

Hintergrund:

Die supplementäre Insulintherapie (SIT) ist eine zunehmend häufiger eingesetzte Therapieform, zu deren (Kosten-)Effektivität es bislang nur Hinweise gab. Die PHAZIT®-Studie untersucht gezielt die SIT unter Einsatz eines Insulinanalogons (Insulin Aspart) im Vergleich zu Normalinsulin, jeweils in Kombination mit Metformin. Verglichen werden die Veränderungen des Glucosestoffwechsels, die Veränderungen weiterer klinischer Befunde, die unter Praxisbedingungen gewählten Dosierungen der Medikamente sowie der bei der Behandlung entstehenden Kosten. Die vorliegende Arbeit zeigt erste klinische Ergebnisse von 604 auswertbaren Patienten (ITT-Population).

Zielparameter:

- Primärer Outcome-Parameter: Veränderung des HbA_{1c} nach 24 Wochen
- Sekundäre Outcome-Parameter: Veränderung des Körpergewichtes, der Insulindosierungen sowie entstehende Behandlungskosten

Methode:

Pharmaökonomischer Studientyp:

- Kombinierte klinisch-ökonomische Pharmaökonomie-Studie³ (Abb. 1)
- Perspektive: Kostenträger mit speziellem Fokus auf die ambulante diabetologische Behandlung in der diabetologischen Schwerpunktpraxis

Studiendesign:

- nationale, prospektive, nicht-randomisierte, nicht inter-ventionelle, zweiarmlige klinisch-ökonomische Beobachtungsstudie unter Praxisbedingungen (Anwendungsbeobachtung²)
- multizentrisch: 51 Zentren (DSP)
- Einschlusskriterien:
 - Diagnose Diabetes mellitus Typ 2
 - Bisherige Therapie: zwei orale Antidiabetika (eines davon Metformin)
 - Zu Beginn der Therapieumstellung unzureichende Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ und $\leq 12,0\%$)
 - Erstmaliger Beginn einer supplementären Insulintherapie mit Insulin Aspart oder Humaninsulin jeweils in Kombination mit Metformin. Die jeweilige Therapieentscheidung war medizinisch indiziert und wurde vom Arzt unabhängig von der Entscheidung zur Teilnahme an PHAZIT® getroffen

Therapie:

- Insulin Aspart in Kombination mit Metformin (ASP/MET; n=312) oder Normalinsulin in Kombination mit Metformin (HI/MET; n=292)
- Beobachtungsdauer: 24 Wochen (First Patient in: 07.01.2003)
- Beobachtungspunkte: Zu Beginn der Therapieumstellung, nach ca. 12 Wochen und nach ca. 24 Wochen Behandlungsdauer

Qualitätssicherung:

Die Qualitätsstandards von PHAZIT® orientieren sich an den Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation⁴ (Abb. 2) und den Vorgaben des BfArM² und umfassen:

- Prüfplan (zweiarmiges, prospektives Studiendesign) und Analysepläne
- zentral bestimmter HbA_{1c}
- externe Qualitätssicherungsbesuche (Validität)
- EDV-basierte Dokumentation mit Plausibilität-Checks (Reduzierung fehlerhafter Eingaben)
- Missing-Data-Report-System (MNC-Report, Red. von Missing Data)

Statistik:

Voraussetzung für die Auswertung der Patienten gemäß ITT-Verfahren war das Vorliegen des Baseline-HbA_{1c}-Wertes sowie mindestens eines weiteren HbA_{1c}-Wertes (12 Wochen und/oder 24 Wochen). Fehlende HbA_{1c}-Werte wurden mittels Standard-Verfahren ersetzt (Last Observation Carried Forward „LOCF“ für 24 Wochen (n=170) und Medianersatzung für 12 Wochen (n=25). Bei 409 Patienten lagen zum Stichtag schon sämtliche 3 Werte des HbA_{1c} vor.

Patientenpopulation:

- Insgesamt eingeschlossen: 744 Patienten (ASP/MET: 392, HI/MET: 352)
- Der erste Patient (FPI) wurde am 07.01.2003, der letzte Patient (LPI) wurde am 31.10.2003 in die Beobachtung aufgenommen
- Aktuelle ITT-Analyse von 604 Patienten aus 51 Zentren mit mindestens 2 dokumentierten Beobachtungspunkten

Die beiden Beobachtungsgruppen unterschieden sich zu Beginn der Beobachtung nur unwesentlich in Bezug auf Lebensalter, (ASP/MET 61,1 (SD 9,4); HI/MET 63,0 (SD 9,5)), Diabetesdauer (ASP/MET 9,7 (SD 6,2); HI/MET 9,7 (SD 6,8)) sowie diagnostizierte Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

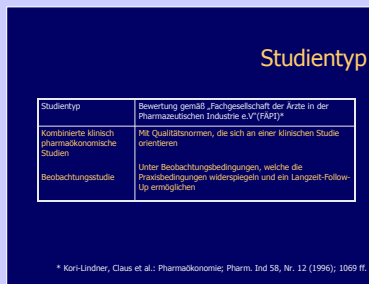


Abbildung 1: Studientyp

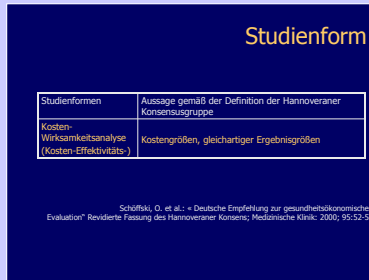


Abbildung 2: Studienform

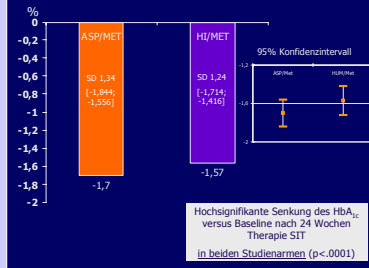


Abbildung 3: Veränderungen Primärer Outcome-Parameter: HbA_{1c}

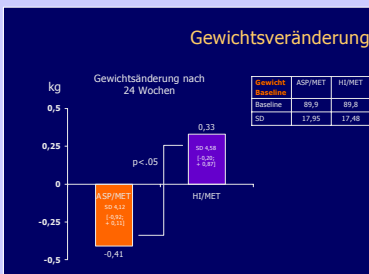


Abbildung 4: Veränderung des Gewichtes nach 24 Wochen

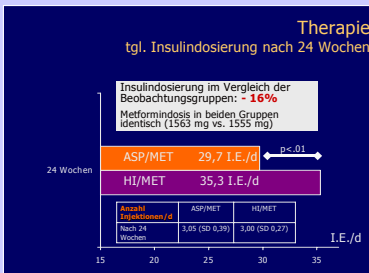


Abbildung 5: Therapie tgl. Insulindosierung nach 24 Wochen

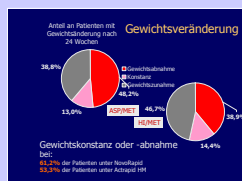


Abbildung 6: Patienten mit Gewichtsabnahme, Konstanz, und -zunahme nach 24 Wochen

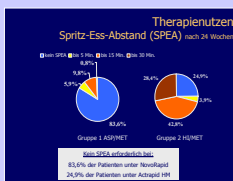


Abbildung 7: Spritz-Ess-Abstand nach 24 Wochen

Ergebnisse:

Primärer Outcome-Parameter HbA_{1c}

- Die Baselinewerte für den primären Outcome-Parameter HbA_{1c} waren in beiden Beobachtungsgruppen zu Beginn der Beobachtungsstudie identisch (ASP/MET 8,77% (SD 1,09); HI/MET 8,77% (SD 1,13))
- Hochsignifikante Senkung des HbA_{1c} nach 24 Wochen gegenüber Baseline in beiden Beobachtungsgruppen (p < 0,001 (Abb. 3))
- Geringfügig, aber nicht signifikant stärker ausfallende Senkung des HbA_{1c} nach 24 Wochen unter ASP/MET (ASP/MET: -1,70 (SD 1,34); HI/MET: -1,56 (SD 1,24)) (Abb. 3)

Gewicht:

- Ausgehend von nahezu identischem Baseline-Gewicht (ASP/MET 89,9 kg (SD 17,9); HI/MET 89,8 kg (SD 17,5)) und BMI moderate Gewichtsreduktion nach 24 Wochen unter SIT ASP/MET (-0,41 kg (SD 4,12)) im Vergleich zu einer moderaten Gewichtszunahme unter SIT HI/MET (+0,33 kg (SD 4,58)) mit p < 0,05 (Abb. 4)
- Unter ASP/MET: Abnahme bzw. Konstanz des Körpergewichtes bei 61,2% der Patienten im Vergleich zu 53,3% unter HI/MET (Abb. 6)

Medikamentöse Therapie:

- Signifikant (p < 0,01) niedrigere tägliche Insulindosierung unter ASP/MET zu Baseline (Tab 5) und nach 24 Wochen Therapie (ASP/MET 29,7 I.E./Tag (16,3); HI/MET 35,3 I.E./Tag (17,3)). Dies entspricht einer 16% niedrigeren Insulindosis unter ASP/MET (Abb. 5)

- Ebenfalls signifikant (p < 0,01) niedrigere tägliche Insulindosierung pro kg Körpergewicht unter ASP/MET zu Baseline und nach 24 Wochen Therapie (ASP/MET 0,34 I.E./kg pro Tag (0,18); HI/MET 0,40 I.E./kg pro Tag (0,19)). Dies entspricht einer 15% niedrigeren Insulindosis pro kg Körpergewicht unter ASP/MET

Lebensqualität/Spritz-Ess-Abstand:

- 83,6% aller Patienten unter ASP/MET injizieren ohne Spritz-Ess-Abstand im Vergleich zu 24,9% der Patienten unter HI/MET. (Abb. 7)

Diskussion:

In den aktuellen Empfehlungen für gesundheitsökonomische Studien⁴ werden an das Studiendesign eines pharmakoökonomischen Projektes die gleichen Anforderungen gestellt wie bei klinischen Studien. Darüber hinaus empfiehlt die Hannoveraner Konsensusgruppe, dass ein „möglichst realitätsnahes Studiendesign“ anzustreben ist. Damit wird vor allem der externen Validität (Praxisbedingungen) eine sehr große Bedeutung für die Ableitung ökonomischer Aussagen zugemessen. Zwei im Jahre 2000 erschienene Übersichtsarbeiten zeigen im empirischen Vergleich zwischen randomisierten klinischen Studien und nicht-randomisierten Beobachtungsstudien keine Unterschiede zwischen den Behandlungseffekten.

PHAZIT® ist eine kombinierte klinisch-ökonomische Beobachtungsstudie auf der Basis einer multizentrischen, prospektiven und mehrarmigen Anwendungsbeobachtung. Dieses innovative Studiendesign dient der vergleichenden Untersuchung der SIT unter ASP/MET und HI/MET hinsichtlich klinischer und ökonomischer Parameter. Neben den Anforderungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen² wurden daher im Prüflap auch die Qualitätskriterien pharmakoökonomischer Untersuchungen^{4,5} fixiert.

Trotz fehlender Randomisierung waren die soziodemographischen Parameter, die Häufigkeit von Begleiterkrankungen ebenso wie auch die zum Zeitpunkt t=0 ermittelten Baselinewerte in beiden Beobachtungsgruppen nahezu identisch, so dass wir von einem sehr homogenen Patienten-Kollektiv zu Beginn von PHAZIT® ausgehen können.

Die ermittelten Stoffwechseleergebnisse wurden in der Beobachtungsgruppe ASP/MET mit einer um knapp 16% niedrigeren täglichen Insulin-Dosierung erzielt. Bezüglich der Gewichtsentwicklung zeigte die ASP/MET Gruppe sowohl hinsichtlich des ermittelten Mittelwertes nach 24 Wochen, als auch hinsichtlich der Häufigkeiten von Patienten mit Gewichtsabnahme oder -konstanz einen signifikanten Vorteil gegenüber der Gruppe HI/MET. Der Gewinn an Lebensqualität durch die Verringerung bzw. den Verzicht auf einen Spritz-Ess-Abstand unter ASP/MET wurde bereits in anderen Arbeiten⁷ hinsichtlich belegt und im Rahmen von PHAZIT® erneut bestätigt.

Quellenverzeichnis:

1. Biewith RA, Klein P, Lippmann-Grob B, Fritsch K, Lahrhos B, Grünberg M, Hupfals 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
2. Empfehlungen des BfArM zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen; Pharm. Ind 58, Nr. 12 (1996), 04.12.1996
3. Kori-Lindner, Claus et al.; Pharmaökonomie. Pharm. Ind 58, Nr. 12 (1996); 1069 ff.
4. Schöffski, O. et al.; „Deutsche Empfehlung zur gesundheitsökonomischen Evaluation“; Klein. Pharmakol. Akt. 7(1), 1996
5. Drummond, M.F. et al.; „Guidelines for authors and peer reviewers of economic submission for the BMJ“; BMJ 1996; 313: 275 – 283
6. Lippmann-Grob B. et al.; Patientenklassifikation und Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der diabetologischen Schwerpunktpraxis; Ergebnisse der TEMPO-Studie™; Dtsch. Med. Wochenschr. 2004; 129: S. 75-81; Georg Thieme Verlag; ISSN 0012-8472
7. Rosafalek, AM et al.; Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin; Acta Diabetol (2000) 37, S. 41-48; Springer Verlag
8. Benson K, Harz A. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. New England Journal of Medicine 2000; 342: 1887-1888
9. Concolato J., Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research design. New England Journal of Medicine 2000; 342: 1887-1892
10. Schumacher M, Schulgen G. Methodik klinischer Studien; Springer-Verlag Berlin 2002; ISBN 3-540-43306-6, Seite 8 und 13/14

FAZIT: Bei vergleichbarer Patientenpopulation und vergleichbaren Stoffwechselverbesserungen könnte die SIT mit ASP/MET aufgrund des geringeren Insulinverbrauchs kosteneffektiver sein als HI/MET.

Der konsequente Einsatz der Qualitätssicherung in PHAZIT® einerseits sowie der uneingeschränkte Fokus auf die realen Praxisbedingungen andererseits ermöglichten erstmalig in Summe ein „setting“, in dem valide Aussagen bezüglich Effektivität und Kosteneffektivität der Beobachtungsgruppen entstehen konnten, welche auch eine praxisrelevante Übertragbarkeit der Ergebnisse (die externe Validität) ermöglichen.