

Ökonomie in der Praxis

1_2011

■ Serviceblatt für Behandlungsökonomie

**Initiative
Patientensicherheit
stößt auf großes
Interesse** 2

**Links und inter-
essante Studien** 3

**Eröffnung der
österreichischen
Cochrane-Zweig-
stelle in Krams** 4

**Antidiabetische
Therapie bei
Typ-2-Diabetes
in Diskussion** 7

**Externe
Validität** 10

**Generika-
Einsparpotenzial:
Top-5-Präparate-
gruppen
2. Quartal 2010** 12



Initiative Patientensicherheit stößt auf großes Interesse

Angesichts der demographischen Entwicklung nimmt auch der Anteil an älteren multimorbiden Patienten zu. Polypharmakotherapie ist daher ein Problem, dem zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt werden muss.

INITIATIVE
PATIENTEN
SICHERHEIT



Dabei zeigt eine aktuelle Kundenbefragung der OÖGKK, dass nur 64 Prozent der Befragten ihrem Hausarzt über alle verordneten Medikamente Bescheid geben. Dazu kommt noch ein Anteil an rezeptfrei erworbenen Arzneimitteln, die dem Arzt nicht bekanntgegeben werden. Die daraus entstehenden Wechselwirkungen können die Spirale der Polypharmakotherapie weiter antreiben.

Vor diesem Hintergrund startete die OÖGKK Anfang 2010 die „Initiative Patientensicherheit“ mit breiter Unterstützung aller betroffenen Stakeholdern. Das Thema der unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen an die Betroffenen heranzuführen, ist das erklärte Ziel der Kampagne. Dabei geht es nicht darum, den Betroffenen etwas vorzuenthalten, sondern ihr Bewusstsein dafür zu schärfen, wie sehr ein Zuviel an Medikamenten schaden kann.

Aus diesem Grund wurde die Kampagne auf eine breite Basis von Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit gestellt.

In der Auftaktveranstaltung wurde der Ablauf der Kampagne vorgestellt und die Proponenten legten ihre Sicht der Dinge dar. Die Medienarbeit begann mit einem Postersujet, das die Öffentlichkeit auf die Problematik von Multimedikation aufmerksam machen sollte.

Danach wurden im Monatstakt PR-Texte zu den verschiedenen Aspekten der Polypharmakotherapie in den oberösterreichischen Medien platziert. Die Texte befassten sich mit

- Allgemeiner Informationen zum Thema
- Medikamentenassoziierten Krankheitssyndromen
- „Medikamente über die Budel“ – Rezeptfreie Präparate
- Therapietreue – Compliance
- Nicht-medikamentöse Therapie
- Der Hausarzt als Koordinator zwischen intra- und extramuraler Therapie

Begleitet wurde die Kampagne vom ORF mit Einschaltungen im Regionalprogramm. Jedes der Themen, das auch in den Printmedien behandelt wird, wurde in fünf kurzen Beiträgen beleuchtet. Dazu werden redaktionelle Interviews mit Mitgliedern unserer Steuerungsgruppe gemacht und die Themen unter verschiedenen Gesichtspunkten erörtert.

Den Seniorenverbänden kommt eine wichtige Rolle als Multiplikator zu. Als Vertreter der Hauptzielgruppe unserer Kampagne sind sie besonders geeignet, das Anliegen der „Initiative Patientensicherheit“ an die Betroffenen heran zu tragen. Die PR-Texte werden deshalb diesen Organisationen zur Veröffentlichung in ihren Publikationen überlassen.

Darüber hinaus wurde von unserer Abteilung Behandlungswirtschaft ein niederschwelliger Informationsvortrag gestaltet. In enger Zusammenarbeit mit Frau Mag. Dr. Silva Hetz, Leiterin der Anstaltsapotheke des Klinikums Wels-Grieskirchen, wurde eine PowerPoint-Präsentation erstellt, die bei Infoabenden der Seniorenorganisationen gezeigt werden kann. Weil es die Ressourcen in unserem Haus nicht zulassen, dass dieser Vortrag bei allen Orts-

gruppen von Fachleuten begleitet wird, wurde darauf Wert gelegt, dass der Vortrag leicht verständlich und selbsterklärend ist. Ist ein ärztlicher Vortrag zum Thema geplant, kann die Präsentation dessen Erläuterungen unterstützen. Weiters wurde auch ein Kurzfilm zum Thema produziert.

Die Initiative kann und will keine konkreten Ratschläge über persönliche Medikamentenverordnungen geben – diese Beratung kann nur der behandelnde Arzt leisten und steht auch nur ihm zu. Auf diesen Sachverhalt wird in den PR-Texten immer wieder hingewiesen. Dennoch verzeichnen wir seit Beginn der Kampagne viele Anrufe unserer Kunden, die konkrete Ratschläge zu ihrer persönlichen Situation erwarten. In diesen Fällen werden die Anrufer an ihren behandelnden Arzt verwiesen. Die Zahl der Anrufe zeigt uns allerdings, dass unsere Kampagne die Zielgruppe erreicht.

Mag. Christian Boukal, OÖGKK

Alle Informationen finden Sie auch unter www.initiative-patientensicherheit.at

Links und interessante Studien

■ **Arzneimittelsinsatz außerhalb der Zulassung - eine Streitfrage**

Claudia Wild, Gerda Hinterreiter in: Zahlenbeispiele in der Medizin: Claudia Wild, Brigitte Peso (Hg.), 2010, S.130-139

Am Beispiel der zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration eingesetzten Medikamente Lucentis und Avastatin (keine Zulassung in dieser Indikation) wird umfassend die Problematik des Off-Label-Gebrauchs von Heilmitteln aufgezeigt. Zusammenfassend stellen die Autorinnen fest, dass es für einen „sinnvollen“ Off-Label-Gebrauch dringend politischer Entscheidungen bedarf.

■ **Drug therapy for the management of cancer-related fatigue**

Cochrane Database Syst Rev 2010, Jul7; 7:CD006704

Entgegen früherer Empfehlungen ist Erythropoietin auf Grund der Nebenwirkungen und Erhöhung der Sterblichkeit keine Option in der Behandlung des Fatigue-Syndroms.

■ **Metaanalysis: Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-acquired Pneumonia**

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2010; 31 (11): 1165-1177 (<http://www.medscape.com/viewarticle/726650>) (Zugang am 2. 11. 2010). Die Metaanalyse weist auf ein erhöhtes Risiko für Pneumonien unter PPI-Therapie hin.

Eröffnung der Österreichischen Cochrane-Zweigstelle in Krems



The Cochrane Collaboration
Working together to provide the best evidence for health care



Die Cochrane Collaboration stellt Informationen und fundierte Bewertungen zu medizinischen Therapien zur Verfügung. Unter dem Motto „Optimale Entscheidungen brauchen Wissen“ vernetzt sie seit 1970 weltweit mehr als 15.000 Ärzte und Wissenschaftler. Das „Flaggschiff“ der evidenzbasierten Medizin erhält nun auch in Österreich eine Zweigstelle. Heimischen Ärzten soll der Zugang zum Netzwerk erleichtert und die wissenschaftliche Fundierung von Therapieentscheidungen in Österreich gestärkt werden. Die Cochrane Zweigstelle wurde am 14. Dezember 2010 unter dem Titel „Optimale Entscheidungen brauchen Wissen“ an der Donau-Universität Krems mit folgenden Vorträgen eröffnet:

- Sir Iain Chalmers, Editor, James Lind Library
The James Lind Library – explaining the rationale for and evolution of systematic reviews
- Univ.-Prof. Dr. Marcus Müllner, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) – Gibt es evidenzbasierte Entscheidungsfindung? Beispiele aus Österreich und der EU
- Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ruth Gilbert, University College London – Could a systematic review have prevented the epidemic of sudden infant death syndrome?
- Dr. Gerd Antes, Universität Freiburg, Deutsches Cochrane Zentrum – Evidenz ist essenziell – von der Idee zum globalen Netzwerk: Die Cochrane Collaboration
- Dr. Wolfgang Gaissmaier, Max Planck Institut – Warum wir verständliche Informationen brauchen

Wer krank wird und medizinische Hilfe sucht, will die bestmögliche Behandlung. Doch welche Therapie ist am besten, welche Arznei wirkt, welche Nebenwirkungen

können auftreten? Und aus Sicht der Patienten: Wem kann ich glauben? Die extrem schnellen Fortschritte in der Medizin, die große Zahl an Studien und die Komplexität klinischer Fragestellungen machen es für Ärzte und Patienten oft gleichermaßen schwierig, die beste Entscheidung über eine Therapie zu treffen. Hier setzt die Arbeit der Cochrane Collaboration an.

Nicht alle Studien veröffentlicht

Klinische Studien sind Verfahren, mit denen Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten und anderen Behandlungsformen gewonnen werden. Derzeit gibt es geschätzte 400.000 bis 1.000.000 Studien zu medizinischen Behandlungsformen. Sie werden zum größten Teil von der Pharmaindustrie durchgeführt. Die Gründe hierfür sind die Zulassung der Heilmittel, die Kostenerstattung durch die Krankenversicherungsträger und die Abschätzung des therapeutischen Stellenwertes. Die Studien werden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften

publiziert. Wenn die Ergebnisse allerdings nicht für das untersuchte Medikament oder eine Behandlungsmethode sprechen, unterbleibt die Veröffentlichung vielfach. Die Ratio zwischen veröffentlichten und nicht veröffentlichten Studien schätzt Sir Iain Chalmers, Mitbegründer der Cochrane Collaboration und Koordinator der britischen James Lind Initiative, auf 50:50.

Prof. Archibald Cochrane

Der schottische Epidemiologe Prof. Archibald Cochrane kritisierte um 1970, dass Erkenntnisse aus Studien zwar vorhanden, allerdings kaum oder schwer zugänglich, nicht nach Themen geordnet und damit für die Gesundheitsversorgung kaum verwertbar sind. Tatsächlich hätten Studien bereits auf Nicht-Wirksamkeit oder sogar Schädlichkeit von Interventionen hingewiesen, die trotzdem noch immer weitergeführt wurden.

Der Grund dafür lag seiner Meinung nach in der langsamen Umsetzung neuer Forschungs-erkenntnisse in die Praxis bei gleichzeitiger Wissensakkumulierung durch die rasch fortschreitende Forschung – somit der rapiden Alterung vorhandenen Wissens.

Unüberschaubare Informationsflut

Cochrane und Kollegen führten diesen Missstand auf die verbesserungswürdigen Methoden in Durchführung und Veröffentlichung klinischer Studien sowie Schwierigkeiten, diese Veröffentlichungen aufzufinden, zurück. Darüber hinaus führt die große und ständig steigende Zahl publizierter Studien zu einer Informationsflut, die praktizierende Mediziner nicht mehr überblicken können.

Die Cochrane Collaboration

Ärzte, Wissenschaftler und andere Mitarbeiter des Gesundheitswesens begannen 1992 ein weltweites Netzwerk, das sie nach Archibald Cochrane „**The Cochrane Collaboration**“ (i.S.v. „Zusammenarbeit“) nannten, zu knüpfen. Das Ziel war hoch gesteckt: Medizinisch relevante Forschungsergebnisse sollten geordnet, zusammengefasst und ausgewertet werden. Dann könnten diese Ergebnisse in leicht zugänglicher Form allen Nutzern von Gesundheitsinformationen zur Verfügung gestellt werden.

Seither erarbeiten die Mitglieder der Cochrane Collaboration Systematische Übersichtsarbeiten. Die Studien werden ausgewertet und die statistischen Daten zusammengefasst. So kann die Wirksamkeit einer Behandlungsform auf einer breiteren Datenbasis eingeschätzt und beurteilt werden. Die Übersichtsarbeiten werden in einer elektronischen Bibliothek, der „Cochrane Library“ im Internet oder auf CD-ROM veröffentlicht. Mittlerweile sind 2.500 solcher Arbeiten entstanden, weitere 2.000 sind angemeldet, das heißt im Bearbeitungsstadium. Die Cochrane Library ist kostenpflichtig, jedoch gibt es Kurzzusammenfassungen für professionelle Nutzer mit medizinischem Hintergrund (Abstracts) und für Laien (Plain Language Summaries), die kostenlos unter www.thecochranelibrary.com einsehbar sind.

Kein Interessenskonflikt durch eigene Finanzierung

Jeder Autor einer Cochrane-Übersichtsarbeit, jede Review-Gruppe und jedes Zentrum muss sich um eigene Finanzierung bemühen, die nicht aus kommerziellen Quellen





stammen darf. Dadurch wird die Unabhängigkeit der Collaboration sowie die Vermeidung von Interessenkonflikten gewährleistet. Die Mitarbeit bei der Non-Profit-Organisation ist freiwillig, die Rechte an den erstellten Arbeiten bleiben bei den Autoren.

Als Basis für ein objektives Bild einer Diagnostik oder Therapie dienen alle weltweit verfügbaren Daten zu einer Fragestellung – nach Möglichkeit aus randomisierten Studien. Die Reviews werden in Gruppen problemorientiert (z. B. Mamma-Karzinom), interventionsbasiert (etwa Ernährung) oder an Bereichen der medizinischen Versorgung (z. B. Primärversorgung) orientiert verfasst. Die Mitarbeit in einer Review-Gruppe ist unabhängig von lokalen Verhältnissen, allerdings ist eine internationale Zusammensetzung gewünscht. Die Gruppen werden von einem Redaktionsteam betreut, das für Begutachtung und Veröffentlichung der Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Datenbank verantwortlich ist. Die weltweiten Cochrane-Zentren koordinieren und organisieren die Arbeit der Review-Gruppen. Sie stellen darüber hinaus sicher, dass nur korrekt durchgeführte, qualitativ hochwertige Übersichtsarbeiten Eingang in die Cochrane-Datenbank finden. Cochrane-Zentren in Europa existieren bisher in Amsterdam, Barcelona, Freiburg, Kopenhagen, Lyon, Mailand, Oxford – seit 14. Dezember 2010 auch in Krems.

Erste und einzige Cochrane Zweigstelle in Österreich

„Österreich braucht die Welt, aber die Welt braucht auch Österreich“, so Sir Iain Chalmers bei der Eröffnung der Cochrane Collaboration-Zweigstelle in Krems.

Um evidenzbasierte Medizin in Österreich zu stärken, etabliert das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie an der Donau-Universität Krems nun eine Cochrane Zweigstelle. Diese soll österreichische Wissenschaftler dabei unterstützen, wissenschaftlich fundierte und unabhängige Informationen zu erstellen, und Grundlagen für evidenzbasierte Entscheidungen im österreichischen Gesundheitssystem liefern. Unter www.cochrane.at sind die Informationen in Kürze abrufbar.

„Der Aufbau der österreichischen Cochrane Zweigstelle ist eine enorm wichtige Investition in die Zukunft und in die Qualität der österreichischen Gesundheitsversorgung“, betont Prof. Dr. Gerald Gartlehner, Leiter des Departments an der Donau-Uni Krems. „Jeder Patient, jede Patientin hat ein Recht darauf, nach bestem verfügbarem Wissen behandelt zu werden. Ein modernes Gesundheitssystem muss Ärztinnen und Ärzten daher Zugang zu diesem Wissen bieten.“

Der Rektor der Donau-Universität Krems, Univ.-Prof. Dr. Jürgen Willer ist überzeugt, dass die Zweigstelle eine wichtige Rolle im Gesundheitssystem spielen wird. „Und dies heißt vor allem: Praktizierende österreichische Ärztinnen und Ärzte werden internationale, aktuelle, unabhängige medizinische Informationen zum Nutzen ihrer Patientinnen und Patienten schnell und unbürokratisch zur Verfügung haben.“

Mag. Christian Boukal, OÖGKK

Quellen:

<http://www.donau-uni.ac.at/de/departement/evidenzbasiertemedizin/cochrane/index.php>

<http://cfdg.cochrane.org/de/cochrane-collaboration>

<http://www.cochrane.de/de/patienteninformationen>

Antidiabetische Therapie bei Typ-2-Diabetes in Diskussion

Diabetes ist mit einer reduzierten Lebenserwartung verbunden, vor allem als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen. Diese gelten als vermeidbar und dementsprechend sind die Therapieziele: Senkung der Herzinfarkt- und Schlaganfallsrate, Reduktion von Diabetes-bedingten Amputationen, Erblindungen und Dialysepflichtigkeit.



Altes Weltbild

Bis vor kurzem war das Weltbild der antidiabetischen Therapie bei Typ-2-Diabetes klar: Ein hoher Blutzuckerwert bzw. ein hoher Langzeitblutzuckerwert korreliert mit einem hohen Risiko für Spätkomplikationen. Um diese zu verhindern, galt es, den HbA1c zu senken, da bereits 1998 mit der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) gezeigt wurde, dass Diabetiker von der Blutzuckersenkung, vor allem von einer Therapie mit Metformin, profitieren ^(1,2).

Hypothese

Wenn schon die Senkung des HbA1c-Wertes von 8,0 Prozent auf 7,4 Prozent mit Metformin die Herzinfarktrate und Gesamtsterblichkeit senkt, um wie viel größer wird der Patientennutzen bei einer Senkung auf noch niedrigere Werte sein? Die Empfehlungen der einschlägigen Fachgesellschaften zum HbA1c-Zielwert lauten daher:

Österreichische Diabetes Gesellschaft ⁽³⁾	≤ 6,5%
Schweizerische Diabetes Gesellschaft ⁽⁴⁾	< 7,0%
(< 6,5 bei geringem Hypoglykämierisiko)	
American Diabetes Association ⁽⁵⁾	< 7,0%
Canadian Diabetes Association ⁽⁶⁾	< 7,0%
International Diabetes Federation ⁽⁷⁾	< 6,5%

Herausforderung

Mit der ACCORD- und der ADVANCE-Studie wurde die Hypothese für niedrigere HbA1c-Werte überprüft ^(8,9). In beiden Studien wurde ein sehr niedriger HbA1c-Wert in der Interventionsgruppe von 6,4 Prozent bzw. 6,5 Prozent gegenüber 7,5 Prozent bzw. 7,3 Prozent in der Kontrollgruppe erreicht. ACCORD wurde vorzeitig nach 3,5 Jahren wegen erhöhter Sterblichkeit in der Interventionsgruppe abgebrochen und auch ADVANCE zeigte keinen Patientenbenefit in den Parametern Sterblichkeit, makrovaskuläre Ereignisse und Retinopathien. ADVANCE wird

allerdings als Argument für einen niedrigen HbA1c-Wert herangezogen, weil die Inzidenz der Nephropathie und der kombinierte Endpunkt makro- und mikrovaskulärer Ereignisse signifikant gesenkt wurde.

Eine zusätzliche Perspektive ergibt sich durch eine aktuelle retrospektive Kohortenanalyse mit über 27.000 Diabetikern und der Mortalität als dem primären Studienendpunkt ⁽¹⁰⁾. ACCORD wird bestätigt, weil niedrige HbA1c-Werte um 6,4 Prozent mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind. Außerdem steigt die Mortalität, wenn Typ-2-Diabetiker (zusätzlich) mit Insulin therapiert werden.

Diskussion

Die Bewertung der HbA1-Zielwerte wurde nach ACCORD intensiv diskutiert ^(11,12,13,14). Die deutsche Diabetesgesellschaft hält zum HbA1-Zielwert fest, dass ein Wert < 6,5 Prozent nur dann angestrebt werden soll, wenn

- Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden,
- der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht,
- wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (d. h. in der Regel mehr als zwei), und insbesondere die Beibehaltung solcher Mehrfach-

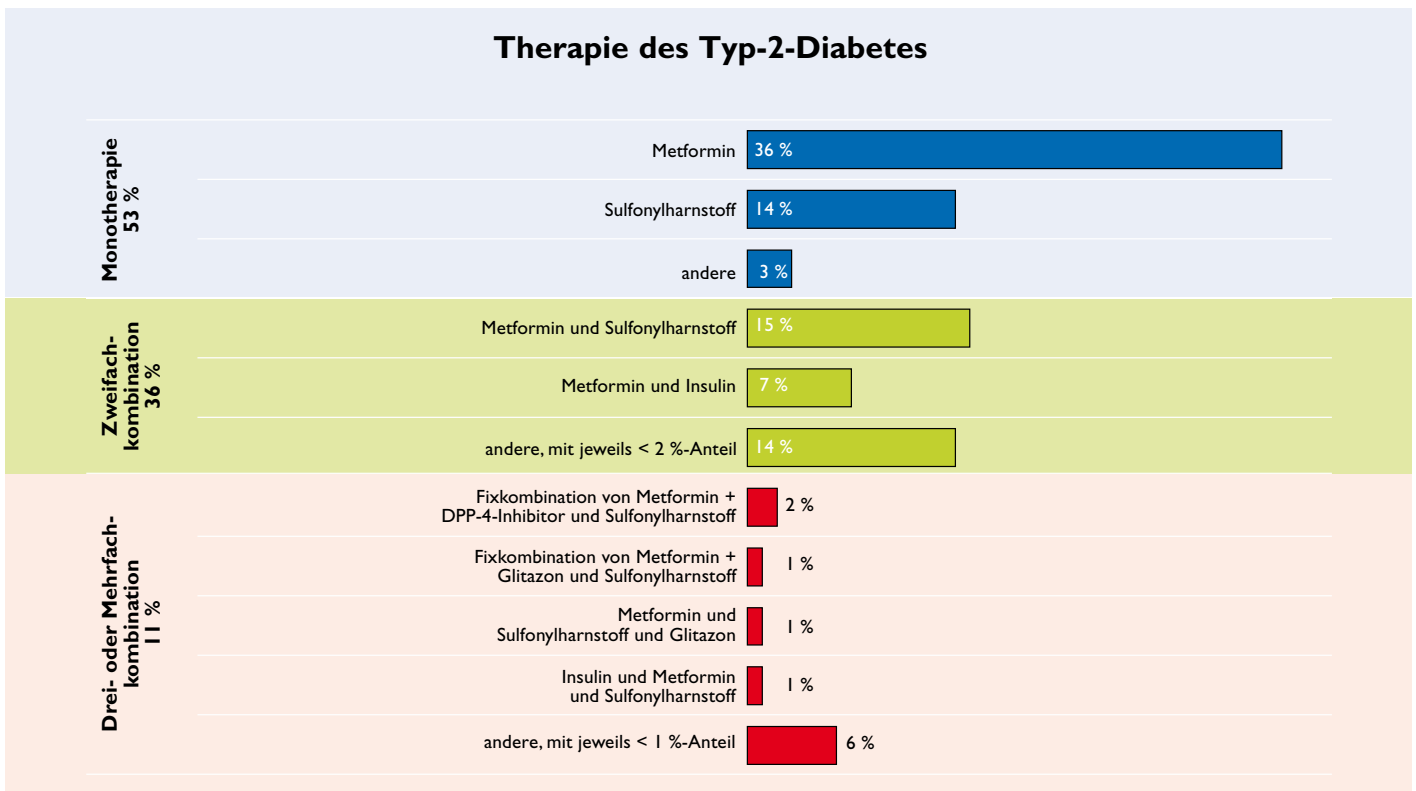
kombinationen bei zusätzlicher Gabe von Insulin, vermieden werden.

Alternativ ist ein Zielwert von 7,0 Prozent ausreichend.

Handlungsbedarf?

Die Analyse der Realversorgung von 133.274 Typ-2-Diabetikern aus den Abrechnungsdaten mehrerer KV-Träger mit insgesamt 4,4 Millionen Anspruchsberechtigten vom zweiten Quartal 2010 zeigt folgende Verteilung:

- 53% erhielten eine Monotherapie, vor allem mit Metformin (36%) oder einem Sulfonylharnstoff (14%)
- 36% erhielten eine Zweifachkombination, am häufigsten dabei Metformin + Sulfonylharnstoff (15%), Metformin + Insulin (7%)
- 11% erhielten eine Drei- oder Mehrfachkombination, am häufigsten dabei die Fixkombination von Metformin + DPP-4-Inhibitor und zusätzlich einem Sulfonylharnstoff (2%), die Fixkombination von Metformin + Glitazon und zusätzlich einem Sulfonylharnstoff (1%), Metformin + Sulfonylharnstoff + Glitazon (1%), Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff (1%).





11 Prozent der Diabetiker werden zusätzlich zum oralen Antidiabetikum mit einem Insulin versorgt. Das Durchschnittsalter der Typ-2-Diabetiker liegt im 2. Quartal 2010 bei 66,8 Jahren und das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn mit einem oralen Antidiabetikum bei 61,3 Jahren. 79 Prozent der Patienten erhalten im Einstellungsquartal Metformin oder ein Kombinationspräparat mit Metformin. Im Vergleich zu den von SV-Trägern publizierten Daten von 2007-2008⁽¹⁵⁾ würde das einen Trend zu einer früheren Diagnosestellung (2007: 63,4 Jahre, 2010: 61,3 Jahre) und zu einer vermehrten Metformintherapie (2007: 72 Prozent, 2010: 79 Prozent) bedeuten.

Die rezenten Studienergebnisse zum HbA1c-Zielwert sollten in den Leitlinien berücksichtigt werden. *Red.*

Literatur:

- 1 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65
- 3 Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis Wien *Klin Wochenschr* (2009) 121/21–22 [Suppl 5]: S1–S87 <http://www.springerlink.com/content/3540562266364567/fulltext.pdf> (Zugang am 26.11.2010)
- 4 Maßnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED) *Schweiz Med Forum* 2009;9(3):50–55
- 5 http://www.diabetesgesellschaft.ch/fileadmin/files/national/Informationen/Fachinfos/Blutzuckerkontrolle_Typ2.pdf (Zugang am 26.11.2010)
- 6 Standards of Medical Care in Diabetes—2010 *Diab Care* 33/1 Jan 2010. http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S11.full.pdf+html, (Zugang am 26.11.2010)
- 7 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32 Suppl 1:S1–201. www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf (Zugang am 26.11.2010)
- 8 International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. 2005. www.idf.org/webdata/docs/GGT2D%2006%20Glucose%20control%20levels.pdf (Zugang am 26.11.2010)
- 9 Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59
- 10 Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72
- 11 Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–89
- 12 Editorial: Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials *N Engl J Med* 2008;358:2630–33
- 13 Editorial: Glycemic Targets and Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2008;358:2633–35
- 14 Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf (Zugang am 26.11.2010)
- 15 To lower or not to lower? Making sense of the latest research on intensive glycaemic control and cardiovascular outcomes. *EBM* April 2009;14/2:34–37
- 16 Guideline-conformity of initiation with oral hypoglycemic treatment for patients with newly therapy-dependent type 2 diabetes mellitus in Austria *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Nov 15

Externe Validität

Zusammenfassung der Arbeit von Jürgen Windeler, Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V., Essen, in: Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh.wesen (ZEFQ); 102 (2008); 253-260. <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/images/windeler-externe-valid.pdf> (Zugriff am 17.1.2011)



Ein wesentliches Kriterium für die Bewertung der Qualität einer Studie ist die interne Validität. Neben dieser ist jedoch für die Qualität einer Studie auch der Aspekt wichtig, inwieweit die Studienergebnisse in die Praxis übertragbar sind. Für diesen Aspekt der „externen Validität“ gibt es keine ausgearbeiteten Prüfinstrumente und Checklisten, wie dies für die interne Validität bereits besteht. Wesentliches Kriterium dieser Qualitätsbewertung ist, ob sich durch die Änderung der Anwendungssituation die Effekte einer Therapie ändern.

Externe Validität ist also kein Studien-, sondern ein Situationskriterium. Bei der Bewertung geht es grundsätzlich darum, ob die Effekte im Sinne eines Unterschieds zwischen zwei Behandlungsgruppen unterschiedlich sind, was man als Effektmodifikation bezeichnet.

Generell wird die Beurteilung dadurch erschwert, dass über Effektmodifikationen und deren Einflussfaktoren wenig bekannt ist. Die Bewertung der externen Validität ist daher eher eine Frage fachlichen Ermessens, gestützt auch auf pharmakologische und biologische Informationen.

Um die Qualität von Studien besser beurteilen und bewerten zu können, wurden Qualitätskriterien implementiert. Dies hat zur Entwicklung aussagefähiger Designs beigetragen und es wurden Studien durchgeführt, in denen wichtige Instrumente zum Schutz vor systematisch verfälschten Aussagen (Bias) implementiert wurden. Auch die evidenz-basierte Medizin hat dazu beigetragen, eine Art „Ranking“ von Studiendesigns (Evidenzklassen) einzuführen, ebenso hat sie zu zahlreichen Checklisten geführt, die die Qualität von Studien strukturiert abbilden sollen. Die Qualität, die mit diesen Bewertungsinstrumenten erfasst werden soll, stellt aber nur einen (wenn auch wesentlichen) Teil der notwendigen Qualitätsbewertung von Studien dar.

Fehler können aber nicht nur bezüglich der Fragen auftreten,

die sich die Studien zur Beantwortung gestellt haben. Sie sind auch möglich bei der Übertragung von Studienergebnissen in die Praxis. Diese beiden Dimensionen der Qualitätsbewertung bezeichnet man als interne bzw. als externe Validität. Für letztere sind auch die nicht ganz eindeutigen und auch nicht ganz identischen Begriffe „Verallgemeinerbarkeit“, „Übertragbarkeit“, „generalizability“ oder „directness“ in Gebrauch.

Die interne Validität als Qualitätsbewertung einer Studie ist umfassend, wenn auch sicher nicht abschließend, erforscht. Im Unterschied zu diesem sehr intensiv bearbeiteten Thema herrscht bei der Frage der externen Validität weitgehende Leere. Es gibt keine systematische Bearbeitung, keine Checklisten und keine Standards zur Bewertung. Es gibt,

wenn man es genau betrachtet, nur wenige gute, empirisch belegte Beispiele dafür, inwieweit hier Fehler auftreten können. Man könnte zu dem Schluss kommen, dass die externe Validität von geringerer Bedeutung ist als die interne Validität. Eigentlich ist aber genau das Gegenteil der Fall.

Die Frage, die sich Studien zur Beantwortung stellen, betrifft eine sog. Zielpopulation (d.h. Patienten, die zu einem künftigen Zeitpunkt behandelt werden sollen). Um diese Frage zu beantworten, wird eine Studienpopulation definiert, die nicht mit der Zielpopulation ident ist (und auch nicht sein kann). Ein entscheidendes Problem ergibt sich dadurch, dass eine statistische Schlussfolgerung nur von den Studienpatienten auf die Studienpopulation möglich ist (was wenig Bedeutung für real existierende Patienten hat), nicht jedoch auf die Zielpopulation. Der eigentlich relevante Schluss ist aber der von den Studienpatienten auf die Zielpopulation. Dieser ist jedoch nicht durch statistische Methoden zu unterstützen, sondern er ist eine medizinische Bewertung, eine Frage des inhaltlichen Ermessens. Hervorzuheben ist des Weiteren noch, dass es wenig sinnvoll ist, ohne sichergestellte interne Validität einer Studie über die externe Validität nachzudenken und diese zu beurteilen.

Bei der Frage der Übertragbarkeit geht es nicht darum, ob Patienten in Studien „anders“ sind als Patienten in der späteren Praxis (das ist sicher), sondern es geht darum, ob die Therapieeffekte anders sind. Diese sind definitionsgemäß Unterschiede zwischen der Anwendung und der Nichtanwendung einer Intervention, also nicht Vorher-Nachher-Vergleiche und sehr schwer abzuschätzen. Eine externe Validität ist in einigen Fällen als nicht gegeben anzusehen. Als Faustregel wird man davon ausgehen müssen, dass das Risiko der Anwendung „im Alltag“ gegenüber Studienbedingungen erhöht ist.

Die Problematik der Beurteilung der externen Validität wird erkennbar, wenn man bedenkt, dass die interne Validität ein Studiencharakteristikum ist und die externe Validität ein Situationskriterium (man kann sagen: diese Studie ist für meine Anwendungssituation extern valide, sie muss damit aber nicht für eine andere Anwendungssituation extern valide sein). Aus diesem Grund ist es auch wenig zielführend, Checklisten für externe Validität zu entwickeln, die Studien in diesem Sinne eine bestimmte hohe Qualität bescheinigen sollen.

Betrachtet man, von welchen Einflussfaktoren die Frage der externen Validität abhängt und inwieweit sich an diesen Faktoren etwas ändern ließe, so bietet sich eine Erweiterung des bekannten PICO-Schemas an (patient, intervention, control, outcome). Auch diese Betrachtung hat die Frage zur Grundlage, ob diese Charakteristika als Effektmodifikatoren,

also als Faktoren, die die Größe der Effekte, also das Ausmaß des Nutzens beeinflussend gelten können und zu berücksichtigen sind.

Die Relevanz der Patientenmerkmale ist schwierig zu beurteilen. Es existieren – abgesehen von einigen guten Beispielen – nur wenige Daten dazu, welche Effektmodifikation durch diese Charakteristika hervorgerufen wird. Hier ist am ehesten das Krankheitsstadium zu berücksichtigen. Außerdem sind Charakteristika zu nennen, die nur wegen der Durchführung einer Studie auftreten. Zum Beispiel könnte die Aufklärung im Rahmen der Einverständniserklärung eine spezielle Erwartungshaltung bedingen. Auch die Relevanz dieser studienspezifischen Merkmale ist sehr schwer zu beurteilen.

Zusätzlich sollten spezifische Prozeduren erwähnt werden, die nur bei Studien durchgeführt werden, wie z. B. sogenannte Run-in-Perioden, in denen beispielsweise alle Patienten zunächst mit Verum behandelt und nur die „Responder“ danach randomisiert werden. Solche und ähnlich Designs dienen einer künstlichen Homogenisierung der Studienpatienten. Das Vorgehen hat aber mit dem Alltag nichts zu tun und diese Studien sind für keine praktisch vorstellbare Situation extern valide.

Als Interventionseigenschaften sind etwa die Therapiedosierung, Begleittherapien, die Applikationsart oder auch das Training der Behandler zu nennen. Die Relevanz wird im Einzelfall zu prüfen und wohl nicht selten zu bejahen sein.

Fazit

Die externe Validität erschließt sich grundsätzlich über die Frage, ob Effekte bei anderen Patienten relevant anders sind als bei den Studienpatienten. Leider gibt es zu dieser Frage wenig methodisch belastbare Daten und Aussagen. Wesentliche Aspekte externer Validität sind unbekannt und Aussagen daher spekulativ. Die Forderung nach mehr Forschung, die vor allem die Identifizierung relevanter Effektmodifikatoren und damit Beiträge zur Aufklärung wesentlicher Einflussfaktoren für die externe Validität zum Ziel haben müsste, ist richtig und ein sehr viel versprechendes Feld für die Versorgungsforschung.

Grundsätzlich lässt sich dieses Problem der externen Validität dadurch angehen, dass Kernpunkte der späteren praktischen Durchführung in der Studie berücksichtigt werden. Wesentlich dafür, die externe Validität überhaupt bewerten zu können ist es aber, dass die Details der Studie entlang des PICO-Schemas vollständig dargestellt werden.

OÖGKK, Behandlungsökonomie

H Das Öko-Eck

Generika-Einsparpotenzial pro Quartal in OÖ TOP-5-Präparategruppen 2. Quartal 2010

ATC-Code	Präparategruppe	Einsparpotenzial in €	Generika-Verordnungsanteil
C07AB	β-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv (Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Nebivolol)	273.000,00	20,5%
C09BA	ACE-Hemmer und Diuretika (Captopril, Enalapril, Lisinopril , Ramipril, Qinapril, Fosinopril)	160.000,00	68,9%
B01AC	Thrombozytenaggregationshemmer, excl. Heparine (Clopidogrel , Acetylsalicylsäure)	145.000,00	24,9%
C09DA	Angiotensin-II-Antagonisten u. Diuretika (Losartan und Diuretika)	140.000,00	0,2%
C08CA	Dihydropyridin-Derivate (Amlodipin , Felodipin, Nifedipin, Lercanidipin)	96.000,00	72,0%

Die fett gedruckten Wirkstoffe sind jene, die das höchste Einsparpotenzial in dieser Präparategruppe ausmachen.
Quelle: Generikadatenbank 2. Qu. 2010, Preise Oktober 2010

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf gendergerechte Schreibweise verzichtet.

Impressum: Medieninhaber, Herausgeber und Redaktion: OÖ Gebietskrankenkasse, Gruberstraße 77, 4021 Linz. Druck: BTS/Treffling, Gestaltung: Direktionsbüro und Kommunikation, Ursula Macher.

Kontaktadresse: Dr. Gabriele Müller, c/o OÖ Gebietskrankenkasse, Behandlungsökonomie, Postfach 61, 4021 Linz, oder rufen Sie uns einfach an:
05 78 07 - 10 20 37, E-Mail: gabriele.mueller@oogk.at

Redaktionsschluss: Jänner 2011