

Phazit-Newsletter

Ausgabe 1, Mai 2003

Pharmaökonomiestudien: ein Weg zur Bewertung eines zweckmäßigen und wirtschaftlichen Arzneimitteleinsatzes

Dr. Marion Braun¹, Susanne Körner^{2,3}, Dr. Christof Münscher²

¹ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Diabetologe DDG, 36381 Schlüchtern;

² Medical Netcare GmbH (MNC), 48161 Münster;

³ Praxis E.M. Oerter, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Diabetologe DDG, 97084 Würzburg

„Sozioökonomische und demoskopische Veränderungen insbesondere im Gesundheitswesen, Gesetzesnovellierungen, Kostenanalysen der Kassen (Wido) und Empfehlungen des Sachverständigenrates der „Konzertierten Aktion im Gesundheitswesen“ verlagerten die Schwerpunkte in den Bewertungen von Arzneimitteln und Gesundheitsleistungen von der Nutzen-Risikobewertung hin zu einer Nutzen-Kosten-Bewertung... Im Mittelpunkt steht insbesondere die Arzneimittelversorgung, obwohl diese nur etwa 15% der Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung verursacht. Es wird vermehrt darüber nachgedacht, durch pharmakökonomische Untersuchungen der Forderung nach mehr wirtschaftlicherer Arzneimittelverordnung Rechnung zu tragen, bzw. diese zu unterstützen.... Pharma-ökonomische Studien oder Leitlinien anderer Länder auf der Basis anderer Sozial- und Kostenerstattungssysteme sind in das deutsche Sozialsystem nicht direkt übertragbar...“

Diese Aussagen wurden bereits 1996 von Kori-Lindner in seinem Artikel „Pharmaökonomie“, einem Beitrag der Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie e.V. (FÄPI) getroffen (1). Ähnlich wegweisende Aussagen finden sich vielfach in Stellungnahmen und Erkenntnissen von Gesundheitsökonomien wieder. So mangelt es nicht an nationalen oder internationalen Vorschlägen, Guidelines oder Leitlinien zur Durchführung von Pharma- oder Gesundheitsökonomischen Studien.

Gleichzeitig ergeben sich für den behandelnden Arzt, den Praktiker, ganz andere, viel pragmatischere Fragestellungen, so zum Beispiel die Fragen der Wirtschaftlichkeit bei der täglichen Arzneimittelverordnung und die Gefahr einer Wirtschaftlichkeitsprüfung.

Die Kernfragen der Wirtschaftlichkeitsbewertung einer Arzneimittelverordnung sind gemäß SGB V und den Arzneimittelrichtlinien durch qualifizierte Informationen und Begründungen auf der Basis von Studien, Erhebungen und Analysen so zu beantworten, dass Sie von Entscheidungsgremien und Vertragsärzten nachvollziehbar sind und allseits anerkannt werden können (1).

Die wesentlichen 6 Kernfragen lassen sich wie folgt gliedern:

1. Notwendigkeit einer Verordnung
Ist die medikamentöse Behandlung überhaupt notwendig?
2. Therapeutischer Nutzen eines Arzneimittels
Ist die Wirksamkeit des Arzneimittels nachweislich belegt?
3. Zweckmäßigkeit der Verordnung
Wirkt das Arzneimittel bei der vorliegenden Indikation, bei der definierten Patientengruppe oder auch in besonderen Fällen?
4. Medizinische Vertretbarkeit des Arzneimittels
Gibt es „harte“ Daten zur Wirksamkeit des Medikamentes im Vergleich zu anderen (etablierten) Therapiestrategien?
5. Wirtschaftlichkeit bei einer definierten Indikation
Werden mit der Arzneimittelverordnung Kosten zu Lasten der Solidargemeinschaft eingespart? Lassen sich dadurch Behandlungsansprüche des Patienten und Leistungspflichten der GKV nach ärztlichen, rechtlichen und wirtschaftlichen Maßstäben ableiten?
6. Kosten- und Nutzwerte der Arzneimittel-Verordnung

Während die Entscheidung des behandelnden Arztes zugunsten eines Therapieverfahrens in bezug auf die Kernfragen 1 und 2 allein durch die Zulassung eines Medikamentes und die dafür eingereichten Studien meist schon hinreichend abgesichert ist und auch in einem möglichen Regressverfahren durch die Entscheidungsgremien selten hinterfragt wird, können die Punkte 3 bis 6 oftmals nur unzureichend beantwortet werden.

Hinsichtlich Zweckmäßigkeit einer Verordnung bleibt zumeist die Frage offen, ob und wenn ja, bei welchen Subgruppen-Populationen das Medikament besonders gut oder weniger gut wirkt.

Bei der Medizinischen Vertretbarkeit wünscht man sich im Diabetes-Sektor eine ähnliche Akzeptanz wissenschaftlicher Studien, wie es aus dem kardiologischen und kardioprotektiven Bereich bekannt ist.

Der Nachweis der Wirtschaftlichkeit einer Verordnung bleibt in Deutschland dem Verhandlungsgeschick und/oder Datenmanagement des Therapeuten beim Verfahren überlassen.

Pharmaökonomiestudien können hierbei in Zukunft einen deutlichen Fortschritt bei der Bewertung geeigneter Therapieverfahren mit sich bringen.

Grundlage zur Durchführung von Pharmaökonomie-Studien in Deutschland ist die „Deutsche Empfehlung zur gesundheitsökonomischen Evaluation“ der Hannoveraner Konsensusgruppe, die in ihren revidierten Fassungen seit 1999 Bestand hat.

In diesen Empfehlungen für gesundheitsökonomische Studien werden an das Studiendesign eines pharmaökonomischen Projektes die gleichen Anforderungen gestellt, wie bei klinischen Studien.

So sollen in einem vorab zu erstellenden Prüfplan - neben der Zielsetzung der Studie - vor allem die Hypothesen (inklusive der Herleitung der Hypothesen) sowie die Definition der Population, die Methodik der Studie und die Perspektive, aus welcher die ökonomische Betrachtung erfolgt, beschrieben werden. Weiterhin soll das Studienprotokoll zu allen medizinischen und statistischen Fragestellungen sowie den anzuwendenden Verfahren und Methoden ausführlich Antwort geben.

Darüber hinaus empfiehlt die Hannoveraner Konsensusgruppe, dass ein „möglichst realitätsnahes Studiendesign“ anzustreben ist. Damit wird den Praxisbedingungen eine sehr große Bedeutung für die Ableitung ökonomischer Aussagen zugemessen.

Nimmt man diese Rahmenbedingungen und Empfehlungen als theoretische Grundlage, so sind zur Durchführung pharmaökonomischer Studien nachfolgende 4 Studientypen mehr oder weniger gut geeignet.

Retrospektivanalysen:

Retrospektivanalysen oder Metaanalysen

Die meisten publizierten gesundheitsökonomischen Studien sind retrospektive Analysen von medizinischen Datenbanken und öffentlichen Datenquellen sowie Metaanalysen publizierter Studien.

Dieser Studientyp ist wegen seiner einfachen und schnellen Durchführbarkeit unter Gesundheitsökonomern sehr beliebt. Der „Teufel“ steckt aber wie bei vielen Dingen im Detail. So muss bei jeder Retrospektivanalyse die Qualität bei der Datenerhebung und die Validität der Daten überprüft werden. Nicht überprüfte oder nicht vergleichbare Diagnostik, falsche Zuordnungen von Zeiträumen (Therapiebeginn / Therapieumstellung) sowie nicht standardisierte Erhebung der Laborparameter oder fehlende bzw. unvollständige Daten bei der Kostenerfassung reduzieren die Aussagekraft mancher statistisch hochwertig erscheinender Retrospektivanalyse in erheblichem Ausmaß.

Eine Datenbank, die aus Qualitätssicherungsmaßnahmen durch Dritte erstellt wurde, sollte und muss hinsichtlich der Vollständigkeit der Angaben überprüft werden. Kostenträgerdaten, die keine Zuordnung zu der Hauptdiagnose (Typ-1 oder Typ-2) zulassen, können nicht verwendet werden.

Der Aussagewert und die Verwendbarkeit von Retrospektivanalysen liegt somit letztlich schon in der Qualität der Datenerhebung, der externen Überprüfung dieser durch Monitore und in der Sorgfalt der Beschreibung der Datenerhebung im Studienprotokoll begründet.

Prospektive Studientypen:

- *Kontrollierte Arzneimittelstudien (Phase III)*
Liefen aufgrund der obligaten Randomisierung und des sehr straffen Studienablaufes die „härtesten“ Vergleichsdaten verschiedener Therapieformen, lassen aber durch die Anforderungen an das Good-Clinical-Practice-basierte Studiendesign wenig Raum für sozioökonomische Parameter. Darüber hinaus sind Kostenvergleiche alternativer Therapieformen unter Praxisbedingungen nur schwer möglich, da beispielsweise die Häufigkeit des Arztbesuches durch das Studiendesign vorgeschrieben ist und somit nicht den eigentlichen Praxisbedingungen entspricht. Kostenlos abgegebene Studienware verzerrt das Ökonomie-Bild und zwingt den Projekt-Koordinator, Schätzungen durchzuführen, die nicht deskriptiven Ursprungs sind. Die Erfassung von Komplikationen sowie die detaillierte Einteilung in Komplikations-Stadien (Inzidenz und Progredienz) sollte nur in Langzeitstudien

oder Langzeit-Follow-Up-Studien mit einer Studiendauer von mindestens 12 Monaten erfolgen, welche aber unter den Bedingungen einer klinischen Phase-III-Studie nur selten realisiert werden können. Um ein solches Follow-Up zu realisieren, müssen die Patienten somit nach Beendigung der Hauptstudie weiterhin in die Lage versetzt werden, die Therapieform ggfls. über einen längeren Zeitraum beibehalten zu können. Außerdem müssen die Einschlusskriterien so gefasst sein, dass sie nachher auf das reale Praxisgeschehen übertragbar wären. Daher kann eine ökonomische Phase-III-Studie nur eine Aussage geben, wenn man parallel die Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf die reale Prävalenz getestet hat.

So erzielen randomisierte Doppelblind-Studien zwar nach „Evidence based medicine“ Kriterien die höchste Bewertung, sind aber gesundheitsökonomisch nicht zu verwenden, da die Praxisbedingungen komplett vernachlässigt werden. Ein mehrjähriges Follow-Up bei gleichzeitiger „Unkenntnis“ des Arztes und des Patienten über die Therapieform (infolge der Verblindung) wäre ethisch nicht haltbar.

• *Anwendungsbeobachtungen*

Sind auf der Basis der Beobachtungsstudien konzipiert und spiegeln daher die Bedingungen in der Praxis des Arztes am besten wider. Ökonomische Aspekte können ebenfalls erhoben werden und auch ein Langzeit-Follow-Up ist möglich. Allerdings beinhalten die aktuellen Vorschriften des Bundesamtes für Arzneimittelsicherheit (BfArM) keine ökonomischen Aspekte. Die darin festgelegten Qualitätskriterien und zu ermittelnden Untersuchungsparameter reichen bei Weitem nicht aus, um valide Aussagen zu Therapieverfahren geben zu können.

Aber das eigentliche Problem bei einer Entscheidung zum Einsatz von Anwendungsbeobachtungen als Studientyp ist die Qualität der Datenerhebung und die Tatsache, dass sie selten als mehrarmige Vergleichsstudie konzipiert wurden. Somit sind Aussagen zur vergleichenden Effektivität verschiedener Therapieformen nur selten oder gar nicht zu treffen.

• *Kombinierte klinisch ökonomische (Beobachtungs-) Studien:*

Die Kombination sämtlicher Anforderungen an die Qualitätssicherungsmaßnahmen einer medizinischen Studie gemäß Good Clinical Practice GCP (mehrarmiger Vergleich, Monitoring, Zentrallabor, (Standard Operation Procedures (SOP's) für die Dokumentation etc..)

mit den konkreten Anforderungen an reale Beobachtungsbedingungen (keine Verblindung / Randomisierung, erweiterter Visitenabstand...) wäre somit die theoretische Grundlage für die Realisierung kombinierter klinisch ökonomischer (Beobachtungs-) Studien.

Studienart	Bewertung gemäß „Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie e.V.“(FÄPI) ¹
Retrospektive Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Einfach durchzuführen • Mehrarmiger Studienarmvergleich nur sehr schwer oder gar nicht möglich, • Mindestanforderungen: Vergleichbare Standards bei der Befundermittlung (Zentrallabor oder Ring-Vergleich der Laborwerte). Kontrollierte und standardisierte Zeitabstände bei der Ermittlung der klinischen Parameter im Beobachtungszeitraum. Exakt definierter Indikations-Bereich nach dem ICD-Schlüssel.
Meta-Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichbares Studiendesign erforderlich • Vergleichbare Studienqualität erforderlich • Vergleichbares Sozialsystem erforderlich
Kontrollierte klinische Studie	<ul style="list-style-type: none"> • Erfolgt gemäß GCP (alle klinischen Befunde werden qualitätsgesichert erhoben) • Enge Einschlusskriterien lassen wenig Raum für Kostenvergleiche unter Praxisbedingungen • Spätkomplikationen werden aufgrund des kurzen Zeithorizontes nicht erfasst

Studienart	Bewertung gemäß „Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie e.V.“ (FÄPI) ¹
Anwendungsbeobachtungen	<ul style="list-style-type: none"> • Spiegeln Praxisbedingungen sehr gut wider • Langzeit-Follow-Up möglich • Qualitätskriterien hinsichtlich der Studiendurchführung fraglich • Nur mit speziellem Studiendesign und ausgeprägten Qualitätskriterien möglich
Kombinierte klinisch- pharmaköconomische Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Qualitätsnormen, die sich an eine klinische Studie anlehnen. • Unter Beobachtungsbedingungen, welche die Praxisbedingungen widerspiegeln und ein Langzeit-Follow-Up ermöglichen

Kori-Lindner (1) kommt in seiner Bewertung pharmaköconomischer Studientypen schließlich zu folgender Schlussfolgerung:

„Geeignet sind Studien mit kontrolliertem Parallelgruppenvergleich sowie Studien, die normale Praxisbedingungen widerspiegeln und möglichst wenige Ausschlusskriterien haben. Die Visiten sollten in größeren Abständen erfolgen und lange Beobachtungszeiträume mit Follow-Up-Phasen vorsehen, damit die Progression der Komplikationsrate ermittelt werden kann. Darunter würden Phase IV Studien und Anwendungsbeobachtungen fallen.“

Begrenzt geeignet sind demgegenüber Phase-III-Studien, allerdings auch nur dann, wenn sie die Beobachtung der Patienten über einen längeren Zeitraum sowie ein Follow-Up zulassen und die Einschlusskriterien nicht zu stark von den realen Praxisbedingungen abweichen.

Die Hannoveraner Konsensus Gruppe orientiert sich in den weiteren Punkten an den Richtlinien der Good Clinical Practice (GCP).

„Phazit“ ist eine kombinierte klinisch-ökonomische Anwendungsbeobachtung mit folgenden Qualitätssicherungselementen:

- **Prüfplan und Analysepläne mit mehrarmigem Beobachtungsdesign**
- **EDV-basierte Datenerfassung mit Plausibilitätsprüfung der Eingaben und Feedback an die Projektteilnehmer**

- **externe Qualitätssicherungsbesuche**
- **Bestimmung des primären Outcome-Parameters HbA_{1c} durch ein Zentrallabor**
- **Praxisbedingungen**

Neben dem Studientyp ist bei einer gesundheitsökonomischen Studie auch die **Studienform** ein wichtiges Kernelement. In dieser Systematik der vergleichenden gesundheitsökonomischen Untersuchungen unterscheidet man die verschiedenen Formen wie folgt:

Krankheitskostenstudie:

Kostenanalyse ohne Berücksichtigung von anderen Ergebnisgrößen

Kosten-Minimierungsanalyse:

Kostenanalyse (Kostenvergleichsanalyse) unter der Annahme klinischer Ergebnisgleichheit

Kosten-Wirksamkeitsanalyse:

Kostenanalyse (Kostenvergleichsanalyse) unter der Annahme vergleichbarer Ergebnisgrößen

Kosten-Nutzwertanalyse:

Kostenanalyse (Kostenvergleichsanalyse) bei gleichzeitiger Definition eines aus mehreren Ergebnisgrößen zusammengesetzten Nutzwertes

Kosten-Nutzenanalyse:

Kostenanalyse (Kostenvergleichsanalyse), Ergebnisgrößen in Geldeinheiten

Bei „Phazit“ werden neben den - rein deskriptiv erfassten - klinischen und ökonomischen Parametern auch Aspekte der Lebensqualität wie Spritz-Essabstand, Zwang zu Zwischenmahlzeiten, selbständige Insulindosisanpassung und schwere Hypoglykämien erfasst, so dass das Studiendesign alle Optionen einer ökonomischen Bewertung der Lebensqualität ermöglicht.

Qualitätsstandards bei der Ermittlung klinischer Befunde:

Bei vergleichenden pharmaköconomischen Studien sollten klinische Befunde nach einem einheitlichen Standard in einem Zentrallabor bestimmt worden sein. Nur unter diesem Aspekt sind die in den Therapiearmen erzielten Ergebnisse überhaupt hinsichtlich Effektivität und Kosten-Wirksamkeit vergleichend darstellbar.

Perspektive:

Als Perspektive wird der Standpunkt bezeichnet, aus dessen Sicht die Kosten und Nutzen erfasst und bewertet werden. Neben der volkswirtschaftlichen Perspektive, die alle

entstandenen Kosten, einschließlich der indirekten Kosten durch Produktionsausfälle aufgrund von Arbeitsunfähigkeit beinhaltet, werden gesundheitsökonomische Studien auch aus der Sicht der (gesetzlichen) Krankenkassen (kostenmäßige Bewertung der AU-Tage erst ab dem 30. Tag), der Krankenhausverwaltungen, der Ärzte und/oder der Patienten durchgeführt.

Für die Wirtschaftlichkeitsbewertung der Arzneimittelverordnung sind primär nur die von den gesetzlichen Krankenkassen zu finanzierenden, gesetzlich definierten direkten und indirekten Kostenarten von Interesse. Intangible Kosten und Nutzwerte (z.B. Lebensqualität) oder allgemeine volkswirtschaftliche Kosten finden in diesen Bewertungssystemen nur Berücksichtigung, insoweit sie im SGB V oder in anderen Sozialgesetzbüchern oder deren Richtlinien definiert sind. Es werden nur die ökonomischen Daten zur individuellen (Einzelfallbewertung) und allgemeinen Verordnungsweise des einzelnen Vertragsarztes berücksichtigt. Nach den gleichen Maßstäben erfolgt die Wirtschaftlichkeitsprüfung der Vertragsärzte (1).

Da Kosten-Nutzwert-Analysen und Kosten-Nutzen-Analysen intangible Nutzenaspekte wie Lebensqualität beinhalten, sind diese Analysen für eine Argumentation bezüglich Wirtschaftlichkeit einer Arzneimittelverordnung leider zur Zeit nur bedingt einsetzbar.

Bei einigen Fragestellungen an das Deutsche Gesundheitssystem ist es notwendig, neben der Perspektive auch noch einen Fokus auf eine spezifische Versorgungseinrichtung zu wählen. So hat „Phazit“ nicht nur die Perspektive der Kostenträger gewählt, sondern aufgrund ihrer speziellen Fragestellung noch einen Fokus auf die ambulante diabetologische Versorgungseinrichtung gelegt. Diese Perspektivenwahl muss im Prüfplan begründet werden und sich von der Fragestellung ableiten.

Kostenermittlung:

Alle verursachten Kosten sollten bei prospektiven Studienformen deskriptiv ermittelt werden. Schätzungen und Hochrechnungen können fehlende Angaben nur ergänzen, wenn dies im Studienprotokoll explizit beschrieben ist. Schätzungen sollten aber gegenüber den deskriptiv ermittelten Kosten nur einen geringen Anteil an dem Gesamtergebnis ausmachen.

Ort der Erhebung:

Wie die „Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie e.V.“ (FÄPI) 1996 festlegte (1), sollten innerhalb der sozio-ökonomischen Analysen spezifisch deutsche

Charakteristika wie gesetzliche Kranken-/Pflegeversicherung berücksichtigt werden. Pharmaökonomische Studien und Analysen aus anderen Ländern auf der Basis anderer Sozial- und Kostensysteme sind auf das deutsche Sozialsystem nicht direkt übertragbar. Krankenkassen stehen den bisher überwiegend im Ausland publizierten pharmakökonomischen Untersuchungen skeptisch gegenüber (1).

Diskontierung:

Bei mehrjährigen Studien sollte eine Diskontierung erfolgen (2).

Sensitivitätsanalyse:

Eine Sensitivitätsanalyse ist obligat (2).

Bewertung pharmakökonomischer Studien:

Wie aus den oben genannten Punkten zu ersehen ist, lassen sich pharmakökonomische Studien nach ganz unterschiedlichen Kriterien bewerten. International haben sich dabei die Bewertungskriterien von Drummond (3) durchgesetzt, die in einer Bewertungsliste mit insgesamt 35 Kriterien münden.

„Phazit“ - ein Projekt mit zukunftsweisendem Design, welches neben kontrollierten Effizienzdaten auch erstmals pharmakökonomische Erkenntnisse aus Deutschland über die moderne Therapiestrategie der supplementären Insulintherapie SIT liefert wird.

(1) Kori-Lindner, Claus et al.: Pharmaökonomie; Pharm. Ind. 58, Nr. 12 (1996); 1069 ff.

(2) Schöffski, O. et al.: „Deutsche Empfehlung zur gesundheitsökonomischen Evaluation“; Klein. Harmakol. Akt. 7(1), 1996

(3) Drummond, M.F. et al.: »Guidelines for authors and peer reviewers of economic submission for the BMJ ; BMJ 1996; 313: 275 ff.

(4) Lauterbach KW, Modernes Diabetesmanagement in der ambulanten Versorgung; Wissenschaftliche Reihe, Band 57, 1998, Deutscher Ärzte-Verlag Köln

(5) Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Metzler-Poeschel; Stuttgart 1998

Aktuelle Therapiestrategien bei Typ-2-Diabetes in der diabetologischen Schwerpunktpraxis im Spiegel DMP-konformer Arzneimitteltherapie

Dr. Bernhard Lippmann-Grob¹

¹ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Diabetologe DDG, 77654 Offenburg

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, welche aufgrund ihrer Häufigkeit zu den bedeutenden Volkskrankheiten gezählt werden muss. Die diabetesbedingten mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen bei den Betroffenen zu erheblichen Einbußen an Lebensqualität und verursachen einen Großteil der diabetesassoziierten Kosten. Der enorme Ressourcenverbrauch bei der Behandlung des Diabetes und der Folgeerkrankungen umfasst jährlich zwischen 10 und 15% des gesamten Gesundheitsbudgets (1,2) mit steigender Tendenz. Gleichzeitig ist aber der bedeutende Einfluss einer normnahen Einstellung des Glucose-Stoffwechsel und einer optimierten Blutdruckbehandlung bei Diabetikern auf Morbidität und Mortalität seit Veröffentlichungen der DCCT- und UKPDS-Studie allgemein bekannt und akzeptiert (3,4,5)

Mit der Reform des Risiko-Struktur-Ausgleichs (RSA) werden von den Kostenträgern Disease-Management-Programme (DMP) für ausgesuchte chronische Erkrankungen der Öffentlichkeit vorgestellt, welche eine standardisierte und leitlinienorientierte Betreuung des Patienten zum Ziel haben. Die inhaltliche Grundlage aller DMP's sollen medizinische Leitlinien für die ärztliche Behandlung und gesamte Versorgung des Diabetikers sowie die Verpflichtung auf ein Qualitätsmanagement bzgl. Prozess- und Ergebnisqualität sein. Inhaltliche Basis der DMP-Programme werden Leitlinien und insbesondere die Ergebnisse „Evidence basierter“ Studien sein, welche die Diagnostik und Therapie des chronisch erkrankten Patienten definieren sollen.

So ergeben sich für die medikamentöse Behandlung eines in ein DMP eingeschriebenen Typ-2-Diabetikers eindeutige Handlungsanweisungen an den behandelnden Arzt, wie sie dem folgenden Beispiel des BDA-AOK Vertragsentwurfes (KV Hessen, Anlage 12) vom März 2003 entnommen wurden (6):

„Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutzuckersenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1. genannten

Ziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeit-Studien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in Monotherapie um folgende Wirkstoffe zur Blutzuckersenkung:

**Insulin,
Sulfonylharnstoffe
Biguanide**

Nutzen und Sicherheit folgender Medikamente sind in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeit-Studien nachgewiesen: Human- oder Schweine-Insulin, Glibenclamid (als Monotherapie) und Metformin (beim adipösen Patienten) als Monotherapie.“

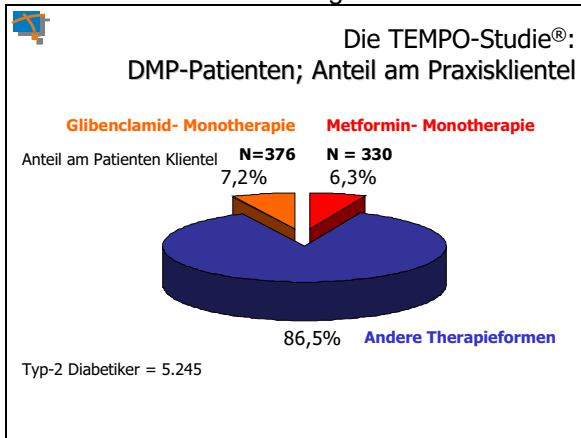
Mit diesen Therapiestandards sollen gemäß Anlage 6 des Vertragsentwurfes 50% der Leistungserbringer im ersten Jahr nach Einführung der DMP's mindestens 50% der in die DMP's eingeschriebenen Versicherten behandeln. Im zweiten Jahr soll der Anteil der DMP-konform behandelnden Leistungserbringer auf 60%, im dritten Jahr auf 70% gesteigert werden.

Ob und inwieweit sich diese Vorgaben mit den aktuellen Therapieschemata diabetologischer Schwerpunktpraxen decken, zeigen die nachfolgenden Ergebnisse der TEMPO-Studie[®].

In der TEMPO-Studie[®] wurden in sieben diabetologischen Schwerpunktpraxen aus fünf verschiedenen KV-Bezirken insgesamt 5.245 Typ-2-Diabetiker über zunächst 12 Monate (Oktober 2000 bis September 2001) beobachtet. Die Studie wurde jüngst als erste Vollpublikation in der Zeitschrift „Diabetes und Stoffwechsel“ publiziert (7).

719 Typ-2-Diabetiker (annähernd 14%) wurden in den Studien-Zentren rein diätetisch behandelt. 781 Patienten wurden in der Monotherapie mit oralen Antidiabetika geführt. Dabei entfielen 376 Patienten auf eine Glibenclamid-Monotherapie und 330 Patienten auf eine Metformin-Monotherapie (Abbildung 1).

Abbildung 1

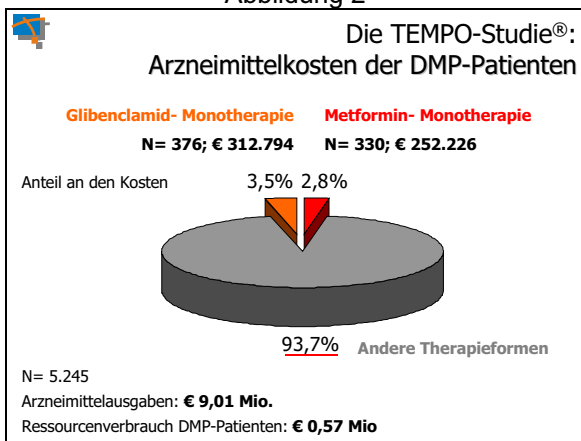


Mittels oraler Monotherapie (Glibenclamid und Metformin) konnten immerhin 13,5% aller Typ-2-Diabetiker behandelt werden. 86,5% aller in der diabetologischen Schwerpunktpraxis therapierten Patienten erhielten allerdings eine andere Therapieform.

Da die Definition adipöser Diabetiker im Vertragsentwurf DMP nicht weiter spezifiziert wurde, wurden alle 330 Metformin Patienten in die Analyse aufgenommen. Der durchschnittliche EingangsbMI der Metformin-Monotherapie Patienten lag mit 31,4 kg/m² (+/-5,41 kg/m²) oberhalb des durchschnittlichen BMI aller mittels OAD-Monotherapie behandelten Typ-2-Diabetiker (29,8 +/- 5,33 kg/m²).

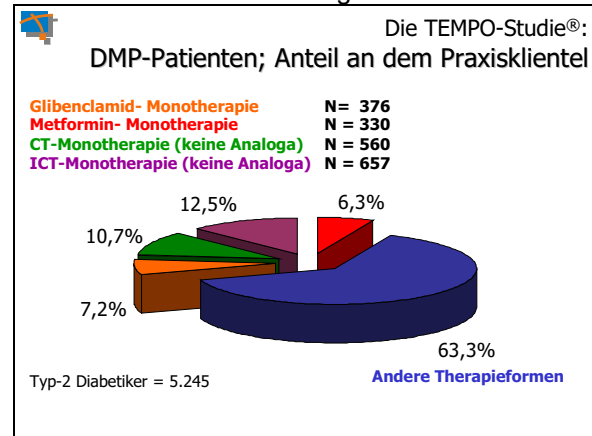
Die 13,5% in Monotherapie mit Glibenclamid oder Metformin behandelten Patienten verursachten allerdings (!) mit 6,3% aller Arzneimittelkosten einen deutlich unterproportionalen Anteil, so dass der Großteil der gesamten Arzneimittelkosten für Patienten in Anspruch genommen wurde, welche nicht diesen Therapierichtlinien entsprachen (Abbildung 2).

Abbildung 2



Addiert man zu diesen 706 Patienten unter DMP-konformer OAD-Monotherapie die Patienten unter konventioneller Insulin-Monotherapie (CT-keine Analoga, N=560) und intensivierter Insulin-Monotherapie (Basis-Bolus-ICT-keine Analoga, N=657) hinzu (Abbildung 3), so wurden insgesamt 36,5% aller Typ-2-Diabetiker mit Insulin-Monotherapie (ohne Analoga) und oraler Monotherapie mit Glibenclamid und Metformin Evidence-basiert und leitlinienkonform therapiert.

Abbildung 3



Allerdings verbleiben 63,5% aller Typ-2-Diabetiker unter Therapiestrategien, welche nicht durch die in den DMP-Programmen zugrunde liegenden Therapieleitlinien abgedeckt wurden.

Die Abbildung 4 zeigt im Detail, wie heterogen sich die Therapieschemata in der Praxis beim Typ-2-Diabetes darstellen. Insbesondere 706 Patienten unter oraler Kombinationstherapie und 620 Patienten unter Kombinationsstrategien OAD/Insulin wurden demnach nicht DMP-konform behandelt.

Abbildung 4

Therapie des Typ-2-Diabetes in der DSP
Daten der TEMPO-Studie®

Typ-2-Diabetiker: 5.245 Patienten (Stand: 30.09.2001)

Monotherapie (mit OAD)		Kombinationstherapie (nur OAD)		Kombinationstherapie (OAD und Insulin)		Monotherapie (mit Insulin)	
SH	376	SH/Metformin	419	OAD / ICT	282	ICT	1.259
Metformin	330	Andere	287	OAD / SIT	87	Nur Lang	81
Acarbose	21			OAD / Lang	44	SIT-Nur Kurz	109
Repaglinide	35			OAD / CT	206	CT	601
Andere	19				1	Andere	21
781 Patienten		706 Patienten		620 Patienten		2.071 Patienten	
719 rein diätetischer Führung				348 nicht zuzuordnen			

Quelle: TEMPO-Studie®; Stand: 30.09.2001

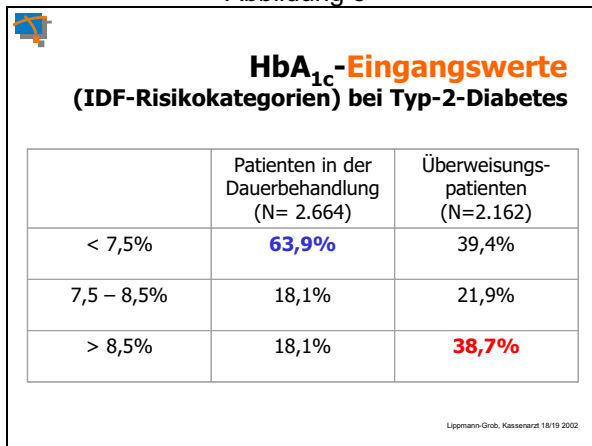
Die bisherigen Datenanalysen zeigen sehr deutlich die durch diese individuelle

Therapieanpassung erreichten Ergebnisse hinsichtlich Verbesserung und Stabilisierung der Stoffwechselfparameter.

So hängt die insgesamt erzielte Ergebnisqualität neben der Therapiestrategie wesentlich vom Betreuungsstatus (57% Stammpatienten, 43% Überweisungspatienten) ab, so dass eine Differenzierung aller Typ-2-Diabetiker bei der Effizienz-Betrachtung zwingend notwendig ist.

Knapp 40% aller Überweisungspatienten kommen mit einem HbA_{1c}-Wert oberhalb von 8,5% in den diabetologischen Schwerpunkt (Abbildung 5) und liegen damit deutlich über den von der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 1999 empfohlenen Richtwerten sowie den nationalen Leitlinien der deutschen Fachgesellschaft DDG. Bei den vom Spezialisten hausärztlich betreuten „Stammpatienten“ liegt der Anteil von Typ-2-Diabetikern mit einem Eingangsbefund HbA_{1c} von oberhalb 8,5% mit 18,1% deutlich unterhalb des Anteils bei den überwiesenen Patienten.

Abbildung 5



Durch die individuelle und bedarfsgerechte Anpassung der Therapie wird durch die diabetologische Schwerpunktpraxis der Anteil der Patienten mit „hohem Risiko“ (HbA_{1c} oberhalb von 8,5%) innerhalb der ersten 3-6 Monate Mitbehandlung um die Hälfte (von 38,7% auf 19,6%) reduziert. Der Anteil an Überweisungspatienten mit einem HbA_{1c}-Wert von unter 7,5% kann im gleichen Zeitraum deutlich von 39,4% auf 58,7% erhöht werden (Abbildung 6).

Abbildung 6

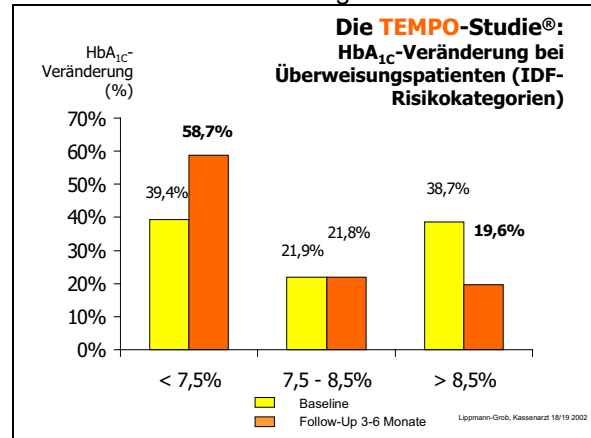
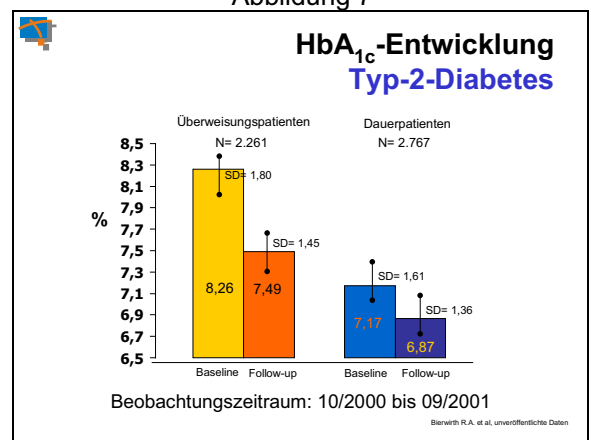
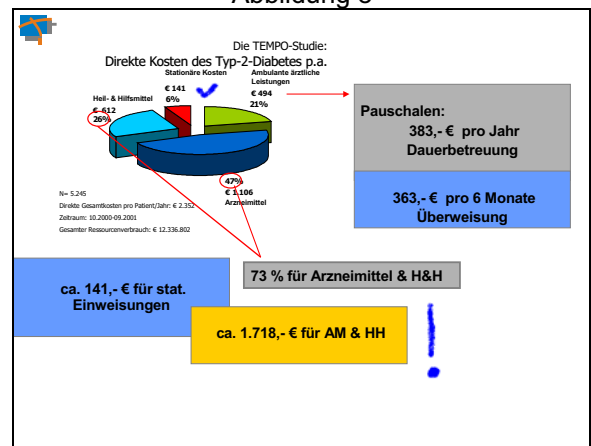


Abbildung 7



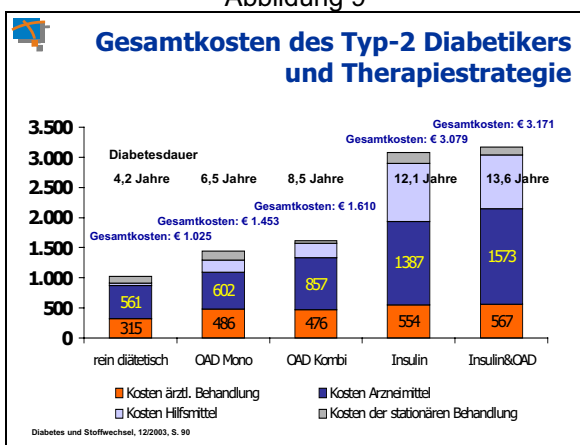
Den durch individuelle und bedarfsgerechte Behandlung erzielten Ergebnissen stehen diejenigen Kostenkomponenten gegenüber, welche im Behandlungsprozess vom Leistungserbringer erbracht und/oder veranlasst werden. Differenziert man die direkten Gesamtkosten der diabetologischen Schwerpunktpraxis (Abb. 8), so fällt auf, dass der Gesamtbetrag von 2.352,- € pro Jahr und Patient zu 73% durch Arzneimittel und die - hier zu den Heil- und Hilfsmitteln gerechneten Blutzucker-teststreifen - verursacht wurde.

Abbildung 8



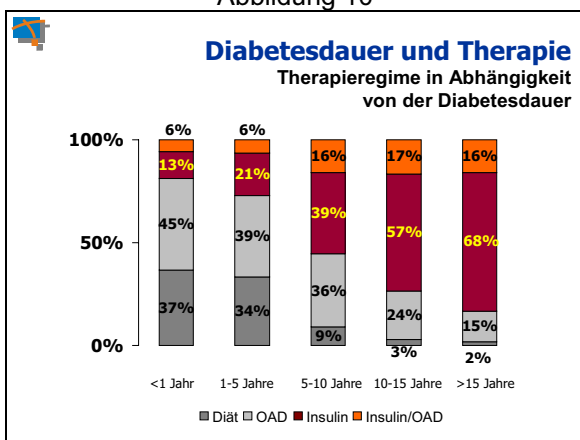
Analysiert man nun noch den Zusammenhang zwischen entstehenden jährlichen Gesamtkosten und eingesetzter Therapiestrategie (Abb. 9), so wird deutlich, dass die Kosten unter Insulintherapie deutlich oberhalb einer diätetischen oder oralen Therapie liegen. Allerdings korreliert die Wahl der Therapieform auch signifikant mit einer stark zunehmenden Diabetesdauer. So liegt bei Patienten unter einer oralen Monotherapie der Manifestationszeitpunkt des Diabetes durchschnittlich 6,5 Jahre zurück, während die Diabetesdauer bei Patienten unter Insulintherapie mit 12,1 Jahren bzw. 13,6 Jahren (Insulin und OAD) annähernd doppelt so hoch ist.

Abbildung 9



Daher sind die entstehenden Arzneimittelkosten insbesondere unter dem Aspekt der individuellen Notwendigkeit einer Therapie zu betrachten. Wie Abbildung 10 zeigt, nimmt der Anteil insulinierter Patienten (rot und orange markiert) deutlich von 19% (bei einer Diabetesdauer unter einem Jahr) auf 84% (bei einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren) zu.

Abbildung 10

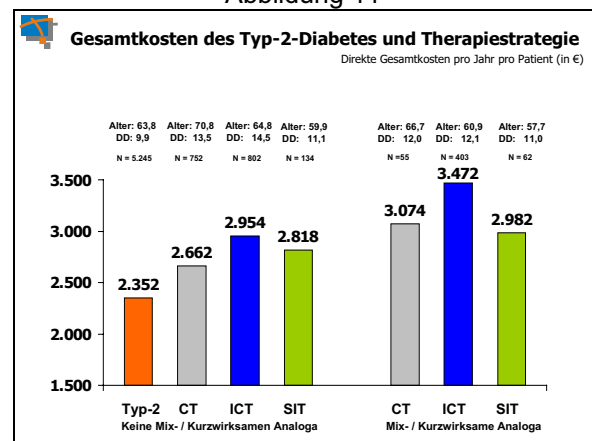


Die 5.245 Typ-2-Diabetiker der TEMPO-Studie® weisen eine durchschnittliche Diabetesdauer von 9,9 Jahren bei einem mittleren Lebensalter von

63,8 Jahren auf (Abb. 11). Somit wird auch in der diabetologischen Schwerpunktpraxis noch ein hoher Anteil an berufstätigen Typ-2-Diabetikern behandelt, welcher mitbegründet durch die mittlere Diabetesdauer von knapp 10 Jahren zu einem bedeutenden Anteil insulinisiert werden muss.

Die Daten der TEMPO-Studie® zeigen ein sehr heterogenes Bild des Typ-2 Diabetes, so dass es ebenfalls einer sehr individuellen Therapieanpassung unter Einsatz verschiedener Therapieoptionen bedurfte, um die erzielte Ergebnisqualität zu erreichen.

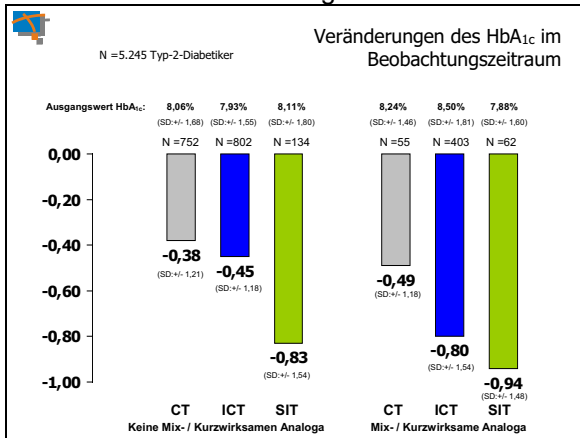
Abbildung 11



Fokussiert man z.B. ausschließlich auf den Einsatz von Insulin bei Typ-2-Diabetes hinsichtlich der entstehenden direkten Gesamtkosten, so zeigt sich, dass sowohl die supplementäre Insulintherapie SIT mit klassischen Normalinsulinen (Gesamtkosten € 2.818,-) als auch die SIT unter Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga (Gesamtkosten € 2.928,-) jeweils die kostengünstigere Therapieform gegenüber der traditionellen Basis-Bolus-ICT darstellt.

Stellt man nun neben die beobachteten direkten jährlichen Gesamtkosten noch die jeweils dabei erzielten Veränderungen des Glukosestoffwechsels (HbA_{1c}-Reduktion), findet sich das in Abbildung 12 gezeigte Bild.

Abbildung 12



Bei annähernd vergleichbaren HbA_{1c}-Ausgangswerten (min. 7,9% bis max. 8,5%) zeigt die SIT im Vergleich zur CT oder Basis-Bolus-ICT jeweils die höchste HbA_{1c}-Reduktion als Maß für die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung. So erzielte (bei jeweils vergleichbarer Beobachtungsdauer) die SIT ohne Analoga eine Reduktion um 0,83 Prozentpunkte und bei Einsatz von kurzwirksamen Analoga eine Reduktion um 0,94 Prozentpunkte, während unter Basis-Bolus-ICT lediglich Reduktionen im Bereich von 0,45 bis 0,80 Prozentpunkten erreicht wurden. Bei der konventionellen Insulintherapie CT konnte keine Reduktion um mehr als 0,5 Prozentpunkte erzielt werden.

Aber auch der reine Vergleich zwischen den erzielten Ergebnissen in Abhängigkeit vom Einsatz von Insulin-Analoga zeigt sehr interessante Ergebnisse. So war die Veränderung der HbA_{1c}-Werte bei den 403 mit ICT/Analoga therapierten Patienten mit -0,8% deutlich größer als bei der ICT ohne Einsatz von kurzwirksamen Analoga.

Zu berücksichtigen bleibt aber, dass die hier dargestellten Daten der TEMPO-Studie® lediglich einen Ausschnitt aus den Ergebnissen einer reinen Beobachtungsstudie darstellen und somit zwar ein praxisnahes Abbild der Arbeit in diabetologischen Schwerpunktpraxen abgeben, die Ergebnisse sollten allerdings prospektiv verifiziert werden.

„Phazit“ setzt nun genau auf diese beobachteten Erkenntnisse der TEMPO-Studie® auf und wird die Therapieoption „Supplementäre Insulintherapie SIT“ bei neu auf eine Insulintherapie einzustellenden Typ-2-Diabetikern hinsichtlich Kosten und Effektivität kontrolliert untersuchen. Ausgehend von einem unzureichend eingestellten Patientenkollektiv unter OAD-Kombinationstherapie (Metformin und ein

weiteres OAD) wird „Phazit“ Effektivitäts- und Kostenergebnisse einer neu begonnenen SIT als Addition zur weiterbestehenden Metformintherapie liefern.

Mit diesem Ansatz ist „Phazit“ eines der derzeit ersten und interessantesten Gesundheits- bzw. pharmaökonomischen Projekte, bei dem systematisch eine Therapieoption evaluiert wird. Die unter kontrollierten Bedingungen ermittelten Ergebnisse von „Phazit“ werden auf die alltäglichen Praxisbedingungen übertragbar sein und damit innovative Handlungsoptionen evaluieren, welche dann den „Evidence based“ erprobten Alternativen hinsichtlich Kosten und Effektivität gegenüber gestellt werden können.

- (1) Lauterbach KW, Modernes Diabetesmanagement in der ambulanten Versorgung; Wissenschaftliche Reihe, Band 57, 1998, Deutscher Ärzte-Verlag Köln
- (2) Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Metzler-Poeschel; Stuttgart 1998
- (3) Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, Stratton I, Adler A, Holman R, Turner R on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group
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: 1373–1378 (2000)
- (4) U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 8: Study design, progress and performance. Diabetologia. 1997; 34: 877-890
- (5) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993 Sep 30; 329 (14):977-986.
- (6) Rahmenvereinbarung zur Durchführung eines hausarztzentrierten strukturierten Behandlungsprogramms nach § 137 f SGB V i.V.m. § 28 f Abs. 2 RSAVDiabetes mellitus Typ 2 zwischen der AOK - Die Gesundheitskasse in Hessen, Bad Homburg vertreten durch den Vorstand, dem BKK-Landesverband Hessen, Frankfurt vertreten durch den Vorstand für die dieser Rahmenvereinbarung nebst Anlagen beigetretenen BKK, der IKK-Hessen, Wiesbaden vertreten durch den Vorstand, dem Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg

vertreten durch die Landesvertretung Hessen für die dieser Rahmenvereinbarung nebst Anlagen beigetretenen Mitgliedskassen, dem AEV – Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg vertreten durch die Landesvertretung Hessen für die dieser Rahmenvereinbarung nebst Anlagen beigetretenen Mitgliedskassen, der Landwirtschaftlichen Krankenkasse Hessen, Rheinland-Pfalz und Saarland, der Bundesknappschaft, der Krankenkasse für den Gartenbau, Kassel, im Folgenden „die Krankenkassen in Hessen“ und dem Hausärzteverband Hessen e.V., Ahornstr. 9, 34599 Neuental vertreten durch den Vorstand mit Unterstützung des Deutschen Hausärzteverbandes e.V., Theodor-Heuss-Ring 14, 50668 Köln, vertreten durch den Vorstand

(7) Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob B, Funke K, Leinhos B, Grüneberg M, Huptas H, Weich K, Münscher C, Potthoff F: Die TEMPO-Studie®: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetes-spezifischer Risikoprofile; Diabetes und Stoffwechsel 12/2003, 83-94

EBM „2003“ oder ambulante DRG's – eine Frage der Ideologie?

Dipl. med. Brigitte Leinhos¹, Frank Potthoff²

¹ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Diabetologe DDG, 39124 Magdeburg

² Medical Netcare GmbH (MNC), 48161 Münster

Die letzten 10 Jahre waren geprägt von einem zunehmenden Kostendruck im gesamten Gesundheitssystem, insbesondere auch im ambulanten Sektor verursachte das Honorierungsmodell der Einzelleistungsvergütung bei kontinuierlich sinkenden Punktwerten und steigender Leistungsmenge den sogenannten „Hamsterradeffekt“. Gleichzeitig stiegen zwischen 1990 und 2000 die GKV-relevanten Ausgaben für Arzneimittel gemessen am Umsatz jährlich im Mittel um 3,7%, während die Anzahl der Verordnungen im selben Zeitraum um jährlich 1,9% abnahm (1).

Auf der anderen Seite zeigten sowohl die Daten des Strukturvertrages Diabetes im Bereich der KV Nordrhein (2) und insbesondere auch im Bereich der KV Sachsen-Anhalt (3) und Sachsen (4) erste eindrucksvolle Ergebnisse zur Ergebnisqualität unter den Bedingungen pauschalierter Vergütung ärztlicher Leistungen bei der Behandlung des Diabetes mellitus.

Im Zuge der nun beginnenden DMProgramme Diabetes könnten pauschalisierte - evtl. sogar kombinierte - Vergütungsmodelle auf der Versorgungsebene 2 (DSP) eine sinnvolle Ergänzung zur Basistherapie des Hausarztes darstellen. Durch die Koppelung der DMP's an den RSA erhalten die Kostenträger einerseits für jeden teilnehmenden Patienten einen definierten Betrag aus dem RSA-Topf, während eine pauschalisierte Vergütung andererseits zu kalkulierbaren Ausgaben für ärztliche Leistungen und ggfls. Arzneimitteln sowie Heil- und Hilfsmitteln führen würde. Letztlich könnte sogar dieser Teil des Morbiditätsrisikos von den Leistungserbringern übernommen werden. Ob und inwieweit in solchen Modellen auch die Ergebnisqualität Berücksichtigung finden sollte, bliebe der Risikobereitschaft der Verhandlungs- und Vertragspartner vorbehalten.

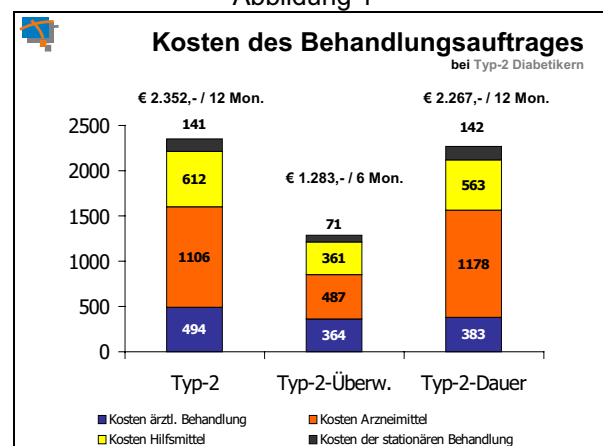
Sämtliche bekannten oder zu evaluierenden Patientenklassifikationssysteme müssten in der Lage sein, das gesamte Spektrum an Begleit- und Komorbiditäten in eine verständliche und überschaubare Anzahl von Subgruppen einzuteilen, welche zusätzlich bzgl. ihrer Kostenintensität kategorisiert werden müssten. Vor einem Einsatz DRG-basierter (pauschalierter) Vergütung werden aber unweigerlich Kenntnisse benötigt über die vier Hauptgrößen (a) Basisfallgruppen (z.B. Typ-2-

Diabetes), (b) die Baserate (die spezifischen Kosten der Basisfallgruppe), (c) das relative Kostengewicht einer Patientensubgruppe in Bezug auf die Baserate, sowie letztlich (d) des Case-Mix-Indexes (als konkretes Maß der verschiedenen Subgruppen und Kostengewichte) einer Versorgungseinrichtung. Nur die Summe dieser Kennzahlen ermöglicht die Berechnung eines definierten (kombinierten) Budgets für eine Einrichtung.

Durch die Zusammenführung der ICD-10-kodierten Begleiterkrankungen und der mikro- und makrovaskulären Komplikationen, sämtlicher erbrachter und veranlasster ärztlichen Leistungen sowie der erzielten Ergebnisqualität bei insgesamt 6.534 Diabetikern lassen sich auf der Basis der TEMPO-Studie[®] Analysen zu abgegrenzten Risikoprofilen durchführen, welche die Datenqualität einer DRG-Evaluation auf der Versorgungsebene 2 aufweisen. Die Kategorisierung der Patienten erfolgte dort unter Einsatz der Grouper-Software Chro-Dok[®], welche auch die Basis der Datenerfassung im Projekt „Phazit“ darstellt.

Im Ergebnis der 12-Monatsdaten (5) zum Typ-2-Diabetes (Abb. 1) der TEMPO-Studie[®] zeigt sich, dass die Kostenkomplexe für erbrachte ärztliche Leistungen und Patientenschulungen relativ konstant sowohl innerhalb der Gruppe der dauerbehandelten Patienten (im Mittel für 12 Monate: € 383,-), als auch innerhalb der Gruppe der Überweisungspatienten (im Mittel für 6 Monate € 364,-) kalkulierbar sind, **so dass auf Basis dieser Daten ein Honorierungsmodell „Fallpauschale / ambulante DRG“ vorstellbar wäre.**

Abbildung 1



Ganz anders stellt sich das Bild beim Aufbau kombinierter Budgets aus ärztlich erbrachter Leistung und Arzneimitteln dar. Arzneimittel (inkl. BZ-Teststreifen) machen in der spezialisierten ambulanten Versorgung im Mittel einen Anteil

von 73% der veranlassten Leistungen aus und variieren sehr deutlich in Abhängigkeit vom Risikoprofil eines Patienten.

Die Berücksichtigung von Arzneimitteln in ambulanten DRG's wird somit vorab den Aufbau eines Praxis-Case-Mix-Indexes erfordern, ohne den eine vertragliche Vereinbarung zwischen Kostenträgern und Leistungserbringern mit einem hohen Risiko behaftet wäre. Die Kenntnis des jeweiligen Case-Mix-Indexes für ein kombiniertes Praxisbudget wäre allerdings sowohl für den Leistungserbringer als den Kostenträger sehr interessant, ließe es doch dem Leistungserbringer die „Freiheit“ für eine gezielt bedarfsorientierte Arzneimitteltherapie und würde somit die „Begutachtung“ und Reglementierung durch externe „Pseudowissenschaftliche Expertisen“ überflüssig machen.

In letzter Konsequenz bleibt die individuelle Einstellung zur bislang praktizierten Einzelleistungsvergütung oder zu neuen Modellen pauschalierter Vergütung natürlich auch eine Frage der Ideologie. Zwangsläufig ist der Einsatz kombinierter Budgets (DRG's) mit einem gewissen Morbiditätsrisiko für den Leistungserbringer behaftet. Durch die umfangreichen publizierten Daten der TEMPO-Studie® handelt es sich aber nach unserer Einschätzung um ein durchaus kalkulierbares Risiko.

(1) Addendum zum Gutachten des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen zur „Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit“, August 2000, Tabellen 4 und 13, Schwabe U, Paffrath D, 1987-2001 und OECD-Health-Data 1999-2001).

(2) Altenhofen L, Haß W, Oliveira J, Brenner G. Modernes Diabetesmanagement in der ambulanten Versorgung: Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung der Diabetesvereinbarungen in der KV Nordrhein. „Wissenschaftliche Reihe“ Band 57. Köln: Dt. Ärzte-Verlag; 2002

(3) Robra B-P, Swart E, Schlichthaar H, Lehnert H. Reduktion der Krankenhaushäufigkeit des Diabetes mellitus nach Diabetes-Vereinbarung im ambulanten Sektor- kleinräumige Evaluation anhand regionaler Krankenkassendaten; Diabetes und Stoffwechsel 8 (1999) 107-112

(4) J. Schulze, U. Rothe, G. Müller, und H. Kunath und Fachkommission Diabetes Sachsen: Verbesserung der Versorgung von Menschen

mit Diabetes durch das sächsische Betreuungsmodell, DMW submitted

(5) Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob B, Funke K, Leinhos B, Grüneberg M, Huptas H, Weich K, Münscher C, Potthoff F: Die TEMPO-Studie®: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetes-spezifischer Risikoprofile; Diabetes und Stoffwechsel 12/2003, 83-94



Impressum

Herausgeber: Novo Nordisk Pharma GmbH,
55127 Mainz
www.novonordisk.com
Redaktion: Dr. Christiane Häuser
Abbildungen: Phazit-Forschungsgruppe
TEMPO-Studiengruppe Diabetes
Medical Netcare GmbH (MNC)
48161 Münster