert)	-0,7317	166	-0,4798	99
65 bis 75 Jahre (adjustiert)	-0,7574	77	-0,4150	82
> 75 Jahre (adjustiert)	-0,6084	27	-0,2901	33
Nach Diabetesdauer				
< 5 Jahre (adjustiert)	-0,9362	103	-0,5496	36
5 bis < 10 Jahre (adjustiert)	-0,5640	85	-0,3799	52
10 bis 15 Jahre (adjustiert)	-0,5668	59	-0,6451	61
> 15 Jahre (adjustiert)	-0,7195	52	-0,1987	69
Nach Body Mass Index (gruppiert)				
< 26 kg/m ² (adjustiert)	-0,3800	43	-0,2942	50
26 bis 30 kg/m ² (adjustiert)	-0,7471	92	-0,3140	73
> 30 kg/m ² (adjustiert)	-0,7956	162	-0,6176	91
Vortherapie				
Rein diätetisch/kein OAD (adjustiert)	-0,3218	2	-0,3828	68
OAD-Monotherapie (adjustiert)	-0,8318	209	-0,2363	65
OAD-Kombinationstherapie (adjustiert)	-0,4691	88	-0,5896	85

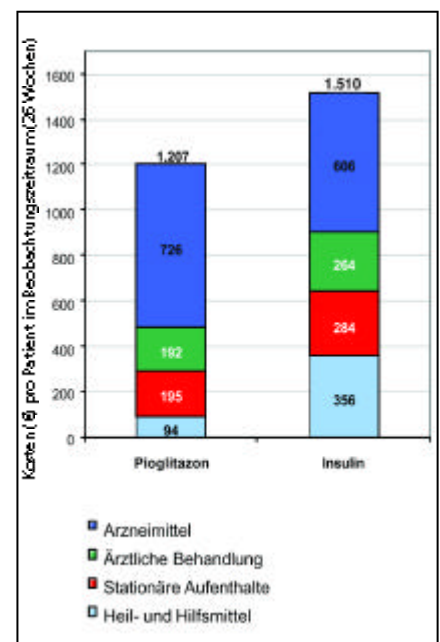


Abbildung 1: Durchschnittliche direkte Kosten pro Patient über 26 Wochen

Tabelle 4: Kosten-Wirksamkeits-Quotienten nach Subgruppen in der PP-Population

Patientengruppe	n		Δ HbA _{1c} pro 1 000 *		Kosten pro -0,5 Δ HbA _{1c} in **	
	PIO	INS	PIO	INS	PIO	INS
Alle Patienten	299	218	-0,5371	-0,4138	930,92	1.208,45
Alle Patienten (Baseline-HbA _{1c} -adjustiert)	299	218	-0,5972	-0,2795	837,31	1.789,20
Nach Altersgruppe						
< 45 Jahre (adjustiert)	29	4	-0,6934	-0,4046	721,06	1.235,88
45 bis < 65 Jahre (adjustiert)	166	99	-0,6448	-0,3118	775,42	1.603,71
65 bis 75 Jahre (adjustiert)	77	82	-0,5092	-0,2680	981,88	1.865,81
> 75 Jahre (adjustiert)	27	33	-0,5315	-0,2111	940,71	2.369,09
Nach Diabetesdauer						
< 5 Jahre (adjustiert)	103	36	-0,7590	-0,3688	658,72	1.355,66
5 bis < 10 Jahre (adjustiert)	85	52	-0,4698	-0,3033	1.063,98	1.641,05
10 bis 15 Jahre (adjustiert)	59	61	-0,5187	-0,4546	963,90	1.099,79
> 15 Jahre (adjustiert)	52	69	-0,5547	-0,1107	901,43	4.518,23
Nach Insulinresistenz (ATP-III-Score, V1)						
Insulinsensitiv (adjustiert)	45	50	-0,4878	-0,3622	1.025,04	1.380,29
Insulinresistent (adjustiert)	233	157	-0,6120	-0,2706	816,99	1.847,61
Nach Body Mass Index (gruppiert)						
< 26 kg/m ² (adjustiert)	43	50	-0,3274	-0,2232	1.527,10	2.239,88
26 bis 30 kg/m ² (adjustiert)	92	73	-0,5386	-0,1852	928,36	2.700,03
> 30 kg/m ² (adjustiert)	162	91	-0,7131	-0,4165	701,20	1.200,49

* Wirksamkeitsveränderung in Prozentpunkten HbA_{1c} nach 24 Wochen für einen Ressourceneinsatz von 1 000
 ** Ressourceneinsatz für eine Wirksamkeit von -0,5 Prozentpunkten HbA_{1c}

lung der Gesamtkosten auf die unterschiedlichen Partialkostenbereiche.

Der Anteil der Arzneimittelkosten, der auf die von der diabetologischen Schwerpunktpraxis verordnete anti-diabetische Medikation entfiel, lag im Studienarm PIO bei 76,7 % (557) und im Studienarm INS bei 73,9 % (448). Der deutlichste Kostenunterschied zwischen den beiden Studienarmen bestand bei den Heil- und Hilfsmitteln (PIO: 94 ; INS: 356). Dieser wurde zum größten Teil durch die Kosten für Teststreifen (PIO: 78 ; INS: 289) verursacht. Bei gesonderter Betrachtung der Kosten der Blutzuckerselbstmessung (Lanzetten/Stechnhilfen, Nadeln/Kanülen, Meßgeräte und Teststreifen) ergaben sich im Studienarm PIO 89 und im Studienarm INS 326 . Die Zusammenfassung der Kosten der antidiabetischen Medikation und der Blutzuckerselbstmessung ergab einen

Mittelwert von 646 pro Patient im Studienarm PIO und 774 pro Patient im Studienarm INS (Abbildung 2).

Unabhängig vom Studienarm wurden die Kosten der Behandlung des Typ-2-Diabetikers in hohem Maße

durch Begleit- und Folgeerkrankungen des Patienten bestimmt. Während die Gesamtkosten bei Patienten ohne Begleit- oder Folgeerkrankungen zwischen 1.079 und 1.190 betragen, lagen sie bei Patienten mit Begleit- oder Folgeerkrankungen mit

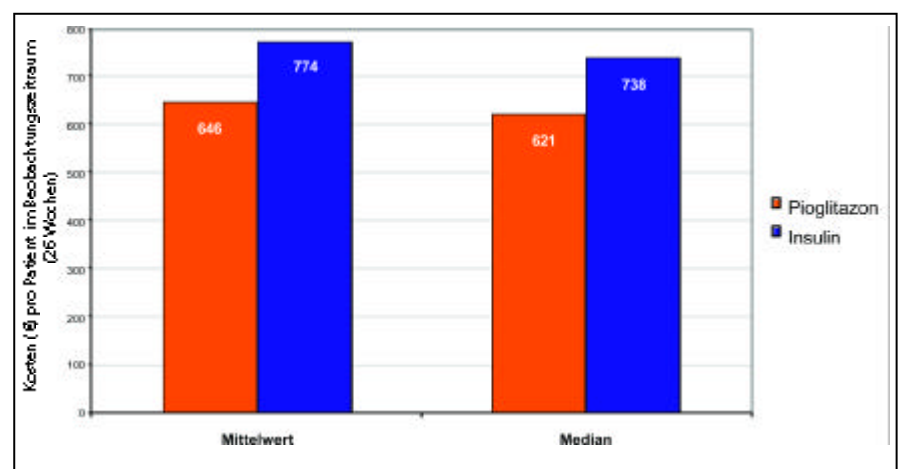


Abbildung 2: Durchschnittliche Kosten für antidiabetische Medikation plus Blutzuckerselbstmessung pro Patient über 26 Wochen

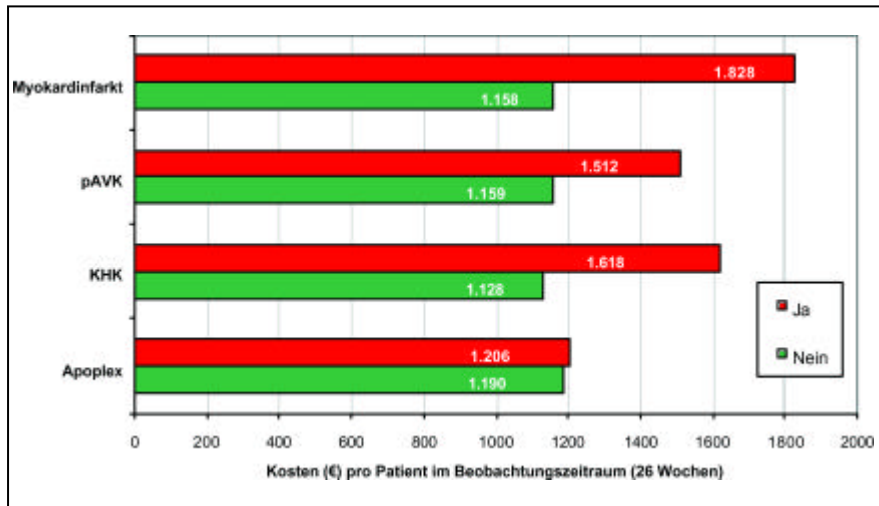


Abbildung 3: Durchschnittliche Kosten über 26 Wochen bei Patienten mit bzw. ohne Begleiterkrankungen

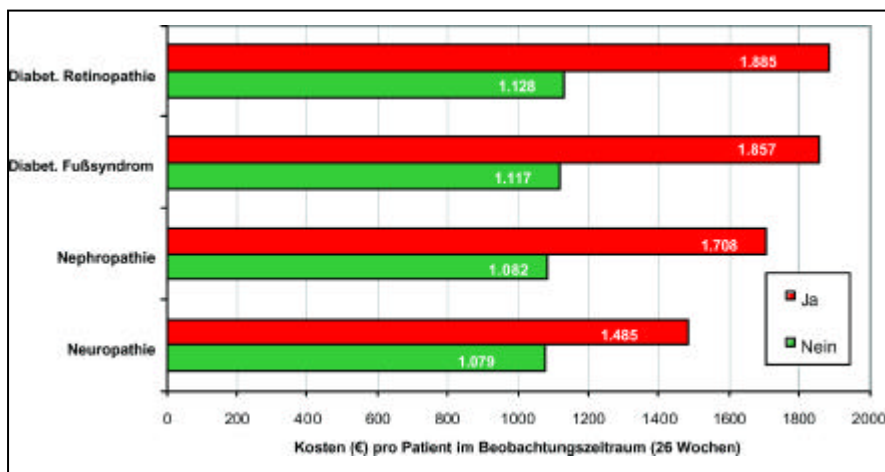


Abbildung 4: Durchschnittliche Kosten über 26 Wochen bei Patienten mit bzw. ohne Folgeerkrankungen

1.206 bis 1.885 deutlich darüber (Abb. 3 und 4).

Kosten-Wirksamkeits-Quotienten

Aus den Ergebnissen der Wirksamkeits- und der Kostenanalyse (PP-Population) wurden zwei Kosten-Wirksamkeits-Quotienten gebildet: Veränderung des HbA_{1c}-Wertes pro 1.000 Kosten und Kosten pro Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 0,5 Prozentpunkte.

Im Studienarm PIO wurde pro 1.000 Gesamtkosten eine mittlere HbA_{1c}-Senkung um 0,60 und im Studienarm INS um 0,28 Prozentpunkte erreicht. Die Kosten pro HbA_{1c}-Senkung um 0,5 Prozentpunkte betragen 837

(PIO) bzw. 1.789 (INS). Die Überlegenheit von Pioglitazon im Hinblick auf die Kosten-Wirksamkeit der Behandlung zeigte sich am deutlichsten bei insulinresistenten Patienten gemäß der Klassifikation nach dem ATP-III-Score (PIO: -0,61 bzw. 817 ; INS: -0,27 bzw. 1.848), bei Patienten mit einem BMI 26 kg/m² (BMI 26-30: -0,54 bzw. 928 PIO, -0,19 bzw. 2.700 INS; BMI > 30: -0,71 bzw. 701 PIO, -0,42 bzw. 1.200 INS) und bei Patienten mit einer Diabetesdauer von < 5 Jahren (PIO: -0,76 bzw. 659 ; INS: -0,37 bzw. 1.356) (Tab. 4).

4. Diskussion/Schlußfolgerung
Prognose und Behandlungskosten von Typ-2-Diabetikern werden in erster Linie durch das Auftreten vaskulärer Komplikationen bestimmt [4, 17, 18]. Deshalb ist es erforderlich, in entsprechenden Endpunktstudien die Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durchzuführen [19, 20]. Allerdings zeigen Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren sowohl klinisch als auch ökonomisch deutliche Unterschiede im Ergebnis der Behandlung ihrer Erkrankung. So variierten in der TEMPO-Studie® die Behandlungskosten zwischen insulinresistenten Patienten (1.730,- /Jahr) und insulinresistenten Patienten (2.224,- /Jahr) in erheblichem Ausmaße [21]. Zurückzuführen war dieser um 22,2 % höhere Gesamtkostenblock bei der Behandlung insulinresistenter Patienten überwiegend auf den vermehrten Einsatz an Arzneimitteln. Parallel zu Endpunkt- und Beobachtungsstudien ist es daher von entscheidender Bedeutung, valide Daten aus der Versorgungsforschung zur Effizienz verschiedener therapeutischer Interventionen unter Alltagsbedingungen zu erheben, um so Hochrisiko-Patienten auch unter Kosten-Wirksamkeits-Aspekten adäquat behandeln zu können. Während aber in klinischen Studien durch Randomisierung und Verblindung eine künstliche Situation geschaffen wird, die isoliert die Beurteilung der Effektivität z.B. eines Medikamentes ermöglicht, kann die kontrollierte Beobachtungsstudie die komplexen Interaktionen von Arzt/Patient/Medikament und ihre Outcomes besser abbilden [24, 25, 26]. In der CODE-2®-Studie wurden die durch Diabetes mellitus verursachten Gesamtkosten für etwa 800 Patienten retrospektiv über den Zeitraum eines Jahr bei 135 niedergelassenen Ärzten erfaßt und auf die Gesamtpopulation der Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland hochgerechnet. Im Rahmen der TEMPO-Studie® wurden prospektiv in 7 diabetologischen Schwerpunktpraxen bei insgesamt 6 534 Diabetikern (da-

von 5 245 Typ-2-Diabetiker) für einen Zeitraum von 12 Monaten die Gesamtkosten ermittelt, wobei die im Behandlungsprozeß auf verschiedenen Ebenen entstandenen Kosten des Diabetes mellitus im Vordergrund standen und nicht der Kosten-Wirksamkeits-Vergleich unterschiedlicher medizinischer Interventionsstrategien.

Die COMPACT-Studie ermöglicht erstmals eine umfassende und nach Subgruppen spezifizierte Darstellung der Wirksamkeit einer Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapie mit Insulin und eine Bewertung des jeweiligen Therapieerfolges unter Kosten-Wirksamkeits-Aspekten.

Ausgelegt als nicht-intervenierender Parallelgruppenvergleich, in dem auf eine neue Therapiestrategie einzustellende Typ-2-Diabetiker aus 51 diabetologischen Schwerpunktpraxen für zunächst sechs Monate beobachtet wurden, unterliegt die COMPACT-Studie zwar einerseits der Einschränkung einer fehlenden Randomisierung, zeichnet sich jedoch andererseits durch eine hohe Praxisrelevanz aus, da die neue Therapie durch den behandelnden Arzt festgelegt wurde. Die Studie bildet daher in einem besonderen Maß die tatsächliche Versorgungsrealität ab. Um eine hohe Qualität der Daten zu gewährleisten, wurden umfangreiche Maßnahmen wie Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, EDV-basierte Dokumentation mit integrierten Plausibilitätskontrollen, regelmäßiges Monitoring und Bestimmung des primären Zielparameters und der Sicherheitsparameter im Zentrallabor ergriffen.

Die Studienpopulation der COMPACT-Studie war hinsichtlich Alter, Geschlecht und Diabetesdauer annähernd vergleichbar mit publizierten Daten aus anderen Studien [4, 5, 22]. Die Prävalenzen der Begleiterkrankungen und diabetischen Komplikationen waren nur für Dyslipidämie höher als die im Rahmen der TEMPO-Studie[®] bzw. von Rothenbacher et al. ermittelten. Alle anderen Prävalenzen lagen unter denen der beiden genannten Untersuchungen. Hin-

sichtlich der durchschnittlichen direkten Gesamtkosten pro Patient und Jahr stimmten die Ergebnisse der COMPACT-Studie mit denen der TEMPO-Studie[®] überein (COMPACT: 2.394 €, TEMPO: 2.352 €). Die in der CODE-2[®]-Studie ermittelten direkten Gesamtkosten lagen zwar nur etwas höher (2 641 €), zeigten jedoch deutliche Unterschiede in der Zusammensetzung (stationäre Krankenhausaufenthalte: COMPACT: 400 €, CODE 2: 1.418 €; Arzneimittelkosten: COMPACT: 1.196 €, CODE 2: 765 €). Ähnlich wie die CODE-2[®]-Studie kam die COMPACT-Studie zu dem Ergebnis, daß die Höhe der Behandlungskosten vor allem durch die vorliegenden Begleit- und Folgeerkrankungen bestimmt wird. Bei der Interpretation der Kostenangaben sollte berücksichtigt werden, daß sich sowohl die TEMPO-Studie[®] als auch die COMPACT-Studie auf diabetologische Schwerpunktpraxen beschränkt haben, während in der CODE-2[®]-Studie der Anteil der diabetologischen Schwerpunktpraxen an den insgesamt teilnehmenden Praxen nur 27 % betrug. Darüber hinaus wurden lediglich die durch die Studienzentren veranlaßten stationären Einweisungen und Arbeitsunfähigkeitstage erfaßt. Diese Einschränkung gilt auch für die erbrachten ärztlichen Leistungen und verordneten Arznei-, Heil- und Hilfsmittel.

Ziel der COMPACT-Studie war es, die Therapie des Typ-2-Diabetes mit Pioglitazon im Vergleich zur Insulintherapie unter pharmakoökonomischen Aspekten zu analysieren. Dafür wurden sowohl klinische als auch ökonomische Daten erhoben und ausgewertet. Die vorliegenden Ergebnisse der COMPACT-Studie zeigen, daß die Wirksamkeit einer Behandlung des Typ-2-Diabetes (Senkung des HbA_{1c}-Wertes) mit Pioglitazon einer Behandlung mit dem etablierten Standard Insulin nicht unterlegen ist. Die durchschnittlichen direkten Gesamtkosten über einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen lagen im Studienarm INS mit 1.510 € über denen des Studien-

arms PIO mit 1.207 €. Bei nahezu gleicher Wirksamkeit und niedrigeren Kosten ergab sich hinsichtlich des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses eine Überlegenheit von Pioglitazon gegenüber Insulin. Pro 1.000 Gesamtkosten wurde mit Pioglitazon eine mittlere HbA_{1c}-Senkung um 0,60 und mit Insulin um 0,28 Prozentpunkte erreicht. Die Kosten pro HbA_{1c}-Senkung um 0,5 Prozentpunkte betragen 837 € im Studienarm PIO und 1.789 € im Studienarm INS.

Da die Kosten in hohem Maß durch Begleit- und Folgeerkrankungen bestimmt werden, sollte berücksichtigt werden, dass im Studienarm INS eine deutlich höhere Komplikationsrate vorlag. Während im Studienarm PIO 8,0 % der Patienten makrovasculäre Komplikationen (und ggf. mikrovasculäre Frühkomplikationen) hatten, war der Anteil im Studienarm INS mit 17,4 % mehr als doppelt so hoch. Dies erklärt einen Teil der Mehrkosten im Studienarm INS.

Bei Betrachtung der Patientengruppe ohne Begleiterkrankungen und Komplikationen entspricht die Kostenrelation zwischen dem Studienarm INS und dem Studienarm PIO der der Gesamtpopulation. Der deutlichste Kostenunterschied zwischen den beiden Studienarmen ergab sich bei gesonderter Betrachtung der Kosten der Blutzuckerselbstmessung (PIO: 89 €, INS: 326 €). Auch bei Hinzunahme der Kosten für die antidiabetische Medikation lagen die Kosten im Studienarm INS (774 €) über denen im Studienarm PIO (646 €).

Besonders geeignet für eine Therapie des Typ-2-Diabetes mit einem Insulinsensitizer sind insulinresistente Patienten, übergewichtige Patienten (BMI ≥ 26 kg/m²) sowie Patienten mit einer Diabetesdauer von < 5 Jahren.

Vor dem Hintergrund, daß die Höhe der Behandlungskosten von Typ-2-Diabetikern vor allem durch die vorliegenden Folgeerkrankungen bzw. Komplikationen bestimmt wird und dass jede Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Typ-2-Diabetikern das prospektive Risiko für Herzinfarkt, Schlagan-

fall, Herz-Kreislauf-Mortalität und Gesamtmortalität senkt, ist es von großer Bedeutung, Studien mit definierten Endpunkten durchzuführen. Konkrete Daten aus einer Outcome-Studie (PROactive) zum Einfluß von Pioglitazon auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetikern werden bereits innerhalb der nächsten Jahre erwartet.

Literaturverzeichnis

1. Hauner H, von Ferber L, Köster I: Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Sekundär-analyse einer repräsentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund. Dtsch med Wschr 117 (1992) 645-650
2. Michaelis D, Jutzi E: Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1969-1987. Z klin Medizin 46 (1991) 59-64
3. Thefeld W: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 61 (1999) Sonderheft 2, S85-S89
4. Liebl A, Neiß A, Spannheimer A, Reitberger U et al.: Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der Code-2°-Studie. Dtsch med Wschr 126 (2001) 585-589
5. Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob B, Funke K et al.: Die Tempo®-Studie: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetesspezifischer Risikoprofile. Diabetes und Stoffwechsel 12 (2003) 83-94
6. Stratton IM, Adler AI, Matthews DR, Manley SE et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 321 (2000) 7258, 405-12
7. Gray A, Raikou M, Mc Guire A, Fenn P et al.: Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). BMJ 320 (2000) 1373-1378
8. BMG (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 1997, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Band 91), Nomos Verlagsgesellschaft, Baden Baden (1997)
9. BMG (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 1999, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Band 122), Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden (1999)
10. BMG (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 2001, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Band 137), Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden (2001)
11. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Kostennachweis der Krankenhauspatienten. Gesundheitswesen Fachserie 12, Reihe 6.3
12. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung - Bruttolöhne und Gehälter. www.destatis.de
13. Hannoveraner Konsensus Gruppe: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundh ökon Qual manag 4 (1999) A62-65
14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 287 (2002) 356-359
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 285 (2001) 2486-2497
16. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 97 (1998) 1837-1847
17. Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, Görtz A: Arzneimitteltherapie und Medikamentenkosten von Patienten mit Diabetes Typ 2 in Deutschland. Diabetes und Stoffwechsel 12 (2003) 145-151
18. Münscher C, Potthoff F et al.: DRG's für die ambulante Diabetologie?! Risikoprofilanalysen bei Typ-2 Diabetikern in der Diabetologischen Schwerpunktpraxis. AkPro Eigenverlag, Rotenburg/Fulda (2003)
19. Schernthaner G: Erfolgreiche Kardioprotektion durch aggressive antihypertensive Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Diabetes und Stoffwechsel 12 (2003) 153-165
20. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G et al.: Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Typ 2 Diabetes. N Engl J Med 348 (2003) 383-393
21. Bierwirth RA, Funke K, Grüneberg M, Leinhos B et al.: Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes: Eine ökonomische Perspektive. Diabetes und Stoffwechsel 12 (2003) 135-144
22. Rothenbacher D, Rüter G, Saam S, Brenner H: Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ergebnisse aus 12 Hausarztpraxen. Dtsch med Wochenschr 127 (2002) 1183-1187
23. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.): Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Auflage (Mai 2000)
24. Kori-Lindner C et al.: Pharmaökonomie; Pharm. Ind 58, Nr. 12 (1996) 1069 ff.
25. Benson K, Harzt A: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. New England Journal of Medicine 342 (2000) 1878-1886
26. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized: Controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research design. New England Journal of Medicine 342 (2000) 1887-1892

Korrespondenzadresse

Dr. Christof Münscher
Medical Netcare GmbH
Hölkenbusch 17
48161 Münster
Tel: 0 25 33/93 32 70
Fax: 0 25 33/93 43 03

Manuskript eingegangen am 23. 9. 2003
Manuskript angenommen am 8. 4. 2004

Die Autoren erklären, daß sie keine finanziellen Verbindungen mit einer der Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).