

Kosteneffektivität einer supplementären Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die PHAZIT*-Studie

Von R. Lundershausen, F. Potthoff, C. Häuser, M. Kaiser, C. Münscher

Sozioökonomische und demografische Veränderungen im deutschen Gesundheitswesen, Gesetzesnovellierungen, Kostenanalysen der Kassen (wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen – WidO) und Empfehlungen des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklungen im Gesundheitswesen haben die Diskussion bei der Bewertung von Arzneimitteln und Gesundheitsleistungen von der alleinigen Nutzen-Risiko-Bewertung hin zu einer Nutzen-Kosten-Bewertung ausgeweitet. Im Mittelpunkt steht hierbei die Arzneimittelversorgung, obwohl diese nur etwa 15% der Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung verursacht. Eine zunehmende Anzahl von pharmakökonomischen Untersuchungen soll den behandelnden Arzt mit Informationen versorgen, aufgrund derer er in die

* PHAZIT: Pharmaökonomische Anwendungsbeobachtung zur supplementären Insulintherapie

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Rainer Lundershausen, Diabeteszentrum Erfurt; Frank Potthoff, MNC – Medical Netcare GmbH, Münster/Westf.; Dr. rer. nat. Christiane Häuser, Dr. med. Marcel Kaiser, Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz; Dr. rer. nat. Christof Münscher, MNC – Medical Netcare GmbH, Münster/Westf.

Novo Rapid®; Hersteller: Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz.

Siehe auch die Kurzfassung dieser Arbeit: R. Lundershausen et al.: Wie viel kostet die supplementäre Insulintherapie? MMW-Fortschr. Med. 148 (2006), Nr. 45, 42.

Die Studie wurde unterstützt von Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz.

ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung: Die Kosteneffektivität einer supplementären Insulintherapie (SIT) mit Insulinaspart (ASP) oder Humaninsulin (HI) in Kombination mit Metformin (MET) wurde untersucht.

Methoden: PHAZIT ist eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte Beobachtungsstudie an Patienten, bei denen erstmalig eine SIT mit ASP/MET oder HI/MET begonnen wurde. Primärer Outcome-Parameter war die HbA_{1c}-Änderung nach 26 Wochen. Weitere Parameter waren u. a. die Behandlungskosten über 26 Wochen. Die Per-Protocol-Population umfasste insgesamt 490 Patienten (250 ASP/MET, 240 HI/MET) aus 47 Zentren mit einem Alter von 61,7 ± 8,7 und 63,0 ± 9,6 Jahren, einem BMI von 31,45 ± 6,06 und 31,41 ± 5,61 kg/m² sowie einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 9,6 ± 6,1 und 9,7 ± 6,6 Jahren (Mittelwerte ± SD jeweils für ASP/MET und HI/MET).

Ergebnisse: Bei vergleichbaren HbA_{1c}-Ausgangswerten (ASP/MET 8,71 ± 1,07%; HI/MET 8,73 ± 1,16%) wurde in beiden Behandlungsgruppen eine deutliche HbA_{1c}-Reduktion erzielt (ASP/MET 1,70 ± 1,37%, HI/MET 1,67 ± 1,26%; p < 0,0001). Dabei wurde unter ASP/MET eine um 18% niedrigere Insulintagesdosis als unter HI/MET benötigt (29,4 E/

Tag gegenüber 35,8 IE/Tag; p < 0,0001). Unter HI/MET kam es zu einer Gewichtszunahme von 0,66 ± 4,63 kg, unter ASP/MET zu einer Gewichtsabnahme um -0,37 ± 4,42 kg (p = 0,012 für Gruppenunterschied). Nach 26 Wochen injizierten 81% der ASP/MET-Patienten ohne Spritz-Ess-Abstand gegenüber 18% der HI/MET-Patienten. Die ambulanten Behandlungskosten betragen 1091 ± 531 € für ASP/MET und 1049 ± 460 € für HI/MET (p = 0,347). Die direkten Gesamtkosten beliefen sich auf 1313 ± 1340 € bzw. 1167 ± 937 € (p = 0,164). Die für eine HbA_{1c}-Reduktion um 0,5% aufzuwendenden Kosten für antidiabetische Medikation betragen 111 € (ASP/MET) bzw. 98 € (HI/MET).

Schlussfolgerungen: Die SIT mit ASP/MET stellt eine wirksame und kosteneffektive Therapieoption dar. Den im Vergleich zu HI/MET höheren Therapiekosten für Insulinaspart stehen eine um 18% niedrigere Insulindosis sowie Vorteile in der Lebensqualität durch Verkürzung des Spritz-Ess-Abstandes und eine günstige Gewichtsentwicklung gegenüber.

Schlüsselwörter: Typ-2-Diabetes – Insulinaspart – supplementäre Insulintherapie – Versorgungsforschung – Kosteneffektivität – Pharmaökonomie

Eingereicht 18.4.2006 – Revision 14.7.2006 – akzeptiert 19.7.2006

Lage versetzt wird, wissenschaftlich fundierte Entscheidungen im Sinne einer wirtschaftlicheren Arzneimittelverordnung zu treffen. So wurden zum Beispiel bereits systematische Aussagen zur Kosteneffektivität von Behandlungsstrategien im Bereich Diabetes anhand von prospektiven pharmakökonomischen Anwendungsbeobachtungen gewonnen [16].

Die supplementäre Insulintherapie (SIT) – als Insulinmonotherapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) – ist eine Option zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern, bei denen mit OAD allein eine befriedigende Stoffwechseleinstellung nicht mehr erreicht werden kann [20]. Metformin als Kombinationspartner kann hierbei zur Verminderung des Insulinbedarfs sowie einer Verringerung der bei der Umstellung auf Insulin häufig zu beobachtenden Gewichtszunahme führen. Der Einsatz von schnell wirk-

samen Insulinaloga zu den Mahlzeiten stellt damit eine Variante dar, zu der bisher nur wenige Daten bezüglich Wirksamkeit und Kosteneffektivität vorlagen. Die PHAZIT-Studie (Pharmaökonomische Anwendungsbeobachtung zur supplementären Insulintherapie) vergleicht den Einsatz von Insulinaspart (ASP) mit Humaninsulin (HI) bei einer SIT – jeweils in Kombination mit Metformin (MET) – hinsichtlich Stoffwechselkontrolle, Gewichtsentwicklung, Insulindosierung sowie den Behandlungskosten unter Praxisbedingungen. Der vorliegende Artikel legt den Schwerpunkt auf die pharmakökonomischen Aspekte der PHAZIT-Studie. Es wurden die Behandlungskosten über 26 Wochen aus der Perspektive der Kostenträger erfasst und analysiert. Die klinisch-medizinischen Ergebnisse der PHAZIT-Studie wurden bereits publiziert [15].

METHODEN

Studiendesign

Die PHAZIT-Studie wurde als prospektive, multizentrische, offene Beobachtungsstudie mit parallelen Gruppen von Januar 2003 bis Juni 2004 in 53 diabetologischen Schwerpunktpraxen unter Praxisbedingungen in Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen wurden insulinnaive Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren bisherige Therapie mit zwei OAD – eines davon Metformin – zu einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c} zwischen 7,0% und 12,0%) geführt hatte und bei denen erstmalig eine SIT (mit ASP oder HI) in Kombination mit MET begonnen wurde. Da die Studie als nicht intervenierender Parallelgruppenvergleich unter Praxisbedingungen angelegt war, erfolgten die Indikationsstellung zur SIT sowie die Wahl der Therapieform (ASP/MET oder HI/MET) unabhängig von der Studie durch den behandelnden Arzt. Ungleiche Verteilungen der Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen in einzelnen Zentren wurden durch eine hohe Anzahl an Zentren kompensiert. Der Beobachtungszeitraum betrug 26 Wochen.

Datenerhebung, Datenmanagement und Qualitätssicherung

Dokumentiert wurden Daten zu Demografie, Diabetesdauer, Risikofaktoren, Begleit- und Folgeerkrankungen, antidiabetischer Therapie, Begleitmedikation, klinischen Befunden, Lebensqualität und Kosten vor Beginn der Therapie (Baseline), nach zwölf und nach 26 Wochen. Die Diagnostik der makro- und mikrovaskulären Komplikationen orientierte sich an den Vorgaben der Deutschen Diabetes Gesellschaft und wurde in den vorliegenden Progressionsstadien zu jedem Beobachtungspunkt erfasst [9–11]. Die Retinopathie wurde entsprechend dem aktuellsten augenärztlichen Befund dokumentiert.

Tabelle 1: Prävalenz von Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Komplikationen bei der Erstvisite; 490 PP-Patienten, absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit)

Faktor	ASP/MET n = 250	HI/MET n = 240	p-Wert (χ^2 nach Pearson)
Raucher	53 (21,2%)	39 (16,3%)	0,161
Familiäre Belastung	147 (58,8%)	126 (52,5%)	0,160
Hypertonie	203 (81,2%)	194 (80,8%)	0,918
Dyslipidämie	156 (62,4%)	146 (60,8%)	0,721
Hypertonie + Dyslipidämie	137 (54,8%)	131 (54,6%)	0,962
KHK	30 (12,0%)	50 (20,8%)	0,008*
pAVK	18 (7,2%)	12 (5,0%)	0,310
Zust. nach Myokardinfarkt	9 (3,6%)	18 (7,5%)	0,059
Zust. nach Apoplex	7 (2,8%)	11 (4,6%)	0,294
Nephropathie	52 (20,8%)	34 (14,2%)	0,054
Fußsyndrom	12 (4,8%)	14 (5,8%)	0,610
Retinopathie	18 (7,2%)*	32 (13,3%)	0,025**
Neuropathie	89 (35,6%)	87 (36,3%)	0,881

* Statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Zusammenhang mit Phi = 0,119; ** Statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Zusammenhang mit Phi = 0,101. Phi ist ein Maß der Korrelation (d. h. des Zusammenhangs) von dichotomen Variablen. Die aufgeführten Werte zeigen einen statistisch zwar signifikanten, jedoch nur sehr geringen Zusammenhang der jeweiligen Erkrankung mit der Behandlungsgruppe an.

Alle Daten wurden über eine eigens für die PHAZIT-Studie entwickelte Dokumentationssoftware erfasst. In regelmäßigen Abständen wurden die Daten anonymisiert exportiert und in einer zentralen Datenbank zusammengeführt. Maßnahmen zur Qualitätssicherung umfassten automatisierte Plausibilitätskontrollen bei der Datenerfassung. Des Weiteren wurden die exportierten Daten zentral mittels eines anonymisierten Datenprotokolls (MNC-Report) auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Die Bestimmung des primären Zielparameters HbA_{1c} in einem Zentrallabor ermöglichte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander. Ein regelmäßiges externes Monitoring in den Studienzentren, bei dem alle Diagnosen per Interviewverfahren sowie alle Befunde und eingegebenen Kostenparameter überprüft wurden, diente als zusätzliche qualitätssichernde Maßnahme.

Auswertungspopulation

Die pharmakökonomischen Analysen der PHAZIT-Studie wurden auf die Per-Protocol-Population (PP) beschränkt, welche aus denjenigen Patienten bestand, bei denen keine Protokollverletzung vorlag und der primäre Outcome-Parameter (HbA_{1c}) sowie alle ökonomischen Parameter an sämtlichen drei Beobachtungszeitpunkten dokumentiert wurden (ASP/MET: n = 250; HI/MET: n = 240).

Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 10.0. Primärvariable war die Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert nach 26 Wochen SIT. Sekundäre Outcome-Parameter waren Körpergewicht, Blutzucker (nüchtern und postprandial), Serumlipide, Blutdruck, tägliche Insulindosis sowie die Responderate. Es wurden jeweils die Veränderungen nach zwölf und 26 Wochen SIT ausgewertet. Als

Parameter der Lebensqualität wurde der eingehaltene Spritz-Ess-Abstand erfasst. Häufigkeit und Ausprägung von Hypoglykämien sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden in der Studie von den teilnehmenden Ärzten dokumentiert. Die pharmakökonomische Analyse beinhaltete Kostenanalysen und Kosten-Wirksamkeitsanalysen [8, 17]. Da für die Wirtschaftlichkeitsbewertung der Arzneimittelverordnung primär nur die von den gesetzlichen Krankenkassen zu finanzierenden, gesetzlich definierten direkten und indirekten Kostenarten von Interesse sind, wurde die Perspektive der Kostenträger (alle Kassenarten) im Gesundheitswesen gewählt. Arzneimittelzuzahlungen sowie Veränderungen in den gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen während des Studienverlaufes (z.B. die Einführung von Disease-Management-Programmen und der Praxisgebühr) wurden bei den Kostenanalysen nicht berücksichtigt.

Die Kostenanalyse umfasste sowohl direkte als auch indirekte Kosten (Kosten der Arbeitsunfähigkeit), die während der Beobachtungsdauer entstanden waren. Sämtliche in den ambulanten Zentren erbrachten ärztlichen Leistungen sowie verordnete Arznei-, Heil- und Hilfsmittel wurden mit ihren Kosten ermittelt. Veranlasste Leistungen (stationäre Aufenthalte, Reha-Maßnahmen) sowie Arbeitsunfähigkeit wurden ebenfalls erfasst und die entsprechenden Kosten aus statistischen Quellen errechnet [5–7, 18, 19]. Alle Kosten wurden für die gesamte Beobachtungsdauer eines Patienten zusammengefasst, monetär bewertet und in Euro ausgewiesen. Da die Laufzeit der Studie mehr als ein Jahr betrug, erfolgte in Anlehnung an die Deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation für im Jahr 2004 dokumentierte Kostendaten eine Diskontierung mit einer Rate von 5% auf das Jahr 2003 [8]. Alle vom Prüfarzt verordneten Arzneimit-

tel wurden mit ihrer Pharmazentralnummer (PZN) erfasst und mit dem Apothekenabgabepreis gemäß „Gelbe Liste Pharmindex“ zum Zeitpunkt der Verordnung bewertet. Von anderen Ärzten verordnete Medikamente und Selbstmedikation des Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die monetäre Bewertung der ärztlichen Behandlung erfolgte auf der Basis der Leistungsziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). Die Laborleistungen des Zentrallabors wurden als Standardkennziffern erfasst und nicht monetär bewertet. Darüber hinausgehende Laborleistungen wurden gemäß EBM bewertet. Schulungsleistungen wurden regionsspezifisch für die einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen anhand von EBM- oder Komplexziffern bewertet.

Bei Krankenhausaufenthalten wurde als Grundlage für die monetäre Bewertung ein hochgerechneter durchschnittlicher bereinigter Pflegesatz pro Tag in Höhe von 334,89 € (2003) bzw. 343,95 € (2004) zugrunde gelegt. Die Kostenberechnung für verordnete Heil- und Hilfsmittel, einschließlich aller Medien zur Blut- und Harnzuckerselbstkontrolle, basierte auf den regelmäßig aktualisierten Preisen des Versandhandels (Quelle: Produkte 2000/2001 für den Diabetiker; Agnost AG, Höhenkirchen).

Basis für die monetäre Bewertung eines Arbeitsunfähigkeitstages in Höhe von 121,66 € (2003) bzw. 123,35 € (2004) waren die durchschnittlichen Pro-Kopf-Bruttolöhne und -gehälter [5–7]. Aufgrund der gewählten Perspektive der Kostenträger wurden nur die Arbeitsunfähigkeitstage herangezogen, die über 30 Arbeitstage hinausgingen.

Die externe Validität (d. h. Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse wurde in Anlehnung an die Methode von Benson und Hartz [2] durch einen Vergleich der Mittelwerte, Standard-

abweichungen und Konfidenzintervalle der PHAZIT-Population mit publizierten Daten aus anderen Studien bzw. statistischen Erhebungen kontrolliert [1, 3, 4, 13, 14]. Unter anderem wurde geprüft, ob die Population der PHAZIT-Studie statistisch signifikante Unterschiede zu einer entsprechenden Patientenpopulation (Typ-2-Diabetiker unter einer SIT mit OAD) in der TEMPO-Studie [4, 14] aufweist.

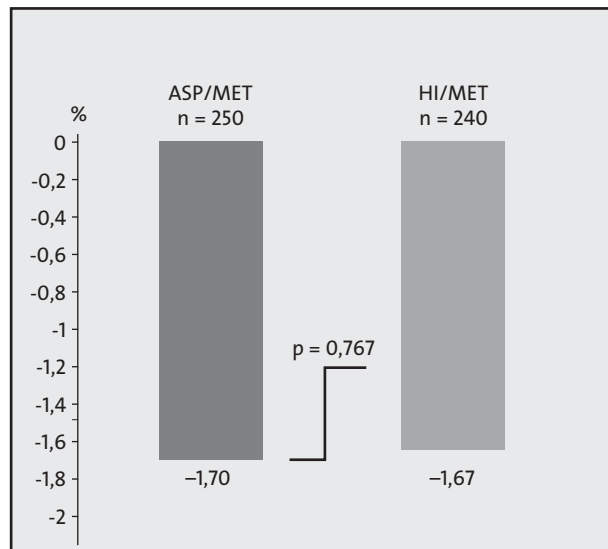
ERGEBNISSE

Studienpopulation

Die hier dargestellten Analysen zeigen die Ergebnisse aus der PP-Population, bei der gemäß Beobachtungsplan zu jeder definierten Visite sowohl der HbA_{1c}-Wert (primärer klinischer Outcome-Parameter) als auch die ökonomischen Parameter vollständig vorhanden waren. Nur bei vollständiger Erfassung aller ökonomischen Daten über den Beobachtungszeitraum war eine korrekte Kostenanalyse gewährleistet.

Von insgesamt 830 in die Beobachtung aufgenommenen Patienten (440 mit ASP/MET- und 390 mit HI/MET-Behandlung, verteilt auf 53 Zentren) wurden 340 (190 ASP/MET, 150 HI/MET) von der PP-Analyse ausgeschlossen, wobei die Hauptgründe das Verfehlen der Einschlussgrenzen für den HbA_{1c}-Wert (82 Patienten, 47 ASP/MET und 35 HI/MET), Nichterscheinen zu den Visiten nach zwölf und/oder 26 Wochen (209 Patienten, 115 ASP/MET und 94 HI/MET) sowie Änderungen der antidiabetischen Therapie während der Beobachtungszeit (43 Patienten, 24 ASP/MET und 19 HI/MET) waren. Die PP-Auswertungspopulation umfasste somit 490 Patienten aus 47 Zentren, wobei 250 Patienten mit ASP/MET und 240 mit HI/MET behandelt wurden. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Mittelwert \pm SD) pro Patient betrug 180 ± 27 Tage in der ASP/MET- und 183 ± 31 Tage in der

Abb. 1: Veränderung des HbA_{1c} (in Prozentpunkten, Mittelwerte) im Vergleich zu Baseline in der PP-Population nach 26 Wochen Therapie mit ASP/MET und HI/MET. Die erzielte HbA_{1c}-Reduktion ist statistisch signifikant und in beiden Gruppen nahezu identisch.



HI/MET-Gruppe. Das mittlere Alter war in der ASP/MET-Gruppe etwas niedriger als in der HI/MET-Gruppe ($61,7 \pm 8,7$ vs. $63,0 \pm 9,5$ Jahre), aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der Anteile an erwerbstätigen Patienten (ASP/MET 33,6%; HI/MET 27,1%) sowie an Überweisungspatienten (ASP/MET 55,2%; HI/MET 59,2%) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, ebenso wie bei der Geschlechtsverteilung (Anteil weiblicher Patienten: ASP/MET 48,0%; HI/MET 49,2%) und der durchschnittlichen Diabetesdauer (ASP/MET $9,6 \pm 6,1$ Jahre; HI/MET $9,7 \pm 6,6$ Jahre). Angaben zur Prävalenz von Begleiterkrankungen, zu Risikofaktoren und Komplikationen bei der Erstvisite finden sich in Tabelle 1. Beide Beobachtungsgruppen waren bezüglich Patienten mit Begleit- und Folgeerkrankungen – mit Ausnahme von KHK ($p=0,008$) und Retinopathie ($p=0,025$) – gleich besetzt.

Die Ausgangswerte für HbA_{1c} (ASP/MET $8,71 \pm 1,07\%$; HI/MET $8,73 \pm 1,16\%$), für das Körpergewicht (ASP/MET $90,1 \pm 18,9$ kg; HI/MET $89,8 \pm 17,7$ kg), den BMI (ASP/MET $31,45 \pm 6,06$ kg/m²; HI/MET $31,41 \pm 5,61$ kg/m²) wie auch für den Nüchtern-

und postprandialen Blutzucker und das Lipidprofil (mit Ausnahme des LDL) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Beobachtungsgruppen.

Klinische Wirksamkeit

In der gesamten PP-Population wurde eine statistisch signifikante HbA_{1c}-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert erreicht ($p < 0,0001$). Unter ASP/MET betrug die mittlere HbA_{1c}-Reduktion $1,70 \pm 1,37\%$ (von $8,71 \pm 1,07\%$ auf $7,00 \pm 1,10\%$), unter HI/MET $1,67 \pm 1,26\%$ (von $8,73 \pm 1,16\%$ auf $7,07 \pm 0,91\%$), wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant war (Abb. 1).

Unter ASP/MET ging die Stoffwechselverbesserung mit einer Gewichtsreduktion um $-0,37 \pm 4,42$ kg einher, während unter HI/MET ein Gewichtsanstieg um $0,66 \pm 4,63$ kg zu verzeichnen war. Dieser Unterschied in der Gewichtsentwicklung nach 26 Wochen Therapie ($1,03$ kg) war statistisch signifikant ($p = 0,012$). Korrelationsanalysen zeigten für die Gesamtstudie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und der Gewichtsentwicklung. Somit dürfte der höhere Anteil an Rauchern

(21,2% in der ASP/MET- gegenüber 16,3% in der HI/MET-Gruppe) nicht ursächlich sein für die günstigere Gewichtsentwicklung unter ASP/MET.

Der mittlere Tagesverbrauch an Insulin stieg im Verlauf der Beobachtung unter ASP/MET um 6,0 E (von 23,4 ± 12,6 E/Tag auf 29,4 ± 16,0 E/Tag) an; unter HI/MET erhöhte er sich um 8,5 I.E. (von 27,3 ± 14,8 IE/Tag auf 35,8 ± 16,0 IE/Tag). Die Metformindosis blieb während der Beobachtungszeit mit etwas über 1500 mg/Tag in beiden Gruppen konstant. Bei vergleichbarer Patientenpopulation und Stoffwechsellage wurde die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung unter 26-wöchiger Therapie mit ASP/MET somit mit einer um 18% niedrigeren Insulindosis als unter HI/MET erreicht ($p < 0,0001$). Die Anzahl der Insulininjektionen pro Tag war in beiden Gruppen vergleichbar (ASP/MET 3,1 ± 0,3; HI/MET 3,0 ± 0,3). Die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit, basierend auf der Auswertung der Intention-to-Treat-Population (615 Patienten aus 51 Zentren, 315 mit ASP/MET und 300 mit HI/MET), wurden bereits publiziert und sind vergleichbar mit den Resultaten aus der PP-Population [15].

Kostenanalyse

Basierend auf der mittleren Beobachtungsdauer in jeder Gruppe lagen die durchschnittlichen Kosten für die ambulante ärztliche Versorgung unter ASP/MET um 42 € (4,0%) höher als unter HI/MET (1091 ± 531 € vs. 1049 ± 460 €), ohne dass die Differenz statistisch signifikant war (Tabelle 2). Während die Kosten für ambulante ärztliche Leistungen und für Heil- und Hilfsmittel unter ASP/MET um 5,1% bzw. 5,9% niedriger als unter HI/MET ausfielen, waren die Kosten für Arzneimittel in der ASP/MET-Gruppe um 18,3% signifikant höher ($p = 0,004$) als unter HI/MET (Tabelle 2). Insbesondere die Kosten für verord-

netes Insulin lagen unter ASP/MET um 17,6% über denen unter HI/MET (337,10 ± 185,7 € vs. 286,58 ± 179,7 €; $p = 0,002$) und umfassten 67,2% bzw. 67,6% der gesamten Arzneimittelkosten (Abb. 2). Damit betrug die Kostendifferenz zwischen den beiden Insulinen 50,52 € über die gesamte Behandlungsdauer. Die Kosten für orale Antidiabetika beliefen sich auf 41,80 ± 37,0 € unter ASP/MET und 38,59 ± 38,4 € unter HI/MET und umfassten 8,3% bzw. 9,1% der Arzneimittelkosten. Die weitere Aufschlüsselung der Arzneimittelkosten veranschaulicht Abbildung 2.

Auf ein Kalenderjahr (365 Tage) extrapoliert betrug der durch die ambulanten Zentren verursachte direkte Ressourcenverbrauch 2660 € unter ASP/MET und 2331 € unter HI/MET. Die extrapolierten Jahres-Gesamtkosten (einschließlich der Kosten für AU-Tage) beliefen sich auf 2962 € unter ASP/MET und 2425 € unter HI/MET (Tab. 2).

Kosten-Wirksamkeitsanalysen

Für eine HbA_{1c}-Reduktion um 0,5 Prozentpunkte mussten Kosten des

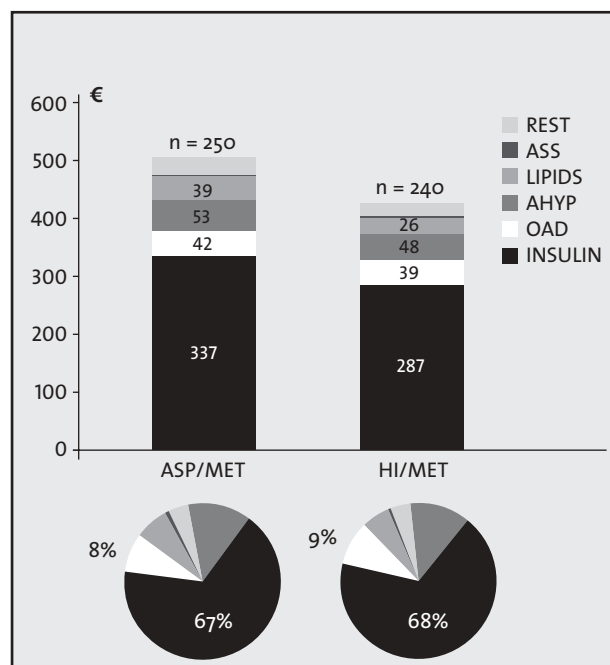
Diabetesmanagements in Höhe von 221,94 € (ASP/MET) bzw. 218,38 € (HI/MET) aufgewendet werden. Betrachtet man lediglich die Kosten für antidiabetische Medikation, betragen die entsprechenden Kosten 111,34 € bzw. 97,57 €.

Lebensqualität

Der Spritz-Ess-Abstand (SPEA) wurde von den Patienten entsprechend den Anweisungen des behandelnden Arztes eingehalten und in vier Kategorien dokumentiert (kein SPEA, ≤ 5 min, > 5 und ≤ 15 min, > 15 und ≤ 30 min). Nach 26 Wochen injizierten 202 Patienten der ASP/MET-Gruppe (80,8%) ohne SPEA, während dies in der HI/MET-Gruppe nur bei 44 Patienten (18,3%) der Fall war. Ein SPEA > 15 und ≤ 30 min fand sich bei nur bei zwei Patienten (0,8%) der ASP/MET-, aber bei 65 Patienten (27,1%) der HI/MET-Gruppe.

Insgesamt lagen von 149 erwerbstätigen Patienten (ASP/MET 84; HI/MET 65) kategoriale Angaben zum Spritz-Ess-Abstand nach 180 Tagen Behandlung vor. Unter ASP/MET ergab sich ein mittlerer Zeitabstand zwi-

Abb. 2: Arzneimittelkosten (absolut in Euro und anteilig in Prozent) in der ASP/MET- und der HI/MET-Behandlungsgruppe (PP-Population) für die gesamte Beobachtungsdauer (ASS = Thrombozyten-Aggregationshemmer, LIPIDS = Lipidsenker, AHYP = Antihypertensiva, OAD = orale Antidiabetika). Ca. zwei Drittel der Arzneimittelkosten entfallen auf die Insulinbehandlung.



schen Insulininjektion und Einnahme der Mahlzeit von 1,67 Minuten, unter HI/MET von 10,19 Minuten. Bei einer Häufigkeit von drei Injektionen täglich in beiden Gruppen kumulierte der SPEA unter ASP/MET somit auf 5,01 Minuten und unter HI/MET auf 30,57 Minuten pro Tag, entsprechend einer täglichen „Zeitersparnis“ von ca. 26 Minuten bei einer ASP/MET- gegenüber einer HI/MET-Behandlung.

Externe Validität

Die Studienpopulation von PHAZIT war hinsichtlich Alter, Geschlecht und Diabetesdauer vergleichbar mit Populationen aus anderen Studien [1, 3, 13]. Die klinischen Charakteristika der PHAZIT-Population zu Beginn dieser Beobachtung wurden zudem mit einer repräsentativen Population unter SIT unter Praxisbedingungen verglichen, wobei als Referenz die Daten der TEMPO-Studie herangezogen wurden [4, 14]. Lediglich beim Alter (62,0 vs. 58,4 Jahre) ergab sich ein statistisch signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zwischen beiden Populationen. Somit bestätigt der Vergleich

zwischen PHAZIT und anderen Studienprojekten die externe Validität der präsentierten Ergebnisse, was auf eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse in die tägliche Praxis hindeutet.

DISKUSSION

Was kostet die SIT?

In der hier vorgestellten Arbeit wurde erstmals in einem prospektiven Parallelgruppenvergleich unter Praxisbedingungen nicht nur die Stoffwechsellage, sondern auch der Ressourcenverbrauch einer supplementären Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes über einen Zeitraum von sechs Monaten untersucht. Bezogen auf den primären Outcome-Parameter, den HbA_{1c} -Wert, war nach Behandlung mit ASP/MET bzw. HI/MET eine beinahe identische Verbesserung der Stoffwechsellage zu erreichen. Während die Gesamtkosten im Beobachtungszeitraum für die Behandlungen mit ASP/MET bzw. HI/MET sich nicht statistisch signifikant unterschieden, fand sich ein statistisch

signifikanter Unterschied in Hinsicht auf die Arzneimittelkosten, was dem höheren Preis des Insulinaspart zuzuschreiben war. Allerdings waren bei einem um 30% höheren Preis pro Einheit Insulinaspart die Kosten für die Insulintherapie in der ASP/MET-Gruppe lediglich um 18% höher als in der HI/MET-Gruppe, da in der ASP/MET-Gruppe eine 18% geringere tägliche Insulindosis benötigt wurde. Die hier ermittelten Ergebnisse decken sich hinsichtlich Stoffwechselverbesserung und Ressourcenverbrauch (direkte Gesamtkosten/Jahr 2660 € für ASP/MET bzw. 2331 € für HI/MET) sehr gut mit denen aus anderen Beobachtungsstudien. So ergab eine Sekundäranalyse von Versichertendaten der AOK-Hessen und der KV Hessen (Typ-1- und Typ-2-Diabetiker) aus dem Jahr 2001 durchschnittliche direkte Gesamtkosten von 2507 € pro Jahr, wobei 561 € auf Arzneimittelverordnungen und 229 € auf Heil- und Hilfsmittelverordnungen entfielen [12]. Im Rahmen der CODE-2-Studie (ausschließlich Typ-2-Diabetiker) wurden im Jahr 2000 bei

Tabelle 2: Gesamtkosten (in Euro)

Kosten der Behandlung	ASP/MET n = 250	HI/MET n = 240	Differenz	p
Beobachtungsdauer (Tage)	180,2 (27,0)	182,7 (30,6)	-2,47 -1,4%	0,343
Ambulante ärztliche Leistungen	198,76 (167,3)	209,42 (136,6)	-10,66 -5,1%	0,441
Heil- und Hilfsmittel	390,57 (300,8)	415,24 (257,4)	-24,67 -5,9%	0,331
Arzneimittel	501,91 (290,4)	424,23 (299,4)	77,69 18,3%	0,004*
Insulinkosten	337,10 (185,7)	286,58 (179,7)	50,52 17,6%	0,002*
Ambulante Kosten	1091,25 (531,0)	1048,89 (460,2)	42,36 4,0%	0,347
Stationäre Kosten	165,60 (939,1)	48,84 (347,9)	116,76 239,1%	0,071
REHA-Kosten	56,26 (627,8)	69,06 (766,1)	-12,80 -18,5%	0,840
Direkte Kosten pro Beobachtungsdauer	1313,11 (1340,4)#	1166,78 (936,7)§	146,33 12,5%	0,164
Kosten für Arbeitsunfähigkeit	149,14 (1297,8)	47,14 (251,0)	102,00 216,4%	0,232
Gesamtkosten pro Beobachtungsdauer	1462,25 (2263,2)	1213,93 (967,9)	248,32 20,5%	0,118
Direkte Kosten/Jahr**	2659,74	2331,01	328,73 14,1%	-
Gesamtkosten/Jahr**	2961,83	2425,20	536,63 22,1%	-

Mittelwert (Standardabweichung);
 * $p < 0,05$ für den Gruppenunterschied; ** extrapoliert auf 365 Tage; # Median: 1024,51; § Median: 996,56

einem Gesamtkostenblock von 2640 € für direkte Kosten insgesamt 765 € für Arzneimittel und Heil- und Hilfsmittel ermittelt [13].

Im Rahmen der TEMPO-Studie (direkte Gesamtkosten Typ-2-Diabetiker: 2352 € pro Jahr) konnte gezeigt werden, dass die Gesamtkosten ganz erheblich von der Wahl des Therapie-regimes abhängen, während der Kostenanteil für die ambulanten ärztlichen Leistungen relativ konstant bleibt [4, 14]. Eine Differenzierung der Patientenpopulation in der TEMPO-Studie zeigte, dass Typ-2-Diabetiker unter einer supplementären Insulintherapie mit Normalinsulin Gesamtkosten in Höhe von 2818 € verursachten, während Patienten unter einer SIT mit einem schnell wirksamen Insulinanalogon Gesamtkosten in Höhe von 2982 € nach sich zogen. Die dabei resultierende Stoffwechselerverbesserung lag bei 0,83 Prozentpunkten (Baseline-HbA_{1c} 8,1%) bzw. bei 0,94 Prozentpunkten (Baseline-HbA_{1c} 7,9%). Bei dieser Analyse konnte allerdings nicht differenziert werden, ob die SIT in Kombination mit einem OAD oder als Monotherapie durchgeführt wurde und welche Medikation zu Beginn der Beobachtung vorlag. Auch gab es keinen definierten Beobachtungszeitraum, welcher einen direkten Vergleich der Kosten ermöglichen würde (unveröffentlichte Daten).

Unter Therapie mit ASP/MET stehen im Vergleich zu HI/MET dem Patienten pro Tag knapp 26 Minuten an gewonnenem Spritz-Ess-Abstand zur freien Verfügung (basierend auf den Daten der 149 erwerbstätigen Diabetiker in dieser Studie). Dieser Aspekt ist als Zugewinn von Lebensqualität für Patienten unter Behandlung mit ASP/MET zu bewerten. Die gewonnene Zeit kann für alternative Tätigkeiten verwendet werden, wobei der hieraus gezogene Nutzen individuell stark variieren und von den jeweiligen Lebensumständen abhängen dürfte. Im Falle einer Erwerbstätigkeit könnte

der Diabetiker während dieser gewonnenen Zeit dem Arbeitgeber weiterhin zur Verfügung stehen. Eingeräumt werden muss, dass bei manchen Tätigkeiten das Einhalten eines Spritz-Ess-Abstandes nicht zwangsläufig zu einer Unterbrechung führen muss. Jedoch ist bei einer zwischen Insulininjektion und Beginn der Mahlzeit fortgesetzten Tätigkeit immer ein Teil der Aufmerksamkeit auf die anflutende Insulinwirkung und die damit verbundene Gefahr einer möglichen Hypoglykämie gerichtet, wodurch das Wohlbefinden während dieses Intervalls in der Regel als beeinträchtigt angesehen werden kann.

Ein weiterer Vorteil der Behandlung mit Insulinaspart ist in der größeren Flexibilität in Hinsicht auf einzuhaltende Mahlzeiten zu sehen. Im Unterschied zu Humaninsulin können die Patienten bei einer Therapie mit Insulinaspart häufiger auf Zwischenmahlzeiten verzichten sowie Größe und Zeitpunkt von Hauptmahlzeiten wesentlich flexibler an verschiedene Tagesabläufe anpassen.

Schlussfolgerung

Die SIT mit Insulinaspart in Kombination mit Metformin stellt eine wirksame und kosteneffektive Therapieoption zur Behandlung des Typ-2-Diabetes dar. Den im Vergleich zu HI/MET höheren Therapiekosten für Insulinaspart stehen eine um 18% niedrigere Insulindosis sowie Vorteile in der Lebensqualität durch Verkürzung des Spritz-Ess-Abstandes und eine günstige Gewichtsentwicklung gegenüber.

Summary: Cost Effectiveness of a Supplementary Insulin Therapy in Patients with Type-2 Diabetes

Aim: To investigate the cost effectiveness of supplementary insulin therapy (SIT) with insulin aspart (ASP) or human insulin (HI) in combination with metformin (MET).

Methods: PHAZIT is a prospective multicenter non-randomized observational study of patients in whom, for the first time, SIT in combination with ASP/MET or HI/MET was investigated. The primary outcome parameter was changes to HbA_{1c} occurring after 26 weeks

of treatment. Further parameters included the cost of 26 weeks of treatment. The per protocol population comprised 490 patients (250 ASP/MET, 240 HI/MET) with an age of 61.7 ± 8.7 and 63.0 ± 9.6 years, a BMI of 31.45 ± 6.06 and 31.41 ± 5.61 kg/m², and a duration of diabetes of 9.6 ± 6.1 and 9.7 ± 6.6 years (respective averages), recruited from 47 centers.

Results: With comparable initial HbA_{1c} values (ASP/MET 8.71 ± 1.07 %; HI/MET 8.73 ± 1.16 %), both groups achieved a marked reduction in HbA_{1c} (ASP/MET 1.70 ± 1.37 %, HbA_{1c} 1.67 ± 1.26 % (p < 0.0001). Under ASP/MET, an 18% lower daily insulin dose was required than under HI/MET (29.4 U/day vs. 35.8 IU/day (p < 0.0001). Under HI/MET, an average weight increase of 0.66 ± 4.63 kg occurred as compared with a weight decrease of 0.37 ± 4.42 kg (p = 0.012 for group difference). After 26 weeks, 81 % of the ASP/MET applied no injection-meal interval vs. 18 % of the HI/MET patients. Ambulatory treatment costs were 1091 ± 531 euros for ASP/MET, and 1049 ± 460 euros for HI/MET (p = 0.347). Direct overall costs were 1313 ± 1340 euros and 1167 ± 937 euros (p = 0.164), respectively. Antidiabetic medication cost per 0.5% HbA_{1c} reduction was 111 euros (ASP/MET) vs. 98 euros (HI/MET).

Conclusions: SIT with ASP/MET is an effective and cost-effective treatment option. The higher treatment costs for insulin aspart vs. HI/MET is offset by an 18% lower insulin dose and life quality gains through a shortening of the injection-meal interval and a more favorable impact on body weight.

Keywords: Type-2 diabetes – Insulin aspart – Supplementary insulin therapy – Research – Cost effectiveness – Pharmacoeconomy

Literatur

1. Altenhofen, L., Haß, W., Oliveria, J. (Hrsg.): Modernes Diabetesmanagement in der ambulanten Versorgung. Wissenschaftliche Reihe der KBV Band 57. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2002.
2. Benson, K., Hartz, A. J.: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N. Engl. J. Med.* 342 (2000), 1878–1886.
3. Bierwirth, R. A., Funke, K., Grüneberg, M., et al.: Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Eine ökonomische Perspektive. *Diabetes und Stoffwechsel* 12 (2003), 135–144.
4. Bierwirth, R. A., Kron, P., Lippmann-Grob, B., et al.: Die TEMPO-Studie®: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetes-spezifischer Risikoprofile. *Diabetes und Stoffwechsel* 12 (2003), 83–94.
5. BMG (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 1997. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Band 91). Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1997.
6. BMG (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 1999. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Band 122). Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 1999.
7. BMG (Hrsg.): Daten des Gesundheitswesens Ausgabe 2001. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit (Band 137). Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden 2001.
8. Hannoveraner Konsensus Gruppe: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundh. Ökon. Qual. Manag.* 4 (1999), A62–A65.

9. Hammes, H. P., Bertram, B., Bomfeld, N., Danne, T., Kroll, P., Lemmen, K. D.: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Scherbaum, W. A., Lauterbach, K. W., Renner, R. (Hrsg.): *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*. 1. Aufl. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2000.
10. Haslbeck, M., et al.: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. In: Scherbaum, W. A., Lauterbach, K. W., Renner, R. (Hrsg.): *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*. 1. Aufl. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2000.
11. Hasslacher, C. et al.: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. In: Scherbaum, W. A., Lauterbach, K. W., Renner, R. (Hrsg.): *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*. 1. Aufl. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2000.
12. Hauner, H., Köster, I, von Ferber, L.: Ambulante Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus im Jahr 2001. Analyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 128 (2003), 2638–2643.
13. Liebl, A., Neiss, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Wagner, T., Görtz, A.: Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der Code-2®-Studie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 126 (2001), 585–589.
14. Lippmann-Grob, B., Bierwirth, R. A., Kron, P., et al.: Patientenklassifikation und Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der Schwerpunktpraxis. Ergebnisse der TEMPO-Studie®. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 129 (2004), 75–81.
15. Lundershausen, R., Potthoff, F., Kaiser, M., Häuser, Ch., Münscher, Ch.: Supplementäre Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – die PHAZIT®-Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 1 (2006), 54–59.
16. Münscher, C., Potthoff, F., Lübben, G., et al.: Die Compact-Studie: Pioglitazon und Insulin in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes – eine medizinische und pharmakoökonomische Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel* 13 (2004), 121–130.
17. Rychlik, R., Rusche, H., Augustin, M.: Systematische Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Gesundh. Ökon. Qual. Manag.* 9 (2004), 245–252.
18. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Kostennachweis der Krankenhauspatienten. Gesundheitswesen Fachserie 12, Reihe 6.3*, 2002.
19. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung – Bruttolöhne und Gehälter*. www.destatis.de, 2002.
20. Tanenberg, R. J.: Transitioning pharmacologic therapy from oral agents to insulin for type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 20 (2004), 541–553.

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. habil.

Rainer Lundershausen

Diabeteszentrum Erfurt

Thälmannstraße 25

D-99085 Erfurt

E-Mail: r.lundershausen@gmx.de