

**Kontrollierte Evaluation der Effekte von
Disease-Management-Programmen
für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
und Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

Sieben Punkte warum eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Evaluation von Disease-Management-Programmen zum Nachweis ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit unerlässlich ist.

- 1) Auf Vollerhebungen beruhende Quer- und Längsschnittstudien sind nach international anerkannten wissenschaftlichen Maßstäben zu schwach, um die Wirksamkeit eines Programms zur strukturierten Versorgung chronisch Kranker nachweisen zu können. Aufgrund der in der Programmevaluation notwendigen unterschiedlichen Zwecksetzungen (summative und formative Evaluationsschritte) ist ein kombiniertes Vorgehen mit randomisierten kontrollierten Studienteilen und Stichprobenerhebungen in der Grundgesamtheit sinnvoller und zweckdienlicher.
- 2) Aus statistischen bzw. biomathematischen Gründen sind erheblich geringere Stichprobengrößen ausreichend, um Qualitätseffekte in der Versorgung und auch Differenzen in der indikationsbezogenen Vergleichbarkeit der Programme belegen zu können. Stichprobengrößen gehen in erster Näherung immer nur mit ihrer Quadratwurzel in die Power einer Evaluationsstudie ein; die vorhandenen großen Varianzen lassen sich auch bei einer Vollerhebung nicht wirksam vermindern. Dessen ungeachtet kann bei kleinvolumigen Programmen eine Vollerhebung notwendig sein. Als studienpragmatischen Grenzwert würden wir vorschlagen, dass dies gefordert wird, wenn die Eingangskohorte eines DMP kleiner ist als das Doppelte der für eine entsprechende kontrollierte Studie notwendigen Stichprobengröße (für das DMP Diabetes Typ 2 könnten dies z.B. 1.600 bis 2.000 Personen sein). Der Verzicht auf Vollerhebungen größerer Kohorten führt darüber hinaus zu einer erheblichen und über die Ausgaben für eine begleitende kontrollierte Evaluation hinausgehende Kosteneinsparung. Ein kombiniertes Vorgehen führt daher zu höherer Validität und Verwertbarkeit der Ergebnisse bei gleichzeitiger Kostenreduktion.

- 3) Neben Zielen einer summativen (also ergebnisorientierten) Evaluation müssen Gesichtspunkte der formativen (also prozessorientierten bzw. -korrigierenden) Evaluation im Auge behalten werden. Es ist a priori klar, dass die gesetzlich geforderte Evaluation einen zu kurzen Beobachtungszeitraum (drei Jahre) umfasst, um eine Ergebnisverbesserung bei den primären Endpunkten tatsächlich abbilden zu können. Einen umso größeren Stellenwert erhalten Prozessparameter. In einer Querschnittstudie haben diese jedoch stets nur einen begrenzten Aussagewert, weil Vergleiche zu einer Kontrollgruppe fehlen. Daran ändert auch das beabsichtigte Vorgehen, der Vergleich unterschiedlicher Halbjahreskohorten bzw. unterschiedlicher Risikogruppen, nichts. Nur eine ergänzende randomisierte kontrollierte Studie kann erstens den Wirksamkeitsbeleg erbringen und kann zweitens aber auch ein vertieftes Prozessverständnis fördern, d.h. nachweisen, welche Elemente bzw. Faktoren im Rahmen eines DMP für die Ergebnisqualität relevant sind. Die Prozessparameter im Rahmen der flächendeckenden Implementierung lassen sich auch auf der Grundlage einer Stichprobenerhebung hinreichend valide abbilden. Ein gestuftes Evaluationskonzept wird auch noch aus einem ganz anderen Grund gefordert: auf der einen Seite erfordert eine summative Evaluation (Wirkungsanalyse) ein strenges Studiendesign und auch eine hinreichende 'Programmkonstanz'. Auf der anderen Seite soll eine begleitende formative Evaluation (also Prozessevaluation) den Beteiligten bereits im Verlauf der Implementierung die Chance eröffnen, auf Fehlentwicklungen zeitnah reagieren zu können. Die flächendeckende Implementierung von DMPs vollzieht sich in einem hochgradig dynamischen Gesundheitssystem (nicht zuletzt unter den Bedingungen paralleler Modernisierungsbestrebungen). Die Akteure können hier gerade nicht auf einer 'Programmkonstanz' beharren und langfristige Fehlentwicklungen der DMPs und des Risikostrukturausgleichs riskieren, sondern müssen bereits auf der Basis von Zwischenevaluationen reagieren.
- 4) Die langfristige Akzeptanz von DMPs hängt wesentlich von dem Nachweis ab, dass diese Programme für die Verbesserung der Versorgung von chronisch Kranken notwendig und wirtschaftlich sind. Ein belastbarer wissenschaftlicher Nachweis der kausalen Effekte eines Disease-Management-Programms auf

medizinische und ökonomische Parameter lässt sich nur im Rahmen einer kontrollierten prospektiven Studie sicher erbringen.

- 5) Die Methoden, mit denen die Inhalte von Disease-Management-Programmen erstellt wurden, entsprechen den hohen Anforderungen Evidenz basierter Medizin an den Nachweis der Wirksamkeit von Maßnahmen. Dieser Nachweis soll nach DMP-Methoden wann immer möglich, durch randomisierte kontrollierte prospektive Studien erbracht werden. Es erscheint inkonsequent, einerseits eine derart hohe methodische Qualität für die Ausgestaltung der Inhalte der Disease-Management-Programme zu fordern, und diesen hohen Anspruch für die Evaluation der Wirksamkeit der Disease-Management-Programme nicht zu realisieren.
- 6) Um die langfristige Optimierung der DMPs zu gewährleisten müssen ihre Inhalte und Umsetzungsmethoden mittelfristig modifiziert werden. Durch die Möglichkeit einer kausalen Interpretation der Einflüsse von Teilaspekten der Programme wird es möglich, die wirksamen und praktikablen Bestandteile beizubehalten und die übrigen fallen zu lassen, bzw. zu modifizieren.
- 7) Ein prospektives randomisiertes kontrolliertes DMP Evaluationsdesign würde es in der Zukunft ermöglichen, verschiedene DMPs gegeneinander zu untersuchen. Durch die Durchführung einer solchen Studie schon zu diesem Zeitpunkt würde die Machbarkeit einer solchen Maßnahme als Mittel zur Evaluation von breiten Versorgungsinterventionen in Deutschland erstmalig belegt werden.

Inhaltsverzeichnis

Effekt von Disease-Management-Programmen auf die Behandlungsqualität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

1	Einführung – DMP für Diabetes mellitus Typ 2	11
1.1	Vorbemerkung.....	11
1.2	Auswahl des Studienfeldes	15
1.3	Intervention.....	16
2	Ziele und Hypothese - Effekt eines Disease-Management-Programms auf die Behandlungsqualität	17
2.1	Untersuchungsfragestellung.....	17
2.2	Studienziele	19
2.3	Abbruchkriterium	25
2.4	Hypothese	25
3	Untersuchungsplan	26
3.1	Studiendesign.....	26
3.1.1	Studiendesign Schema.....	29
3.2	Zeitplan.....	30
3.3	Studienablauf und –Organisation	31
3.4	Intervention.....	32
3.5	Prüftherapie.....	34
3.5.1	Praxisteambezogene Intervention:.....	34
3.5.2	Patientenbezogene Intervention.....	36
3.6	Regelversorgung	36
3.7	Studienpopulation.....	37
3.7.1	Studienpraxen.....	37
3.7.2	Patienten.....	38
3.8	Therapiezuordnung	40
3.8.1	Verblindung.....	40
3.8.2	Randomisierung der Praxen.....	40
3.8.3	Rekrutierung der Patienten.....	40
3.8.4	Probandenkodierung	41
3.8.5	Begleitbehandlungen.....	42
3.8.6	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit	42
3.9	Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten	43
3.9.1	Erhebungsplan.....	43
3.9.2	Beobachtungseinheiten	46
4	Protokollabweichungen und weitere Studienänderungen	48
4.1	Änderung des Studienprotokolls.....	48
5	Datenmanagement	49

5.1	Datenerhebung.....	49
5.2	Datenbank und Qualitätskontrolle	49
6	Auswertungsstrategie und statistische Methoden.....	50
6.1	Auswertungsstrategie	50
6.2	Fallzahlberechnung	51
6.3	Effektgrößen.....	53
6.4	Subgruppenanalysen	54
6.5	Potentielle Störgrößen und ihre Kontrolle.....	55
6.6	Gesundheitsökonomische Analyse	56
7	Ethik, rechtliche Zulässigkeit und Datenschutz	58
7.1	Einverständniserklärungen	59
7.1.1	Patienten.....	59
7.2	Vertraulichkeitsvereinbarung für Studienpersonal	63
8	Spezielle Instrumente	66
8.1	Behandlungsvorgaben zu Diabetes mellitus Typ 2 nach RSAV	66
8.2	Dokumentationsbögen.....	67
8.2.1	RSAV Dokumentationsbogen.....	67
8.2.2	Krankheitsspezifische Therapiezufriedenheit.....	78
8.2.3	Lebensqualität	79
8.2.4	Arztzufriedenheit.....	79
9	Prozeduren und Anweisungen	80
9.1	Administrative Prozeduren	80
9.1.1	Monitoring-Prozeduren	80
9.1.2	Prozedur der Datenweiterleitung.....	80
9.2	Spezieller Publikationsplan.....	80
10	Anhang.....	81
10.1	Liste der Abkürzungen.....	81
10.2	Liste der Tabellen	82
10.3	Liste der Schemata	82
11	Literatur.....	83
12	Liste aller Parameter.....	88

Effekt von Disease-Management-Programmen auf die Behandlungsqualität bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit

13	Einführung – DMP für KHK	100
13.1	Vorbemerkung	100
13.2	Begründung eines DMP für KHK	102
13.3	Implementationsstrategie für DMP	105
14	Ziele und Hypothese – DMP KHK	106
14.1	Allgemeine Studienziele	106
14.1.1	Forschungsleitende Fragestellungen	107
14.2	Hypothese	108
14.2.1	Primärziel	108
14.2.2	Sekundärziele	109
15	Untersuchungsplan	110
15.1	Studiendesign	110
15.2	Studienintervention	112
15.3	Studiendesign Schema	113
15.4	Diskussion des Studiendesigns	114
15.5	Gesundheitsökonomische Analyse	115
15.6	Studienpopulation	118
15.6.1	Studienpraxen	118
15.6.2	Ein- und Ausschlusskriterien Studienpraxen	118
15.6.3	Patienten	119
15.6.4	Ein- und Ausschlusskriterien Patienten	119
15.6.5	Patientenmerkmale	120
15.7	Risikoabschätzung	121
15.8	Studienabbruch	123
15.8.1	Abbruch der Studie für einzelne Patienten	123
15.8.2	Abbruch der Studie für einzelne Prüfartzpraxen	124
15.8.3	Abbruch der gesamten Studie bzw. einzelner Studienarme	125
15.9	Studienunterbrechung	126
15.10	Prüftherapie	127
15.10.1	Praxisbezogene Intervention	127
15.10.2	Patientenbezogene Intervention	128
15.11	Kontrolle	129
15.12	Begleitbehandlungen	129
15.13	Therapiezuordnung	130
15.13.1	Verblindung	130
15.13.2	Rekrutierung der Praxen	130
15.13.3	Randomisierung der Praxen	130
15.13.4	Rekrutierung der Patienten	131
15.13.5	Patientenkodierung	131
15.14	Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten	132

15.14.1	Erhebungsplan.....	132
15.14.2	Beobachtungseinheiten.....	134
16	Datenmanagement.....	139
16.1	Datenerhebung.....	139
16.2	Monitoring.....	139
16.3	Audit.....	140
16.4	Qualitätssicherung.....	141
16.5	Auswertungsstrategie.....	143
16.6	Fallzahlberechnung.....	145
16.7	Effektgrößen.....	146
16.8	Sekundär- und Subgruppenanalysen.....	147
16.9	Potentielle Störgrößen und ihre Kontrolle.....	149
17	Protokollabweichungen und weitere Studienänderungen.....	150
17.1	Protokollabweichungen.....	150
17.1.1	Sicherheitsbewertung.....	151
18	Ethik, rechtliche Zulässigkeit und Datenschutz.....	153
18.1	Einverständniserklärungen.....	154
18.1.1	Patienten.....	154
18.1.2	Studienarztverträge.....	154
18.2	Vertraulichkeitsvereinbarung für Studienpersonal.....	155
19	Spezielle Instrumente.....	158
19.1	Klinische Instrumente.....	158
19.1.1	Status Angina Pectoris (CCS Klassifikation).....	158
19.1.2	Status Herzinsuffizienz (NYHA Klassifikation).....	158
19.1.3	Behandlungsvorgaben des DMP KHK.....	158
19.2	Weitere Instrumente.....	158
19.2.1	Dokumentationsbogen des RSVa für DMP.....	158
19.2.2	Aktivitätsstatus des Patienten.....	158
19.2.3	Lebensqualität des Patienten.....	158
19.2.4	Depressivität des Patienten.....	158
19.2.5	Patientenzufriedenheit mit der Versorgung.....	158
19.2.6	Assessment of Chronic Illness Care (ACIC).....	158
19.2.7	Adherence des Arztes.....	158
19.2.8	Adherence des Patienten.....	158
19.2.9	Akzeptanz des DMP in der Hausarztpraxis.....	159
19.2.10	Prüfarzt-Schulungsinstrumente.....	159
20	Prozeduren und Anweisungen.....	160
20.1	Sicherheitsprozeduren.....	160
20.1.1	Anweisungen für Serious Adverse Events.....	160
20.2	Administrative Prozeduren.....	160
20.2.1	Protokolländerungen.....	160
20.2.2	Datenweiterleitung.....	160

20.2.3	Monitoring-Prozeduren	160
20.2.4	Audit-Prozeduren.....	160
20.3	Spezieller Publikationsplan.....	160
21	Anhang.....	161
21.1	Liste der Abkürzungen.....	161
21.2	Liste der Tabellen.....	162
21.3	Liste der Schemata	162
22	Literatur.....	163

Studienprotokoll

Effekte von
Disease-Management-Programmen
auf die Behandlungsqualität
bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Studienzentrum Köln

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Helen L. Kraus
Dr. med. Tim Heise
Thomas Kaiser

DiEM - Institut für evidenzbasierte Medizin
Venloer Str. 301-303, D-50823 Köln
Telefon: 0221-86967315
Fax: 0221-86967319
Homepage: www.di-em.de
und
St. Franziskus Hospital
Schönsteinstr. 63, D-50825 Köln
Telefon: 0221-5591-1101

1 Einführung – DMP für Diabetes mellitus Typ 2

1.1 Vorbemerkung

Im Jahr 2001 wurden Disease-Management-Programme als eine mögliche Art der Versorgung chronisch kranker Menschen erstmals in die deutsche Gesetzgebung aufgenommen. Grundlage dieser konsentierten Entscheidung auf breiter politischer Ebene waren unter anderem die in einem Sachverständigengutachten beschriebenen, vielfältigen Mängel der derzeitigen Versorgungslage mit Unter-, Fehl- und Überversorgung in weiten Bereichen der Betreuung chronisch kranker Menschen. Vom Gesetzgeber wurde daher vorgesehen, dass die Kriterien von Disease-Management-Programmen (DMP) auf der Grundlage evidenzbasierter Leitlinien und der best verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz (§137e SGB V, §28b RSAV) erarbeitet werden sollen. Im Jahr 2002 wurden diese Kriterien für Diabetes mellitus Typ 2 definiert und mittels der vierten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) gesetzlich festgelegt.

Die Ziele der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ergeben sich einerseits aus der erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, andererseits aus der best verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz für Maßnahmen, die zu einer Reduktion dieses deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos beitragen können. Erreichbar ist demnach vor allem eine Reduktion der Begleitkomplikationen des Diabetes, wie beispielsweise der Amputationsrate und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie der mikrovaskulären Komplikationen. Möglich ist zudem eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten. Valide Surrogatparameter für das Erreichen einiger dieser Ziele, wie die Einstellung des Blutdrucks im Zielbereich (<140/90 mmHg) zur Senkung der mikro- und makrovaskulären Morbidität und Mortalität sind beschrieben (Kaiser et al. 2003 (a)).

Disease-Management-Programme für Typ 2 Diabetes mellitus haben zum Ziel, mittels Verbesserung der Therapiestruktur und –qualität, insbesondere in den als unzureichend beschriebenen Versorgungsbereichen (z.B. Behandlung einer gleichzeitig bestehenden arteriellen Hypertonie, Vermeidung Diabetes-bedingter Amputationen

etc.), die Prognose und Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Es liegt auf der Hand, dass im Rahmen einer geeigneten Studie geprüft werden muss ob ein DMP für Diabetes mellitus Typ 2 diese Ziele auch erreicht.

Verschiedene internationale Arbeitsgruppen haben in randomisierten, kontrollierten Studien, nach Durchführung unterschiedlicher Interventionen im Rahmen von Disease-Management-Programmen für Diabetes mellitus Typ 2, bereits eine Besserung einiger der genannten Parameter im Vergleich zu Kontrollgruppen (Regelversorgung) erzielt. So wurde in Studien zu strukturierter Patientenversorgung eine verbesserte Einstellung klinischer Parameter wie HbA1c, Blutdruck und Serumkreatinin erreicht (z.B. Rachmani et al. 2002, Litaker et al. 2003, Sadur et al. 1999, Piette et al. 2001, Aubert et al. 1998, Olivarius et al. 2001). Eine Besserung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und eine Reduktion des Auftretens diabetischer Retinopathie zeigten in diesem Zusammenhang Rachmani et al. 2002. Adäquates Screening und Therapie, wie im Rahmen der DMPs vorgesehen, führten zu einer Verzögerung der Progression der diabetischen Retinopathie um mehr als 50% (Porta et al. 2002). Andere therapeutische Interventionen, die im DMP vorgesehen sind, reduzierten die Progressionsrate der Nephropathie relativ um mehr als 50% (Parving 1998). Das Risikoreduktionspotential für Major-Amputationen durch ein wie im DMP Typ 2 Diabetes mellitus vorgesehenes, adäquates Screening- und Therapieprogramm lag in einer Untersuchung von McCabe et al. (1998) bei 90%. Als weiterer Effekt wurde in Untersuchungen von DMPs bei Patienten mit Typ 2 Diabetes eine Verhaltensänderung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte in Hinblick auf die Vermeidung Diabetes assoziierter Begleiterkrankungen gezeigt (Litaker et al. 2003, Piette et al. 2001, Hurwitz et al. 1993, Litzelman et al. 1993). Systematische Übersichtsarbeiten zu Disease-Management-Programmen zeigen, dass Interventionen zu Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen von DMPs sowohl das Screening als auch verschiedene, valide Surrogatparameter (z.B. GFR) positiv beeinflussen (Norris et al. 2002, Renders et al. 2001, Weingarten et al. 2002).

Der positive Effekt strukturierter Patienten Schulungs- und Behandlungsprogramme, die einen wesentlichen Bestandteil der im DMP vorgesehen Interventionen darstellen, auf klinische Endpunkte wurde in unterschiedlichen Studien gezeigt. Die Teilnahme von Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 an sol-

chen Programmen führte zur besseren Blutdruckeinstellung und senkte die Morbidität und Mortalität (Sawicki et al. 1995, Heise et al. 2001). In einer Studie von Kronsbein et al. (1988), führte die Teilnahme an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm für Patienten mit Typ 2 Diabetes zu einer Verbesserung der Behandlungsqualität. Die Teilnahme an dem Programm führte bei den Patienten der Interventionsgruppe außerdem zu einer Reduktion von Übergewicht und Minderbedarf von Medikamenten bei gleicher Qualität der Blutzuckereinstellung, gemessen am HbA1c-Wert.

Trotz all dieser in validen Interventionsstudien nachgewiesenen, positiven Effekte von Disease-Management-Programmen oder DMP-Komponenten kommt ein im November 2003 vom Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH (IGES) Berlin im Auftrag der Techniker Krankenkasse publiziertes Gutachten zu dem Schluss, dass Disease-Management-Programme für Typ 2 Diabetes mellitus in ihrer derzeitigen Form nicht effektiv seien. Durch solche Programme seien pro Jahr in Deutschland nur 4000 Myokardinfarkte und zerebrale Insulte zu vermeiden. Der diesbezügliche, von IGES mit 260 Millionen Euro kalkulierte finanzielle Aufwand, zu dem zusätzlich eine Steigerung der Arzneimittelausgaben addiert werden müsse, führt nach Meinung der Autoren des Gutachtens zu einem ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Das IGES-Gutachten ist jedoch aufgrund verschiedener Verfahrensfehler nicht verwertbar. Es basiert nicht auf belastbaren wissenschaftlichen Grundlagen der evidenzbasierten Medizin. Vorliegende, geeignete Studien zur Beurteilung von Komplikationsrate, Risikoreduktion und Einfluss von DMPs auf die Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden im IGES-Gutachten nicht berücksichtigt. Das Komplikationsrisiko des Diabetes mellitus Typ 2 wurde in dem Gutachten nicht aufgrund von vorliegenden, prospektiven Langzeitstudien ermittelt und somit systematisch unterschätzt und verharmlost. Die therapeutische Risikoreduktion wurde nicht aufgrund von Interventionsstudien berechnet und nur für einen geringen Anteil der Patienten überhaupt angenommen. Damit wurde auch sie unterschätzt und heruntergespielt. Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde in dem Gutachten überhaupt nicht beachtet. Das Potential der Versorgungsverbesserung durch die existierenden DMPs, unter Einschluss von effektiven Screeningmaßnahmen

men und von erwiesenermaßen wirksamen Behandlungs- und Schulungsprogrammen, wurde außer Acht gelassen. Bei der Kalkulation der entstehenden Kosten wurde die Einsparung durch die nachgewiesene Reduktion der Komplikationsrate nicht einbezogen (Raspe et al. 2004).

Zusammenfassend liegen für die derzeit in Deutschland durchgeführten Disease-Management-Programme demnach keine validen Belege für die Wirksamkeit oder Nichtwirksamkeit in Bezug auf die oben genannten Behandlungsziele vor, es lassen sich jedoch aus der internationalen Literatur vielfältige Hinweise für den Nutzen eines solchen Vorgehens bei der Versorgung chronisch kranker Menschen ableiten.

Dennoch ist eine Wirksamkeitsstudie für die hiesige Situation zu fordern, da unklar ist, ob die Anwendung dieser wirksamen Komponenten im Rahmen eines Disease-Management-Programms tatsächlich die gesetzten Ziele insbesondere die Reduktion der Morbidität und Mortalität der Patienten erreicht.

Die Studienfrage, die über die über die nach § 137f SGB V für die DMP Evaluation geforderten Methoden hinausgeht, ist, in welchem Umfang in einer Studiengruppe von hausärztlichen Praxen durch die Einführung von DMPs für Diabetes mellitus Typ 2 eine verbesserte Behandlungsqualität und verbesserte patientenseitige Outcomes gegenüber einer zufällig gebildeten Kontrollgruppe von Praxen, die nicht am DMP teilnehmen, erreicht werden kann.

Die Studie orientiert sich an international anerkannten methodischen Normen zur optimalen Evaluation von medizinischen Interventionen und geht über die Anforderungen des Bundesversicherungsamtes (BVA) hinaus.

Inzwischen liegen im Entwurf die Kriterien des BVA zur Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme (Fassung vom 29.09.2003) vor. Nach diesen Kriterien wird lediglich eine Kohortenauswertung ohne Kontrollgruppe und auf der Basis der Routedokumentation für ausgewählte Indikatoren der Programmerfüllung sowie für primäre und sekundäre patientenseitige Endpunkte als Vollerhebung sowie eine stichprobenhafte Evaluation der ökonomischen Inhalte und der Lebensqualität gefordert.

Ein solches, nicht randomisiertes, aber prospektives Studiendesign ist möglicherweise in der Lage, Zusammenhänge zwischen der Implementierung des DMP und

Veränderungen in der Ergebnis- und Prozessqualität darzustellen. Eine Kausalität dieser Zusammenhänge ließe sich aus der Art der gewonnenen Daten jedoch nicht ableiten. Jenes Evaluationskonzept ist demnach zu schwach für einen Wirksamkeitsnachweis nach anerkannten methodischen Normen und lässt zudem nur lückenhafte Aussagen zum Implementierungserfolg zu. Es kann die oben aufgeworfenen Fragen nicht beantworten und daher die hier vorgeschlagene Studie nicht ersetzen. Dessen ungeachtet wird auf eine grundsätzliche Kompatibilität der Studienmethodik mit den Evaluationskriterien des BVA insbesondere bei der Auswahl der Indikatoren/Endpunkte sowie der Subgruppenanalysen geachtet, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere für die Indikatoren des Versorgungsaufwandes und der Lebensqualität, da diese auch nach dem Konzept des BVA einen kassenseitigen zusätzlichen Erhebungsaufwand in einer Teilstichprobe erfordern.

Ein zusätzlicher Studiertrag kann hier darin liegen, dass die zu erwartenden Ergebnisse der Routineevaluation durch die Ergebnisse der kontrollierten Studie verbessert interpretierbar sind, einschließlich einer qualitativen Effektbeschreibung, und auch bezüglich des Implementierungserfolgs und der erreichten Versorgungsqualität im Vergleich zur Routinetherapie (Kontrollgruppe).

1.2 Auswahl des Studienfeldes

Die hier skizzierte Studie zum Einfluss von DMPs auf die Behandlungsqualität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird vom Studienzentrum Köln als randomisiert-kontrollierte, prospektive Studie durchgeführt.

Gleichzeitig erfolgt die Durchführung einer vergleichbaren Studie zum Einfluss von DMPs auf die Behandlungsqualität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch das Studienzentrum Kiel/Heidelberg.

Eine Durchführung in mehr als einem DMP erscheint insbesondere deswegen notwendig, weil es zahlreiche Hinweise darauf gibt, dass sich die Versorgungsqualität in Deutschland bei verschiedenen chronischen Erkrankungen erheblich voneinander unterscheidet.

1.3 Intervention

Die Studienintervention besteht aus den in der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) zu Diabetes mellitus Typ 2 vorgesehenen bzw. vorgeschriebenen Maßnahmen. Um einen hohen und einheitlichen Grad der Umsetzung sicherzustellen, wird in der Interventionsgruppe die gezielte Vorbereitung der Praxen auf die Teilnahme am DMP durch Schulung der Leistungserbringer und Qualitätszirkelarbeit durchgeführt. Die Praxen erhalten zudem Instrumente, um das geforderte Termin- und Patientenmanagement einhalten zu können.



2 Ziele und Hypothese - Effekt eines Disease-Management-Programms auf die Behandlungsqualität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

2.1 Untersuchungsfragestellung

Führt die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen eines Disease-Management-Programms nach den in der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung festgelegten Kriterien im Vergleich zu konventionell (außerhalb des DMP) behandelten Patienten unter den Bedingungen einer kontrollierten Untersuchung in hausärztlichen Praxen **zu einer Verbesserung der Behandlungsqualität?**

Die Behandlungsqualität lässt sich dabei anhand einer Vielzahl von Aspekten der medizinischen Versorgung dieser Patienten darstellen. Insbesondere die Veränderung der folgenden Parameter steht dabei im Vordergrund:

- Anzahl der Patienten mit diabetestypischen Symptomen
- Häufigkeit schwerer Stoffwechsellentgleisungen
- Risikoprofil und daran adaptierte Therapie:
 - Anzahl der Patienten im individuell vereinbarten HbA1c-Zielbereich
 - bei Patienten mit arterieller Hypertonie^a: Anzahl der Patienten mit effektiv behandeltem Blutdruck (< 140 mmHg systolisch **und** < 90 mmHg diastolisch)
 - bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Anzahl der mit Statinen behandelten Patienten

^a definiert als Blutdruck > 140 mmHg systolisch und/oder > 90 mmHg diastolisch ohne antihypertensive Therapie oder zuvor gestellte Diagnose einer arteriellen Hypertonie nach oben genannten Kriterien und aktuell bestehende antihypertensive Therapie, unabhängig vom aktuellen Blutdruck

- bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, Zustand nach zerebralem Insult oder pAVK: Anzahl der mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelten Patienten
- bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS): Anzahl der Patienten, die in einer diabetischen Fußambulanz (DF-Ambulanz) vorgestellt bzw. behandelt werden

Häufigkeit von Fußuntersuchungen beim Arztbesuch

- Diabetische Folgekomplikationen
 - Anzahl der Amputationen
 - Anzahl der Patienten mit Sehbehinderung oder Erblindung
 - Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Ausmaß des progredienten Nierenfunktionsverlustes (gemessen an der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR))
 - Anzahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. Nierenersatztherapie
 - Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Ereignissen
- Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte
- Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit
- Umsetzung der in der Literatur als wirksam beschriebenen und im DMP vorgesehenen Maßnahmen (Prozessqualität)
- Behandlungsaufwand und Überweisungsintensität einschließlich der zeitlichen Belastung und Zufriedenheit des behandelnden Arztes.

2.2 Studienziele

Die Behandlungsziele bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 sind für Disease-Management-Programme durch die 4. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) im Abschnitt 1.3.1 folgendermaßen definiert:

- Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z.B. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie sowie schwerer Stoffwechsellentgleisungen,
- Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität einschließlich Amputationen,
- Vermeidung der mikrovaskulären Folgekomplikationen mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenerersatztherapie (Dialyse, Transplantation),
- Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteopathischen Läsionen

Die Daten zu diesen genannten Endpunkten werden bei Eintritt jedes Patienten in die Studie, während der Folgeuntersuchungen und zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung erhoben.

Allerdings ist die erwartete Inzidenz der meisten dieser Endpunkte im Rahmen der 18-monatigen Studiendauer gering, weshalb sich das vorliegende Evaluationskonzept nicht primär auf einen diesbezüglichen Nutznachweis stützen kann. Sie stellen daher gemeinschaftlich mit Parametern der Behandlungsqualität (Qualität der Blutdruck- und der individuell zwischen Arzt und Patient vereinbarten Blutzuckereinstellung) das primäre Evaluationskriterium dar. Weiterhin werden diese Endpunkte als sekundär definiert neben anderen Surrogatparametern, die intermediäre Outcomes sowie die Prozessqualität beschreiben.

Die Qualität der Blutzuckereinstellung als primärer Endpunkt, ohne Berücksichtigung der individuellen Situation, ist nicht sinnvoll, weil sich aus vorliegenden Studien für die Vielzahl von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ein positiver Effekt einer normnahen Blutzuckersenkung nicht ableiten lässt (UKPDS 33 1998, UGDP 1982).

In einer der vorliegenden Interventionsstudien, der Veterans Affairs Feasibility Study, führte eine intensiviert Blutzucker senkende Therapie sogar tendenziell zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (Abraira et al. 1997). In allen genannten Studien führte die intensivierte Blutzucker senkende Therapie zudem zu einer höheren Rate schwerwiegender Hypoglykämien. Bei Vorliegen Diabetes-assoziiertes Symptome und hoher HbA1c Werte führt hingegen eine Blutzuckersenkung zur Reduktion der beklagten Symptome. Insofern ist bezüglich der Blutzuckereinstellung das grundsätzliche Anstreben normnaher Bereiche nicht gerechtfertigt, sondern eine individuelle Zielvereinbarung notwendig. Hingegen lässt sich aus den zur Verfügung stehenden Interventionsstudien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie schließen, dass insbesondere die konsequente Senkung des Blutdrucks unter 140/90 mmHg zur Reduktion der Morbidität und Mortalität führt (Kaiser et al. 2003 (a)).

Die Studienendpunkte werden daher unter Berücksichtigung der Machbarkeit (Studiengröße, Laufzeit), der verfügbaren Evidenz, den in der RSAV definierten Therapiezielen und den im Abschnitt 2.1 beschriebenen Parametern der Behandlungsqualität wie folgt definiert:

Primärer Endpunkt ist das Nichterreichen der durch das Disease-Management-Programm angestrebten Therapieziele. Zu den vom DMP angestrebten Zielen gehört sowohl die Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen, einschließlich eines Versterbens aus dieser Ursache und Nebenwirkungen der Therapie. Außerdem wird das Erreichen des HbA1c-Zielbereichs (definiert als Angabe durch den Arzt: „HbA1c halten“) **und** das Erreichen eines Blutdrucks unter 140/90 mmHg zum jeweiligen Evaluationszeitpunkt, und zudem die Vermeidung schwerwiegender Stoffwechselentgleisungen angestrebt.

Der primäre kombinierte, am Ende der Studie kumulativ ausgewertete Endpunkt gilt für einen Patienten daher als erreicht, wenn bei dem Patienten im Evaluationszeitraum mindestens eines der folgenden Ereignisse auftritt:

- Tod, (****)
- Herzinfarkt (**)
- Schlaganfall, (**)

- Majoramputation, (**)
- vollständiger Visusverlust an mindestens einem Auge, (**)
- erstmalige Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, (**)
- schwere Hypoglykämie (definiert als Hypoglykämie, die eine Behandlung durch Dritte mit i.v. Glukose oder i.m. oder i.v. Glukagon erfordert, sowie Tod infolge Hypoglykämie), (**), (****)

oder bei Patienten, bei denen kein vorgenannter Endpunkt eintritt, zum Zeitpunkt der letzten Evaluationsuntersuchung:

- der HbA1c-Wert nach Angaben des behandelnden Arztes angehoben oder gesenkt (nicht gehalten) werden soll, (*)
- der Blutdruckwert bei Fremdmessung im Sitzen über 138 mmHg systolisch und/oder über 88 mmHg diastolisch liegt. (*)

Als sekundäre Endpunkte werden definiert:

- kombinierter Endpunkt bestehend aus: Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Majoramputation, vollständiger Visusverlust an mindestens einem Auge, erstmalige Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, schwerer Hypoglykämie (nach obiger Definition) (*), (**), (****)
- HbA1c-Wert liegt nach Angaben des behandelnden Arztes im Zielbereich (definiert als Angabe: „aktuellen HbA1c Wert halten“), dabei besteht jedoch ein relativer HbA1c $< 1,1$ und es kommt zum Auftreten oder zur Persistenz schwerwiegender Hypoglykämien (nach obiger Definition), oder es besteht ein relativer HbA1c $> 1,5$ und es kommt zum Auftreten oder zur Persistenz diabetischer Symptome (*), (**), (****)
- Erreichen des HbA1c-Zielbereichs (definiert als Angabe: „HbA1c halten“) (*)
- bei Patienten mit arterieller Hypertonie: Erreichen eines Blutdrucks < 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch (*)
- bei Patienten mit arterieller Hypertonie: regelmäßige Blutdruckkontrolle (bei jedem Arztbesuch) (*)

- bei Patienten ohne arterielle Hypertonie: regelmäßige Blutdruckkontrolle (mindestens einmal pro Jahr) (*)
- Anzahl der ärztlicherseits durchgeführten Blutdruckkontrollen (*)
- mittlere jährliche Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR, ermittelt nach der Formel von Cockcroft und Gault) (#)
- bei Patienten mit KHK: Statingabe (ja / nein) (*)
- bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder Apoplex oder pAVK: thrombozytenaggregationshemmende Therapie (ja / nein) (*)
- Anzahl der ärztlicherseits durchgeführten Fußuntersuchungen (*)
- regelmäßige ärztliche Fußuntersuchungen (*)
- Anzahl der ärztlicherseits durchgeführten Sensibilitätsprüfungen (*)
- regelmäßige ärztliche Sensibilitätsprüfung (*)
- bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom (DFS): Vorstellung bzw. Behandlung in einer DF-Ambulanz (*)
- regelmäßige ophthalmologische Augenhintergrundspiegelung (mindestens einmal jährlich) (*)
- Teilnahme an einer Diabetes- und/oder –soweit anwendbar- Hypertonie-Schulung teilgenommen haben (*)
- Aufgabe eines vorbestehenden Tabakkonsums (*)
- stationäre Aufenthalte (***)
- Neuauftreten einer arteriellen Hypertonie (*)
- Neuauftreten einer pAVK (*)
- Neuauftreten einer diabetischen Neuropathie (*)
- Neuauftreten einer diabetischen Retinopathie (*)
- Neuauftreten einer Nephropathie (*)
- Auftreten oder Persistenz diabetestypischer Symptome (*)

- Notwendigkeit einer retinalen Lasertherapie (*)
- Neuauftreten oder Progression eines DFS (definiert als Verschlechterung in der Wagner- und/oder Armstrong-Klassifikation und/oder Neu-Auftreten einer Osteoarthropathie) (*)
- Häufigkeit schwerer Stoffwechsellentgleisungen, einschließlich schwerer Hypoglykämien, definiert als Hypoglykämien, die eine Behandlung durch Dritte erfordern mit i.v. Glukose oder i.m. oder i.v. Glukagon sowie Tod infolge Hypoglykämie (*)
- Tod (****)
- kardiovaskulärer Tod (****)
- tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt (**), (****)
- tödlicher und nichttödlicher Schlaganfall (**), (****)
- Amputation (*)
- Majoramputation (**)
- Minoramputation (**)
- vollständiger Visusverlust an mindestens einem Auge (**)
- erstmalige Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (**)
- Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Patienten (##)
- Adherence der Patienten (####)
- Adherence der Ärzte zum DMP (#)
- Zufriedenheit der Ärzte mit dem DMP und ihr damit verbundener Zeitaufwand (###)

(* anhand der vom Hausarzt im DMP-Dokumentationsbogen gemachten Angaben)

(** anhand der im DMP-Dokumentationsbogen gemachten Angaben und zusätzlicher Validierung durch Befragung der Ärzte, Heranziehen von Krankenunterlagen sowie Befragung der Patienten selbst)

(*** vorbehaltlich Datenerhalt über die Krankenkasse)

(**** alle Patienten, für die zum Evaluationszeitpunkt keine Dokumentation vorliegt, werden kontaktiert. Die Todesursache wird primär, sofern durchgeführt, nach Obduktionsbefund festgestellt, sekundär der Todesbescheinigung entnommen, bei Nicht-Verfügbarkeit wird anhand sonstiger Unterlagen (Arztberichte etc.) die Todesursache festgelegt.)

(# bei der Auswertung der DMP-Bögen ermittelt / errechnet)

(## anhand des SF-36-, EQ 5D- und DTSQ-Bogens ermittelt)

(### Evaluationsbogen z.Zt. in Entwicklung)

(#### Sofern bis zum Zeitpunkt der Evaluation ein geeigneter, validierter, deutschsprachiger Fragebogen zur Erhebung der Patientenadherence vorliegen sollte, wird dieser einer zufälligen Stichprobe beider Gruppen ausgehändigt.)

2.3 Abbruchkriterium

Abbruchkriterium für die Studie ist das Erreichen eines signifikanten Unterschiedes im primären Studienendpunkt zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ und ein absoluter Unterschied von mehr als 2% in der Häufigkeit des Auftretens des kombinierten Endpunkts Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Majoramputation, vollständiger Visusverlust auf einem Auge, erstmalige Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, ebenfalls auf dem Signifikanzniveau $p < 0,01$ zu den Zeitpunkten 6 oder 12 Monate nach Studienbeginn. Diese Zwischenauswertungen werden im Zeitraum 6-9 und 12-15 Monate nach Studienbeginn vorgenommen. Die Validierung der einzelnen Endpunkte mittels Befragung der Ärzte und Patienten, Sichtung von Krankenunterlagen etc. wird dabei ebenfalls bereits zu diesen Zeitpunkten wie oben angegeben vorgenommen.

2.4 Hypothese

Die Behandlung in einem Hausarzt-basierten Disease-Management-Programm (DMP) für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führt gegenüber einer konventionellen Behandlung außerhalb des DMP zu einer Zunahme der Patienten, die keine schwerwiegende Diabetes assoziierte Komplikation erleiden bzw. die vorgegebenen Zielwerte der Blutzucker- und Blutdrucktherapie erreichen.



3 Untersuchungsplan

3.1 Studiendesign

Das Studiendesign ist eine multizentrische, prospektive, cluster-randomisierte, einfach verblindete Interventionsstudie.

Dazu werden in einer 6-monatigen Vorphase der Studie hausärztlich tätige Ärztinnen und Ärzte in Nordrhein-Westfalen und Sachsen-Anhalt rekrutiert, schriftlich zu ihrem Praxisprofil befragt, in einer eintägigen Schulungsveranstaltung über die Durchführung der Studie informiert und, nach ihrer Einverständniserklärung zur Teilnahme, einer Behandlung innerhalb (Interventionsgruppe) oder außerhalb (Kontrollgruppe) des DMP randomisiert zugeordnet. Während der Studie sollen Patienten mit Typ 2 Diabetes in der Interventionsgruppe anhand eines RSAV-basierten DMP Diabetes mellitus Typ 2, in der Kontrollgruppe entsprechend der Standardtherapie ihres Hausarztes betreut und behandelt werden. In der Vorphase der Studie erfolgen dementsprechend gruppenspezifische Schulungen der teilnehmenden Praxisteams für ärztliches und nichtärztliches Personal.

Anschließend, gegen Ende der Vorphase und zu Beginn der 18-monatigen Hauptphase der Studie, werden geeignete Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die die unten genannten Einschlusskriterien erfüllen und nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Studienteilnahme zustimmen, von ihrem behandelnden Hausarzt in die Studie eingeschlossen. Sie sind entsprechend der praxisbasierten Cluster-Randomisierung der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Durchführung einer Basisuntersuchung durch den Hausarzt werden die Daten der Patienten zentral erfasst und von externen Monitoren verifiziert.

In allen der Interventionsgruppe zugeordneten Praxen werden die teilnehmenden Patienten während der 18-monatigen Hauptphase der Studie nach den in der RSAV vorgegebenen Therapieempfehlungen zu Diabetes mellitus Typ 2 behandelt. Hierzu zählt unter anderem die Zuleitung zu einem strukturierten Schulungs- und Behand-

lungsprogramm zu Typ 2 Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie (sofern anwendbar). Die Praxisteams der Interventionsgruppe erhalten vom betreuenden Studienzentrum eine gezielte Vorbereitung durch Schulung bzw. Qualitätszirkelarbeit, Unterstützung bei der strukturierten und personalisierten Risikoberatung der Patienten und individuelle Feedbackberichte. Sie werden dazu ausgebildet, die in der RSAV vorgesehenen strukturierten Patientenschulungen abzuhalten.

Patienten der Kontrollgruppe erhalten die aktuelle hausärztliche und/oder fachärztliche Standardversorgung. Die Praxisteams der Kontrollgruppe werden separat zur Dokumentation geschult.

Die teilnehmenden Ärzte beider Studienarme führen die im DMP Diabetes mellitus Typ 2 vorgesehene Studiendokumentation anhand der DMP-Dokumentationsbögen (Erstdokumentation und Folgedokumentation) durch.

Zu Beginn der Studie wird bei jedem Patienten eine Basisuntersuchung durch den Hausarzt durchgeführt. Jeweils sechs und zwölf Monate nach der Basisuntersuchung erfolgen Verlaufsuntersuchungen durch den Hausarzt. Sofern weitere Behandlungstermine vom behandelnden Arzt festgelegt werden, sind diese zu dokumentieren. Die erhobenen Daten solcher Zusatztermine gehen jedoch nicht in die Ermittlung der oben genannten Endpunkte ein. Im Monat 18 schließt die Abschlussuntersuchung die Hauptphase der Studie ab.

Vor Beginn und nach Abschluss der Hauptphase erhalten Patienten einer zufälligen Stichprobe die im Anhang dargestellten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität (SF-36 und EQ 5D) und der krankheitsspezifischen Behandlungszufriedenheit (DTSQ, „Bradley-Bogen“).

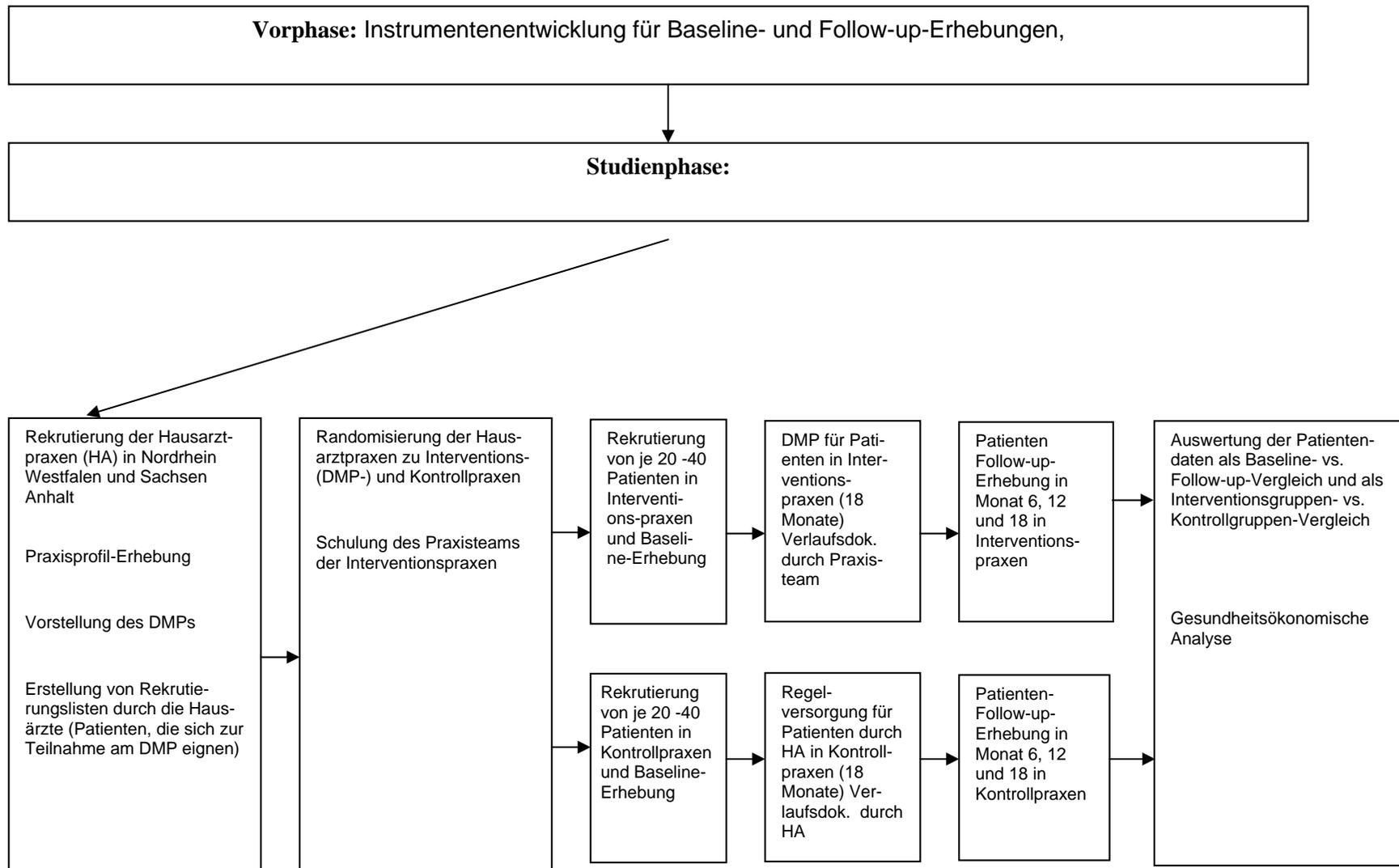
Die teilnehmenden Ärzte dokumentieren ebenfalls vor Beginn und nach Abschluss der Hauptphase anhand spezieller Fragebögen (s. Anhang) den Grad der Zufriedenheit mit der Art der Patientenversorgung und ihren dafür notwendigen Zeitaufwand.

Die Adherence der Ärzte zu den in der RSAV vorgegebenen Screening- und Therapierichtlinien wird bei der Auswertung der Dokumentationsbögen erfasst. Hierbei wird erkennbar inwieweit von den Ärzten Schulungen empfohlen, Screeninguntersuchungen durchgeführt und indizierte Medikamente verschrieben wurden oder nicht.

Eine Erhebung der Patientenadherence in Bezug auf die medikamentöse Therapie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nur eingeschränkt möglich. Die Adherence zur antidiabetischen Medikation bei Patienten zu erheben, die in einem Schulungsprogramm die Blutzuckermessung und die entsprechende, eigenverantwortliche Anpassung ihrer Medikationsdosis erlernen, ist wenig sinnvoll. Es wäre jedoch möglich, eine Befragung zur Medikamentenadherence in Bezug auf die antihypertensive Medikation bei einer Stichprobe von Patienten mit gleichzeitig bestehender arterieller Hypertonie durchzuführen. Derzeitig liegt jedoch kein zielgruppenspezifischer, validierter, deutschsprachiger Erhebungsbogen vor. Sollte ein solcher vor Studienbeginn vorliegen, wird anhand dessen eine Patientenstichprobe zur Medikamentenadherence befragt.

Im Anschluss an die 18-monatige Hauptphase, die die Rekrutierung und Behandlung der Patienten beinhaltet, folgen eine 3-monatige Auswertungsphase sowie eine 6-monatige Berichtphase.

3.1.1 Studiendesign Schema



3.2 Zeitplan

3 Mo Definitions- phase		6 Mo Vorphase		18 Mo Hauptphase		3 Mo Auswertungs- phase		6 Mo Berichtsphase	
Studienmonate									
0	3	9				27	30	36	
Kalendermonate									
6/2004	9/2004	2/2005				10/2006	1/2007	6/2007	

3.3 Studienablauf und –Organisation

Definitionsphase	Vorphase	Hauptphase	Auswertungsphase	Berichtsphase
Ausarbeitung des Studienprotokolls, der CRFs und sonstiger Erhebungsinstrumente	Rekrutierung der Studienpraxen	Rekrutierung der Patienten	Überprüfung aller Daten und Schließen der Studiendatenbank	Information der Hausärzte und Patienten
Etablierung der notwendigen Komitees für die Studie	Konsenstreffen der Praxen	Follow-up Untersuchungen	Auswertung und Validierung des primären Endpunktes	vollständige wissenschaftliche Auswertung
Erstellung der Studien-Datenbanken	Schulungen der Praxenteams	Dateneingaben in die Studiendatenbank	Auswertung und Validierung der sekundären Endpunkte	Einreichung zur Publikation in einem internationalen wissenschaftlichen, peer-reviewed Journal
Erstellung der Patientenaufklärung	Initiierung der Studie	Datenmanagement		gesundheitsökonomische Analyse
Einreichung des Studienprotokolls bei der Ethikkommission der Universität zu Köln	Aufbau der Datenbank	Monitoring		Abschlusstreffen der Prüfer und teilnehmender Praxen
Publikation des Studienprotokolls	Vorbereitung der Randomisation	Externe Qualitätskontrollen (Audit)		
Module für die Schulung und das Praxisteam-Training		Prüfertreffen		
		Auswertung und Validierung bezüglich der Abbruchkriterien		

3.4 Intervention

Die strukturierte Intervention soll sich praktikabel in den Hausarztpraxisalltag einfügen. Der einzige Unterschied zwischen den Interventionspraxen und Kontrollpraxen wird in der Teilnahme an einem DMP bestehen. In der Vorbereitungsphase erfolgen deshalb Vorort-Besuche durch einen Arzt/eine Ärztin und eine(n) Studienmonitor(in) zur Implementierung des DMPs und zur vollständigen Datenerhebung sowie zur Ermittlung der für die Praxis kritischen Punkte und Parameter. Hierzu zählen die Baseline Kriterien jeder Praxis (Arztausbildung, Zahl der Ärzte, Art der Praxis (städtisch/ländlich), Personalschlüssel, Patientenzahl insgesamt, Zahl der derzeit behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Entfernung (km) zur nächsten Schwerpunktpraxis / DF-Ambulanz / Krankenhaus).

Nach Information aller Praxisteams zur Studiendurchführung erfolgt die Randomisierung der Praxen. Im Folgenden erhalten alle Praxen eine gruppenspezifische Information durch das betreuende Studienzentrum.

Sowohl in den Interventions- als auch in den Kontrollpraxen wird das Personal im Rahmen einer eintägigen Schulung zur genauen Dokumentation anhand der vorgesehenen Dokumentationsbögen (DMP Diabetes mellitus Typ 2 Erstdokumentations- und Folgedokumentationsbogen, Bogen zur Erfassung der ärztlichen Zufriedenheit und des ärztlichen Zeitaufwands) geschult.

Die eigentliche Intervention umfasst die Elemente, die im Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 nach RSAV festgelegt sind. Dieses sieht unter anderem die Aufnahme der Patienten in strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme vor. Die Patienten werden in drei bis sechsmonatigen Abständen von ihren behandelnden Ärzten gesehen. Bei diesen Terminen wird eine genaue Anamnese erhoben, festgestellt ob in der Zwischenzeit diabetestypische Symptome oder Anzeichen für eine diabetische Folgeerkrankung aufgetreten sind und aktuelle Parameter wie Blutdruck, Körpergewicht, HbA1c, Serumkreatinin, Pulsstatus, Fußstatus und Sensibilität werden gemessen. Die aktuelle Medikation wird dokumentiert. Die behandelnden Ärzte werden geschult, auf Anzeichen Diabetes-bedingter Folgeerkrankungen zu achten und ihre Patienten regelmäßig zu ophthalmologischen Untersuchungen und bedarfsweise in andere, fachspezifische Einrichtungen (z.B. Diabe-

tes Schwerpunktpraxis, Nephrologie, Fußambulanz) zu überweisen. Bei jedem Termin vereinbaren Arzt und Patient gemeinsam individuelle Therapieziele und entscheiden, wann die nächste Vorstellung stattfinden sollte (mindestens alle 6 Monate).

Zum DMP Typ 2 Diabetes mellitus werden ausschließlich die Praxen der Interventionsgruppe geschult. Durch das betreuende Studienzentrum erfolgt die gezielte Vorbereitung dieser Praxisteams zur Umsetzung des DMP Diabetes mellitus Typ 2 wie im Weiteren beschrieben.

Im Verlauf der Studie findet strukturierte Qualitätszirkelarbeit anhand individueller Feedback-Berichte statt. Die Praxisteams der Interventionsgruppe werden wie im DMP vorgesehen von der zuständigen kassenärztlichen Vereinigung (KV) und zusätzlich vom Studienzentrum an die Vorstellungstermine ihrer einzelnen Patienten erinnert.

3.5 Prüftherapie

3.5.1 Praxisteambezogene Intervention:

Die gruppenspezifischen Schulungen werden durch das betreuende Studienzentrum durchgeführt.

Für beide Studienarme erfolgt vor Studienbeginn eine eintägige Schulung der Praxisteams zur Dokumentation anhand der im DMP Diabetes mellitus Typ 2 verwendeten Dokumentationsbögen (Erst- und Folgedokumentation). Als Nebeneffekt einer standardisierten Dokumentation wird eine geringere Inter-Cluster-Varianz erwartet, was eine Zunahme der Studienpower zur Folge hätte.

Die Teams werden über die Einzelheiten zur genauen Datenerhebung unterrichtet, wie sie in der Rechtsverordnung und der Ausfüllanleitung zur Dokumentation vorgegeben sind. Im Einzelnen sind folgende Themen Bestandteil der Praxenschulung:

- BZ-Messung nüchtern
- Sensibilitätsprüfung mit Monofilament
- standardisierte Blutdruckmessung (bei jedem Arztbesuch erfolgen zwei Messungen im Sitzen, von denen die zweite auf dem Dokumentationsbogen eingetragen wird) inklusive Schulung aller ärztlichen und nicht-ärztlichen Teilnehmer zur korrekten Blutdruckmessung
- HbA1c: Angabe in % mit Angabe der Obergrenze des laborspezifischen Normbereiches zur Berechnung des relativen HbA1c-Werts (= gemessener HbA1c-Wert / Obergrenze des laborspezifischen Normbereiches)
- Serumkreatinin: Angabe in mg/dl oder $\mu\text{mol/l}$
- genaue Anamneseerhebung zu den im DMP Dokumentationsbogen vermerkten Begleit-/Folgeerkrankungen und der jeweiligen Medikation
- Dokumentation der veranlassten Interventionen

In den Interventionspraxen wird das Praxispersonal (ärztlich und nicht-ärztlich) vor Beginn der Studie zusätzlich zu den folgenden Punkten der RSAV-Vorgaben des DMP Diabetes mellitus Typ 2 geschult:

- Blutzucker- und HbA1c-Einstellung mit individueller Festlegung des Zielbereichs (Zielvereinbarung nach klinischen Kriterien und in Abstimmung mit dem Patienten)
- Erstellung individueller Therapieschemata in Absprache mit den Patienten
- Ernährungsberatung, Raucherberatung, Beratung zu körperlichen Aktivitäten und Stoffwechselfelbstkontrolle
- medikamentöse Maßnahmen (mit Berücksichtigung von Kontraindikationen und Patientenpräferenzen)
 - Indikationen/Kontraindikationen oraler Antidiabetika
 - Indikationen zur konventionellen und intensivierten Insulintherapie
 - Indikationen/Kontraindikationen antihypertensiver Medikamente, Stufenschema der antihypertensiven Therapie
 - Einsatz und Art von Statinen bei Patienten mit KHK
 - Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (ASS u.a.) bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und/oder zerebralem Insult sowie Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit
 - Einsatz oraler Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern
- Blutdruckeinstellung / Blutdruckzielwerte und deren Bedeutung auf das Outcome der Patienten
- Bedeutung von Statinen bei Patienten mit KHK
- Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus, Screening-, Erkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten und deren Bedeutung für das Outcome der Patienten
- rechtzeitige, zielgerichtete, fachspezifische Überweisungsmöglichkeiten und deren Bedeutung für das Outcome der Patienten

Die Praxisteams der Interventionsgruppe erhalten im Studienverlauf, wie im DMP vorgesehen, von der zuständigen kassenärztlichen Vereinigung (KV) und zusätzlich vom Studienzentrum Erinnerungen an die Folgetermine ihrer einzelnen Patienten.

3.5.2 Patientenbezogene Intervention

Die Patienten der Interventionsgruppe werden nach den Maßgaben des DMP behandelt. Sie erarbeiten gemeinsam mit ihrem behandelnden Arzt einen Therapieplan auf der Basis ihrer individuellen Risikoabschätzung. Zusätzlich erhalten sie Zugang zu strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen zu Diabetes mellitus Typ 2 sowie zur arteriellen Hypertonie (sofern angebracht). Gleichzeitig erhalten sie durch ihren Hausarzt eine strukturierte Ernährungsberatung, Raucherberatung, Empfehlungen zu körperlichen Aktivitäten und Information zur Stoffwechselführung. Im weiteren Verlauf der Intervention werden die Patienten vom behandelnden Arzt entsprechend der RSAV-Vorgaben regelmäßig untersucht. Sie besprechen gemeinsam mit dem Arzt regelmäßig ihre Lebensgewohnheiten (z.B. Tabakkonsum, Übergewicht) und aktualisieren ihre Therapieziele. Die Basistherapie, die medikamentöse Therapie, die Behandlung hyper- und hypoglykämischer Stoffwechselführungsstörungen, die antihypertensive und/oder lipidmodifizierende Therapie bei Makroangiopathie, die Maßnahmen bei mikrovaskulären Komplikationen und die Überweisungen vom primär versorgenden Arzt zum jeweils qualifizierten Facharzt oder zur qualifizierten Einrichtung erhalten die Patienten der Interventionsgruppe von ihrem behandelnden Hausarzt ebenfalls entsprechend der RSAV Vorgaben.

3.6 Regelversorgung

Die Patienten der Kontrollgruppe erhalten die Standardtherapie durch ihre behandelnden Ärzte. Die Ärzte werden zuvor vom zuständigen Studienzentrum zur genauen Dokumentation nach RSAV Vorgaben anhand der DMP-Dokumentationsbögen geschult.

3.7 Studienpopulation

3.7.1 Studienpraxen

Es werden insgesamt 80-100 hausärztliche Praxen, davon 40-50 in Nordrhein Westfalen und 40-50 in Sachsen Anhalt (nach getrennten Randomisationstabellen), für die Studie rekrutiert und zufällig der Interventionsgruppe bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Rekrutierung der Praxen erfolgt aus Gründen der Übertragbarkeit jeweils etwa zur Hälfte sowohl in einem der „alten“ sowie einem der „neuen“ Bundesländer.

Die Praxen werden über den Studienablauf informiert und müssen Ihre Zustimmung geben, entweder am DMP teilzunehmen oder gegebenenfalls, je nach Randomisierung, auf die Teilnahme daran zu verzichten und ihre Patienten entsprechend zu informieren. Ihnen wird eine Argumentationshilfe zur Verfügung gestellt, aus der hervorgeht, dass die Patienten in dieser Gruppe wie bisher von ihrem Hausarzt betreut werden, dass sie jedoch umgehend in ein DMP aufgenommen werden, wenn sich als Studienergebnis zeigt, dass die Patienten vom DMP profitieren.

Um möglichst geringe Unterschiede in der finanziellen Anreizstruktur entstehen zu lassen, erhalten alle Praxen eine angemessene Aufwandsentschädigung für ihren zusätzlichen Zeit- und Dokumentationsaufwand.

3.7.1.1 Einschlusskriterien

- Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung
- Facharzt / Fachärztin für Allgemeinmedizin oder Praktische(r) Arzt / Ärztin oder Facharzt / Fachärztin für Innere Medizin (hausärztlich tätig)
- zur Teilnahme am / zum Verzicht auf DMP Diabetes mellitus Typ 2 bereit

3.7.1.2 Ausschlusskriterien

- Diabetes-Schwerpunktpraxis

3.7.1.3 Anzahl zu rekrutierender Hausarztpraxen

Anhand der unter 6.2 beschriebenen Fallzahlberechnung ergibt sich eine notwendige Patientenzahl von 800-1000 Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass in einer durchschnittlichen Hausarztpraxis circa 30 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sich zur Teilnahme am DMP Diabetes mellitus Typ 2 eignen und zur Teilnahme an der Studie bereit erklären. Daher ist die Rekrutierung von jeweils 40-50 Praxen notwendig.

3.7.1.4 Individueller Studienabbruch

Der Studienabbruch ist jederzeit möglich wenn der Praxisinhaber bzw. die Praxisinhaberin nicht zur weiteren Teilnahme bereit ist. Die Aufwandsentschädigung wird in diesem Fall nur dann gezahlt, wenn für alle bis dahin eingeschlossenen Patienten eine Abschlussdokumentation nach den Studienvorgaben angefertigt ist und dem Studienzentrum vorgelegt wird.

3.7.2 Patienten

Es werden pro Praxis 20-40 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus nach den in der Rechtsverordnung hinterlegten Diagnosekriterien rekrutiert.

Eingeschlossen werden die Patienten, die die im Folgenden genannten Kriterien erfüllen und die der behandelnde Arzt für geeignet zum Einschluss in die Studie hält.

3.7.2.1 Einschlusskriterien:

- schriftliche Bestätigung der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 durch
 - Nachweis diabetestypischer Symptome (Polyurie, Polydipsie, ansonsten unerklärlicher Gewichtsverlust) in Kombination mit Nüchtern-Glukose im Plasma bzw. im Serum > 7,0 mmol/l (> 126 mg/dl) oder Nicht-Nüchtern Glukose i.P. > 11,1, mmol/l (> 200 mg/dl), auch in der Vorgeschichte

oder

- bei Abwesenheit diabetestypischer Symptome mind. zweimaliger Nachweis von Nüchtern-Glukose i.P. > 7,0 mmol/l (> 126 mg/dl) oder zweimaliger Nachweis von Nicht-Nüchtern-Glukose i.P. > 11,1 mmol/l (> 200 mg/dl) oder Nachweis von Glucose i.P. > 11,1,mmol/l (> 200 mg/dl) 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung (75 g Glukose), auch in der Vorgeschichte.
- Fähigkeit zur freien, informierten Studienteilnahme, die schriftlich bestätigt wird
- Patienten, die nach Meinung ihres behandelnden Arztes vom Einschluss in das DMP profitieren würden

3.7.2.2 Ausschlusskriterien

- Selbständige Beantwortung der Fragebögen nicht möglich

3.7.2.3 Individueller Studienabbruch

Für alle Patienten wird dokumentiert, ob sie die Studie vollständig abgeschlossen haben. Ein Studienabbruch ist jederzeit möglich, wenn der Patient nicht mehr zur weiteren Teilnahme bereit ist.

Im Fall des Studienabbruchs sollte dies dem behandelnden Hausarzt so schnell wie möglich mitgeteilt werden, dieser sollte daraufhin alle studienrelevanten Daten (Abschlussdokumentation) so schnell wie möglich erheben. Der Hausarzt sollte den Studienabbruch eines Patienten schnellstmöglich dem betreuenden Studienzentrum mitteilen.

3.8 Therapiezuordnung

3.8.1 Verblindung

Eine Verblindung der Intervention kann nicht durchgeführt werden, da der Interventionstypus auf eine aktivierte Praxis und ihre Patienten zielt. Dies erfordert eine für alle transparent durchgeführte Intervention. Allerdings ist die Endpunktauswertung verblindet möglich. Hierzu werden in der Datenbank die medizinischen Daten der Patienten von der Gruppenzuordnung getrennt und erst nach Validierung eines Endpunktes zusammengeführt.

Erst nach Abschluss der Endpunkterhebung pro Patient wird die Verblindung bezüglich der Gruppenzuordnung aufgehoben. Die Studie ist damit als einfach verblindet anzusehen.

3.8.2 Randomisierung der Praxen

Das Studienzentrum führt die Praxisrandomisierung durch. Sie erfolgt zentral mit Hilfe einer Computer-generierten Liste. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach KV-Bezirk.

3.8.3 Rekrutierung der Patienten

Die teilnehmenden Praxisärzte erstellen, noch vor ihrer Randomisierung in eine der beiden Studiengruppen, eine Liste derjenigen von ihnen betreuten Patienten, die für einen Studieneinschluss geeignet sind. Da das Einverständnis der Patienten erst nach Randomisierung der Praxis eingeholt werden kann und erwartet werden muss, dass nicht jeder Patient, den der behandelnde Arzt als für die Studie geeignet ansieht, zur Studienteilnahme bereit ist, ist eine Liste von mindestens 30 Patienten notwendig, damit eine Mindestteilnehmerzahl von 20 Patienten je Praxis in den allermeisten Fällen erreicht wird. Die Liste enthält die Daten der Patienten in eindeutiger (Initialen des Vor- und Nachnamens plus Geburtsdatum plus Geschlecht), aber nicht ohne weitere Angaben verwertbarer Form. Diese Liste wird dem Studienzentrum zur Verfügung gestellt und in Kopie bei einer unabhängigen Stelle (z.B. zuständige Landesärztekammer) hinterlegt. Nach erfolgter Praxisrandomisierung lädt der

behandelnde Arzt zunächst die von ihm zuvor benannten Patienten zur Studienteilnahme ein.

Die Patienten werden vom Hausarzt bei Erfüllen der Einschlusskriterien für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 über die Studie informiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Die Patienten bestätigen schriftlich Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie sowie ihr Einverständnis zur Erhebung ihrer Daten im Rahmen des DMP und zur Weiterleitung dieser Daten an das Studienzentrum. Alle Patienten werden darüber aufgeklärt, dass sie zu jedem Zeitpunkt der Studie ihre Teilnahme beenden können und bei auftretenden Schwierigkeiten oder Unsicherheiten Kontakt mit dem betreuenden Studienzentrum aufnehmen können.

Pro Praxis sollen 20 bis 40 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Sofern sich aus der zuvor erstellten Liste nicht mindestens 20 Patienten für die Studie rekrutieren lassen, wird der teilnehmende Arzt vor der Randomisierung gebeten, in diesem Fall Patienten nachzurekrutieren. Das Studienzentrum verpflichtet sich, die auf der Liste in anonymisierter Form genannten Patientendaten nicht für andere Zwecke als die oben genannten zu verwenden.

3.8.4 Probandenkodierung

Patienten, die nach einer informierten Einverständniserklärung an der Studie teilnehmen, erhalten eine eindeutige Identifikationsnummer. Diese Nummer wird zentral vom Studienzentrum vergeben und besteht aus 3 Teilen:

- D2 (DMP Diabetes mellitus Typ 2)
- dreistelliger Praxiscode
- zweistellige durchlaufende Patientenidentifikation

Der Patient mit der Beispielnnummer D2-004-09 ist der neunte konsekutiv rekrutierte Patient aus der vierten Praxis im DMP Diabetes mellitus Typ 2.

3.8.5 Begleitbehandlungen

Kontrollpraxen dürfen nicht an von den gesetzlichen Krankenkassen angebotenen Disease-Management-Programmen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder für andere chronische Erkrankungen teilnehmen. Eine zusätzliche Mitbehandlung der Patienten, z.B. durch Fachspezialisten oder Diabetologen, ist im Rahmen der Regelversorgung möglich.

3.8.6 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Die Lebensqualität der Patienten wird, wie in den BVA-Vorgaben gefordert, anhand des SF-36- (Aaronson et al. 1992, Bullinger et al. 1995, Bullinger et al. 1997) und des EQ 5D- Bogens (EuroQOL-Group 1990, Schulenburg et al. 1998), zusätzlich die krankheitsspezifische Behandlungszufriedenheit anhand des DTSQ-Bogens (Bradley et al. 1990, Bradley 1999, Howorka et al. 2000, Hirsch et al. 2000) zu Beginn und am Ende der Studienzeit erhoben. Die Erhebung erfolgt an einer Patientenstichprobe, die nach Ende der ersten Randomisierungsphase erneut mit Hilfe einer Computer-generierten Liste erstellt wird. Alle drei verwendeten Erhebungsbögen sind in mehrfachen Anwendungen auch für ihre deutschsprachige Fassung validiert.

3.9 Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten

3.9.1 Erhebungsplan

Vor Eintritt der Patienten in die Studie wird bei einer Screening-Untersuchung eine informierte Einverständniserklärung der Patienten eingeholt. Bei der Untersuchung werden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Familienstand) werden erhoben. Zu Studienbeginn werden von den Ärzten die Erstdokumentation nach RSAV und die Fragebögen zur bisherigen ärztlichen Zeitbelastung vervollständigt. Die in der genannten Stichprobe randomisierten Patienten erhalten vor Beginn der Interventionsphase die genannten Fragebögen zu ihrer Lebensqualität und Therapiezufriedenheit. Bei den Verlaufsuntersuchungen sechs und zwölf Monate nach der Basisuntersuchung werden von den Ärzten die Folgedokumentationsbögen nach RSAV ausgefüllt. Bei der Abschlussuntersuchung nach 18 Monaten werden zusätzlich zu den Daten des DMP Dokumentationsbogens nochmals die Daten zur ärztlichen Zeitbelastung erhoben. Die Patienten der Stichprobe erhalten noch einmal die Fragebögen zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Alle durch den Studienablauf vorgegebenen Termine werden dem Patienten zu Beginn der Studie mitgeteilt. Sollten vorgesehene Termine nicht eingehalten werden können, sind die Untersucher bemüht, möglichst zeitnahe Ersatztermine einzurichten. Sollte ein Termin vollständig ausfallen wird die Erhebung nach Plan fortgeführt. Als Ersatz für die nicht erhobenen Daten gehen die Daten des vorhergehenden Untersuchungstermins in die Auswertung ein („last observation carried forward“). Nicht auffindbare Patienten und solche, die eine Nachuntersuchung ablehnen, werden ebenfalls für alle ausstehenden Nachuntersuchungen nach der Methode „last observation carried forward“ ausgewertet.

Wie im DMP vorgesehen, können die behandelnden Ärzte und ihre Patienten Terminvereinbarungen nach Bedarf treffen. Die Datenerhebungen in den Monaten 0, 6, 12 und 18 sollen jedoch, unabhängig davon, unbedingt bei allen Patienten erfolgen. Die erhobenen Daten dieser Termine werden in die Studiendatenbank überführt. Die erhobenen Daten zusätzlicher Vorstellungstermine werden nur bei standardisierter

Dokumentation (DMP-Bogen, optional) in die Datenbank übernommen, gehen jedoch in die primäre Auswertung nicht mit ein. Es bleibt den Ärzten deshalb freigestellt ob sie bei zusätzlichen Terminen Patientendaten nach DMP-Dokumentationsbögen erheben oder nicht.

3.9.1.1 Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten für patientenbezogene Daten

Termin		1	2	3	4
Monat		0	6	12	18
Administrative Daten		•	•	•	•
Ein- Ausschlusskriterien		•			
Einverständnis-Erklärung		•			
Demographische Daten		•			
<u>Einschreibung</u>					
Diagnose bekannt seit	JJJJ	•			
BZ-Messungen	1x/2x oder mehrfach/oGTT	•			
BZ-Wert	nüchtern/postprandial/oGTT	•			
<u>Anamnese</u>					
diabetestypische Symptome vorhanden	ja/nein	•	•	•	•
Begleit- oder Folgeerkrankungen	keine	•	•	•	•
	Schlaganfall	•	•	•	•
	Blindheit	•	•	•	•
	Hypertonus	•	•	•	•
	pAVK	•	•	•	•
	diab. Neuropathie	•	•	•	•
	Fettstoffwechselstörung	•	•	•	•
	Nephropathie	•	•	•	•
	diab. Fuß	•	•	•	•
	KHK	•	•	•	•
	Nierenersatztherapie	•	•	•	•
	Amputation	•	•	•	•
	Herzinfarkt	•	•	•	•
	diab. Retinopathie	•	•	•	•
	sonstige	•	•	•	•

Raucher	ja/nein	•	•	•	•
<u>Aktuelle Befunde</u>					
Körpergröße	m	•			
Körpergewicht	kg	•	•	•	•
Peripherer Pulsstatus	nicht erhoben/unauffällig/auffällig/Überweisung ausgestellt	•	•	•	•
Sensibilitätsprüfung	nicht erhoben/unauffällig/auffällig/Überweisung ausgestellt	•	•	•	•
Fußstatus	nicht erhoben/unauffällig/auffällig	•	•	•	•
bei auffälligem Fußstatus	re./li. Grad nach Wagner/Armstrong	•	•	•	•
	Osteoarthropathie re./li.	•	•	•	•
	Überweisung ausgestellt/Einweisung veranlasst	•	•	•	•
Blutdruck systolisch + diastolisch	mmHg	•	•	•	•
HbA1c + oberer Normwert des Labors	%	•	•	•	•
Serumkreatinin	mg/dl oder µmol/l/nicht untersucht	•	•	•	•
<u>Relevante Ereignisse</u>					
schwere Hypoglykämien in letzten 12 Monaten/seit letzter Dokumentation	Anzahl	•	•	•	•
stationäre Aufenthalte wegen hyperglykämischer Entgleisungen in letzten 12 Monaten/seit letzter Dokumentation	Anzahl	•	•	•	•
retinale Lasertherapie	ja/nein	•	•	•	•
<u>Aktuelle Medikation</u>					
diagnosespezifische Medikation	ja/nein	•	•	•	•
Glibenclamid	ja/nein/Kontraindikation	•	•	•	•
Metformin	ja/nein/Kontraindikation	•	•	•	•
Glucosidase-Inhibitoren	ja/nein/Kontraindikation	•	•	•	•
Andere Sulfonylharnstoffe und –Analoga	ja/nein/Kontraindikation	•	•	•	•
Glitazone	ja/nein/Kontraindikation	•	•	•	•
Insulin	nein//intensiviert/nicht intensiviert	•	•	•	•
Insulin-Analoga	nein//intensiviert/nicht intensiviert	•	•	•	•
HMG-CoA-Reduktase Hemmer	ja	•	•	•	•
antihypertensive medikamentöse Therapie	ja	•	•	•	•
Thrombozytenaggregationshemmer	ja	•	•	•	•
<u>Schulungen</u>					
empfohlen	Diabetes/Hypertonie/keine	•	•	•	•
bereits wahrgenommen	Diabetes/Hypertonie/keine	•	•	•	•

<u>Behandlungsplan und vereinbarte Ziele</u>					
Aufgabe des Tabakkonsums empfohlen	ja/nein	•	•	•	•
Ernährungsberatung empfohlen	ja/nein	•	•	•	•
Zielvereinbarung HbA1c	Wert halten/senken/heben	•	•	•	•
Zielvereinbarung Blutdruck	Wert halten/senken	•	•	•	•
ophthalmologische Netzhautuntersuchung	durchgeführt/nicht durchgeführt/veranlasst	•	•	•	•
Indikationsbezogene Über- bzw. Einweisung erforderlich	nein/diabetol. Arzt o. Einrichtung/ Fußambulanz/ akut-stationär/Reha/sonstige	•	•	•	•
Dokumentationsintervall	quartalsweise/jedes 2. Quartal	•	•	•	•
Datum der geplanten nächsten Vorstellung	TT.MM.JJJJ	•	•	•	•
Therapiezufriedenheit des Patienten		•			•
Lebensqualität des Patienten		•			•
Ärztlicher Zeitaufwand, ärztliche Zufriedenheit		•			•

3.9.2 Beobachtungseinheiten

In den Monaten 0, 6, 12 und 18 werden folgende Variablen erhoben:

- Anamnese (Raucher, Diabetestypische Symptome, neu aufgetretene Begleit- oder Folgeerkrankungen)
- aktuelle Befunde (Körpergewicht, Pulsstatus, Sensibilitätsprüfung, Fußstatus, Blutdruck, HbA1c, Serum-Kreatinin)
- relevante Ereignisse in den vorangegangenen 12 Monaten bzw. seit der letzten Dokumentation (schwere Hypoglykämien, stationäre Aufenthalte wegen schwerer hyperglykämischer Entgleisungen, retinale Lasertherapie)
- aktuelle Medikation (Glibenclamid, Metformin, Glucosidase-Inhibitoren, andere Sulfonylharnstoffe und –analoge, Glitazone, Insulin, Insulin-Analoga, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, antihypertensive medikamentöse Therapie, Thrombozytenaggregationshemmer)
- Schulungen (wahrgenommen und empfohlen)
- Behandlungsplanung und Zielvereinbarung
- Lebensqualität der Patienten (ST 36 und EQ 5D Bogen)

- Therapiezufriedenheit (DTSQ Bogen)
 - zeitliche Belastung der Ärzte (Bogen z.Zt. in Entwicklung)
- 

4 Protokollabweichungen und weitere Studienänderungen

4.1 Änderung des Studienprotokolls

Sofern sich im Studienverlauf die Notwendigkeit einer Änderung im Studienablauf ergibt (z.B. durch Änderung der Rechtsverordnung), werden diese Änderungen im Einzelnen beschrieben und, falls dies Auswirkungen auf die Durchführung der Studie hat, in einem Amendment festgehalten.

5 Datenmanagement

5.1 Datenerhebung

Die zu erhebenden Daten werden vom Praxis- bzw. Studienpersonal in die Dokumentationsbögen der Studiendokumentationsordner (Case Report Form - CRF) eingetragen. Studienmonitore der beauftragten Studienzentren überprüfen die korrekte Dokumentation stichprobenartig vor Ort und geben Hinweise zur exakten Dokumentation.

5.2 Datenbank und Qualitätskontrolle

Alle Studienitems aus den Dokumentationsbögen werden vom Studienpersonal in eine zentrale Datenbank überführt. Die aufgenommenen Daten werden vom Studienpersonal systematisch auf ihre Fehler geprüft. Dazu werden Checklisten zur Fehlermeldung und Validierungsprogramme (Plausibilitätsprüfungen) genutzt. Fehler werden nur nach Rücksprache mit den Praxen durch das Studienpersonal korrigiert. Nach Feststellung der Vollständigkeit der Datenbasis wird diese gesichert. Alle anschließenden Änderungen an der Datenbank bedürfen der Genehmigung durch den Studienleiter.

6 Auswertungsstrategie und statistische Methoden

6.1 Auswertungsstrategie

Für die Auswertung der Primär und Sekundärzielgrößen ist eine intention to treat (ITT^b) Analyse geplant. Damit soll gewährleistet werden, dass die Patienten innerhalb ihrer Gruppe ausgewertet werden, für die sie cluster-randomisiert wurden. Eine sekundäre as treated (AT^c) Auswertung kann zur Grundlage für die Planung einer erfolgreichen Breitenimplementierung genutzt werden.

Bei einzelnen fehlenden Nachuntersuchungen, im weiteren Verlauf nicht mehr auffindbaren Patienten und solchen, die eine Nachuntersuchung ablehnen, erfolgt die Auswertung nach der Methode „last observation carried forward“.

Als erste Auswertung erfolgt die Analyse der Basisvariablen insbesondere im Vergleich Kontroll- zu Interventionsgruppe auch für einzelne Strata (z.B. Geschlecht). Nach der Homogenitätsprüfung erfolgt eine ausführliche tabellarische Darstellung der Ergebnisse mit Kreuztabellen und Mittelwerts- bzw. Medianvergleichen.

Die Effekte werden als absolute und relative Risiken dargestellt. Es erfolgt die Berechnung der Risikogrößen ARR, RRR, NNT, und NNH.

Subgruppenanalysen sind entsprechend den Vorgaben des BVA vorgesehen.

^b Bei der intention to treat Analyse (ITT) gehen alle ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten in die Auswertung ein, unabhängig davon, ob sie die Studie beendet haben und/oder auf Grund von Protokollverletzungen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Auswertung erfolgt dabei in der Gruppe, zu der die Patienten zu Beginn zugeordnet wurden, unabhängig davon, ob zwischenzeitlich ein Gruppenwechsel stattfand (von DMP-Versorgung in Regelversorgung und umgekehrt).

^c Bei der as treated Analyse (AT) werden die Patienten in der Gruppe ausgewertet, denen sie zum überwiegenden Teil der Beobachtungszeit angehört haben. Ein Patient, der beispielsweise kurz nach Eintritt in das DMP die Teilnahme an dem selbigen beendet und wieder im Rahmen der Regelversorgung behandelt wird, geht in die Auswertung als nicht im DMP behandelter Patient ein.

6.2 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlschätzung erfolgt auf der Grundlage der erwarteten Rate des primären Endpunkts für die Interventions- und die Kontrollgruppe. Aus der Literatur lässt sich ableiten, dass nur eine geringe Rate der Patienten, insbesondere bezüglich des Bluthochdrucks, suffizient behandelt ist. Aus der Literatur lässt sich nicht ermitteln wie häufig Patienten bezüglich des Blutdrucks und des individuell vereinbarten Blutzuckerziels suffizient behandelt sind. Da ein substantieller Teil der Probanden mit Diabetes mellitus auf Grund nicht vorliegender Hypertonie bereits dann als gut eingestellt im Sinne des primären Endpunkts angesehen werden kann, wenn das Blutzuckerziel erreicht wurde, gehen wir von einer Rate von etwa 30% aktuell bereits ausreichend behandelter Probanden aus. Weiterhin nehmen wir an, dass die Verbesserung der Behandlung insbesondere im Bereich des Blutdrucks möglich ist und sich die Rate der ausreichend behandelten Patienten (Blutdruck- und Blutzuckerziel erreicht) um relativ 33% auf absolut 40% steigern lässt. Das Auftreten derjenigen Ereignisse, die per oben gegebener Definition zu einem Nicht-Erreichen des Therapieziels und damit zu einem Nicht-Erreichen des primären Endpunkts führen (Tod, Herzinfarkt etc.), unterscheidet sich auf Grund der relativ kurzen Beobachtungsdauer von 18 Monaten vermutlich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen und beeinflusst die notwendige Fallzahl damit kaum.

Als statistische Gütekriterien für die Fallzahlschätzung werden ein Fehler 1. Art (Alpha) von 5% und ein Fehler 2. Art (Beta) von 20% (entsprechend einer Power für den primären Endpunkt von 80%) angenommen.

Durch die Clusterrandomisierung wird aufgrund der Intra-Praxis-Korrelation bei Patienten und Behandlungen eine erheblich höhere Probandenzahl erforderlich sein als bei Individualrandomisierung. Die Berechnung geht von einer geschätzten Intra-Cluster-Korrelation von 0,05 aus. Für diesen Fall ergibt sich eine mit Abnahme der Clusterzahl stark ansteigende Stichprobengröße. Unter den oben genannten Annahmen der Endpunktraten und der statistischen Qualitätsmerkmale lässt sich er rechnen, dass bei Randomisierung von etwa 25 Praxen je Gruppe eine Probandenzahl von etwa 1250 je Gruppe notwendig wäre (entsprechend 50 Patienten je Pra-

xis), bei Randomisierung von 30 Praxen je Gruppe jedoch nur jeweils 800 Probanden (entsprechend 25 Probanden je Praxis).

Für die Erreichung der geplanten Teststärke ist unter Berücksichtigung der Cluster-Randomisierung und realistischer Praxisbedingungen, einschließlich des Nicht-Ereichens der vorgesehenen Randomisierungsquote pro Praxis, sowie einer erwarteten Dropout-Rate von 20% demnach eine Praxenzahl von etwa 40 bis 50 je Gruppe und eine Patientenzahl von je etwa 800 bis 1000 in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe erforderlich.

Da sich die Fallzahlberechnung wie oben beschrieben zu einem großen Teil auf die Rate aktuell nicht ausreichend behandelter Patienten stützt, diese wiederum sich aus der Literatur nicht hinreichend genau schätzen lässt, wird im Rahmen der geplanten Zwischenauswertung zur Prüfung der Abbruchkriterien (Zeitpunkt T0 + 6 Monate) ebenfalls geprüft, ob sich die Annahme der Therapiequalität im rekrutierten Kollektiv widerspiegelt. Sofern dies nicht der Fall ist, wird an Hand der dann vorliegenden Daten eine neue Fallzahlschätzung mit fortbestehender Annahme eines relativen Verbesserungspotentials von 33% durch die Intervention durchgeführt (wie oben beschrieben). Sollte nach dieser Berechnung eine höhere Fallzahl zur Darstellung eines Effekts mit ausreichender Studienpower notwendig sein, wird dies in einem Amendment dargestellt, und in Absprache mit den Praxisärzten werden entsprechende Anstrengungen unternommen, weitere Patienten für den Studieneinschluss zu gewinnen.

6.3 Effektgrößen

Die statistische Hypothesentestung bezüglich der Primärzielgröße erfolgt mittels Fishers Exact Test. Hierzu wird eine kumulative Auswertung des kombinierten primären Endpunktes vorgenommen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird wie oben angegeben 5% angesetzt. Zusätzlich erfolgt die Angabe des relativen Risikos für diesen Endpunkt mit Angabe des 95% Konfidenzintervalls.

Zur Abschätzung des Gesamteffekts wird als multivariablen Verfahren die logistische Regression eingesetzt. Für stetige Zielgrößen erfolgt zuvor die Dichotomisierung am Median.

Die Auswertung bezüglich der sekundären Endpunkte erfolgt mit Hilfe für die Art der Zielgröße geeigneter Tests (z.B. parametrische und nicht-parametrische Tests, Fishers Exact Test etc.). Sofern anwendbar und insbesondere für den kombinierten sekundären Endpunkt (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Majoramputation, vollständiger Visusverlust an mindestens einem Auge, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, schwere Hypoglykämie (definiert als Hypoglykämie, die eine Behandlung durch Dritte mit i.v. Glukose oder i.m. oder i.v. Glukagon erfordert, sowie Tod infolge Hypoglykämie), erfolgt weiterhin eine Kaplan-Meier-Analyse mit Berechnung des Cox Proportional Hazard. Zur Vermeidung signifikanter Ergebnisse lediglich durch multiples Testen wird für alle Berechnungen zu sekundären Endpunkten jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% zu Grunde gelegt. Sofern möglich kommen zusätzlich statistische Verfahren zur Anwendung, die statt einer lokalen Irrtumswahrscheinlichkeit die Anwendung einer globalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% erlauben (z.B. Bonferroni, Scheffé und Turkey).

6.4 Subgruppenanalysen

Die statistische Auswertung für Teilgruppen und Teilaspekte der Studienpopulation (Subgruppenanalyse) ist für folgende Subgruppen geplant:

- Männer / Frauen
- Alter: ≤ 70 Jahre, > 70 Jahre
- Patienten mit / ohne vorbestehende mikroangiopathische Komplikationen
- Patienten mit / ohne vorbestehende makroangiopathische Komplikationen
- Patienten ohne medikamentöse blutzuckersenkende Therapie / mit oraler blutzuckersenkender Therapie / mit Insulintherapie
- Patienten mit / ohne arterielle Hypertonie

Ebenfalls werden Subgruppenanalysen zur Darstellung der Einflüsse der jeweiligen Praxiseigenschaften (z.B. Praxisgröße, Setting (Stadt/Land, neue/alte Bundesländer)) auf das Ergebnis durchgeführt.

Gegebenenfalls könnte es möglich sein, die Patientenkohorten beider Gruppen auch nach Ablauf des Studienzeitraums für einen längeren Zeitraum (5-10 Jahre) nachzubeobachten, um die Erreichung sekundärer und tertiärer Endpunkte beobachten zu können.

6.5 Potentielle Störgrößen und ihre Kontrolle

Die Heterogenität in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland kann zu praxisbedingten Confoundern (z.B. Praxisprofil) für gemessene Effekte bei den Patienten führen. Eine Randomisierung auf Patientenebene ist für die Studie nicht möglich, da es dann zu einer praxisinternen Kontamination käme. Die Intervention kann durch mögliche patientenseitige Confounder (z.B. Alter, Geschlecht, Sozialstatus) und praxenseitige Confounder (Praxisprofil) bei den Patienten zu unterschiedlichen Effekten führen. Dies könnte in einer multivariaten Auswertung kontrolliert werden. Durch das Studien Follow-up erwarten wir in der Kontrollgruppe ein „Intervention Bias“. Dieser Studieneffekt ist in der Fallzahlberechnung durch die Annahme einer hohen Drop-out-Rate berücksichtigt. Die Datenerhebung mit den vorgestellten Testinstrumenten ist ohne nennenswerte Beeinflussung durchführbar.

6.6 Gesundheitsökonomische Analyse

Die Evaluation eines Disease-Management-Programms zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 soll, entsprechend den Anforderungen der RSAV und des BVA, von einer gesundheitsökonomischen Bewertung begleitet werden.

Ziel der gesundheitsökonomischen Analyse ist es, die Kosteneffektivität eines DMP für Diabetes mellitus Typ 2 zu bestimmen. Erhoben werden dabei im Einzelnen:

- die Kosten des DMP einschließlich
 - der Fortbildung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals
 - der Arbeitszeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals
 - der Patientenschulungen
 - der Dokumentation
 - der Materialkosten
 - der Verwaltungskosten
- die Auswirkungen des DMP auf die direkten (Arztkontakte, Krankenhaustage, Heil- und Hilfsmittel etc.) und indirekten (Arbeitsunfähigkeitstage, Krankengeld, etc.) Kosten in einem 18-Monatszeitraum
- eventuelle Kosteneinsparpotentiale des DMP gegenüber der Standardversorgung (Kosten-Effektivitäts-Analysen)
- Kosten-Nutzwert-Analyse, die die inkrementalen Kosten und die inkrementalen QALYs (Differenz der QALYs von Kontrollgruppen- und Interventionsgruppenpatienten) basierend auf der Lebensqualität gegenüberstellt

Die gesundheitsökonomische Evaluation des DMP erfolgt, entsprechend dem Vorgehen nationaler und internationaler Leitlinien (Hessel et al. 1999, National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2001), in einer eingeschränkten Kosten-Effektivitäts-Analyse. In dieser international anerkannten „health care perspective“ werden alle klinischen und gesundheitsbezogenen Gewinne aus der Perspektive der Gesellschaft bewertet. Dabei werden alle Kosten, die bei der Nutzung des Gesundheitssystems entstehen, den gesundheitlichen Effekten (Gewinnen) gegenübergestellt. Die Perspektive der Krankenkassen wird berücksichtigt indem die Kosten, die für die Patienten selbst entstehen (z.B. selbst gezahlte Fahrt- und Medikationskosten) hier-

bei nicht miterfasst werden. Die indirekten Kosten wie Krankengeld und Kosten bei Arbeitsunfähigkeit sind in dieser Perspektive nicht enthalten. Sie werden deshalb, vorbehaltlich der Verfügbarkeit, wie vom BVA empfohlen, zusätzlich erhoben.

Die Kosten-Kategorien sind Kosten des DMP (insbesondere Arbeitszeit) und durch die Intervention induzierte oder vermiedene Nutzungen im Gesundheitswesen. Die Programmkosten werden durch Trainingskosten für das Praxispersonal und seine pauschalen Overheadkosten abgebildet. Die im Untersuchungszeitraum entstandenen Gesamtkosten für die Patienten der Interventionsgruppe, werden auf die einzelnen Patienten berechnet. Die Kosten für die Nutzung des Gesundheitswesens werden mittels exemplarischen Zeitdokumentationen der Leistungserbringer und Anzahl und Art der Interventionen abgebildet. Kosten für die Medikamente werden sofern möglich über die bei den Krankenkassen abgerechneten Rezepte erfasst und in Abhängigkeit zum klinischen Status beschrieben.

In der Auswertung wird untersucht ob durch das DMP statistisch signifikante und ökonomisch relevante Kosteneinsparungen erreicht werden können. Die Differenz der im 18-Monatszeitraum entstandenen Kosten für die Interventionsgruppe und der Kosten für die Kontrollgruppe ergibt die Inkrementalkosten. In einer Inkrementalkosten-Effektivitäts-Ratio werden die DMP-Kosten der erwarteten Reduktion der absoluten Zahl Diabetes bedingter Begleit- und Folgeereignisse (z.B. Myokardinfarkt, Apoplex, Nierenersatztherapie, Erblindung, DFS, Amputation) gegenübergestellt.

7 Ethik, rechtliche Zulässigkeit und Datenschutz

Die Studie wird in Übereinstimmung mit der ärztlichen Berufsordnung und auf der Grundlage der „World Medical Association Declaration of Helsinki“ durchgeführt. Die Studie wird von der Ethikkommission der Universität zu Köln geprüft und gegebenenfalls genehmigt. Die freiwillige Studienteilnahme von Ärzten und Patienten wird nach einer informierten Entscheidung schriftlich dokumentiert. Der Datenschutz wird für alle patientenbezogenen Daten garantiert. Studiendaten sind nur dem Studienteam zugänglich. In die gesetzliche, ärztliche Schweigepflicht ist auch das Praxispersonal eingeschlossen.

Eine zusätzliche Versicherung der Patienten ist nicht vorgesehen, da im Rahmen des DMP und in der Kontrollgruppe keine Intervention an den Patienten, sondern seitens der Leistungserbringer durchgeführt wird. Die Patienten werden mit ihrer Teilnahme an der Studie keiner Gefahr ausgesetzt.

7.1 Einverständniserklärungen

7.1.1 Patienten

Information und Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung

Ergebnisse einer Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes
im Rahmen strukturierter Programme

Ziel:

Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob die strukturierte Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes nach zwei verschiedenen, hausärztlichen Behandlungsmodellen, zu unterschiedlichen Therapieergebnissen führt.

Ablauf der Studie:

In dieser Studie werden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von ihrem jeweiligen Hausarzt bezüglich ihres Diabetes behandelt. Der Hausarzt ist, schon bevor er Sie zur Teilnahme an der Studie eingeladen hat, vom verantwortlichen Studienzentrum einer von zwei möglichen Behandlungsgruppen zufällig zugeteilt worden. Sollten Sie sich zur Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Sie, nach Unterzeichnung der vorliegenden Einverständniserklärung, als Patient dementsprechend der Behandlungsgruppe, der Ihr Hausarzt zugeteilt wurde, angehören.

In einer der Behandlungsgruppen werden die teilnehmenden Patienten wie gewohnt bezüglich ihres Typ 2 Diabetes von ihrem Hausarzt betreut (bisherige Standardbehandlung).

In der zweiten Behandlungsgruppe werden die teilnehmenden Patienten anhand definierter Vorgaben von ihrem Hausarzt behandelt.

Alle an der Studie teilnehmenden Hausärzte wurden hinsichtlich der notwendigen Dokumentation von Laborwerten, Blutdruckwerten, des Auftretens von Folgeerkrankungen usw. speziell geschult. Die Dokumentation stellt einen ganz wesentlichen Bestandteil dieser Studie dar.

Zu Studienbeginn wird Ihr Arzt wesentliche Punkte der zurückliegenden Krankengeschichte (z.B. Vorliegen von Herzerkrankungen) notieren. Zusätzlich ist eventuell die Bestimmung einiger Laborwerte notwendig. Ihr Arzt wird mit Ihnen Vereinbarungen über das weitere Vorgehen treffen wie z.B. die Teilnahme an einer Schulung, Blutzuckerzielwerte usw. Die Ergebnisse der ersten Untersuchung werden im sogenannten Erstdokumentationsbogen festgehalten. Der Bogen wird an das Studienzentrum in Kopie weitergeleitet. Im Weiteren erfolgen in beiden Behandlungsgruppen Verlaufsuntersuchungen alle sechs Monate und eine Abschlussuntersuchung nach achtzehn Monaten. Bei allen diesen Untersuchungen werden Sie vom Hausarzt körperlich untersucht, gewogen, es wird Ihnen Blut entnommen, der Blutdruck und der Blutzucker werden gemessen und Sie werden zu Ihrem Allgemeinbefinden, Ihren Lebensgewohnheiten und dem Auftreten diabetestypischer Symptome und/oder Begleiterkrankungen sowie zu Ihrer aktuellen Medikation und möglichen Nebenwirkungen befragt. Diese Informationen wird Ihr Hausarzt in einen zweiten dafür vorgesehenen, standardisierten Dokumentationsbogen eintragen, der dann erneut an das betreuende Studienzentrum weitergeleitet wird. Situationsabhängig wird Ihr Hausarzt Sie bei einer dieser Gelegenheiten bei Bedarf in eine spezialisierte Abteilung, wie eine diabetologische Fußambulanz, zum Nierenfacharzt oder zum Augenarzt, überweisen.

Wir werden zusätzlich einige mittels einer zufälligen Stichprobe ermittelte Studienteilnehmer auch bitten, zu Beginn und am Ende der Studiendauer jeweils drei kurze Fragebögen zur Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit auszufüllen. Ob Sie persönlich zu diesen Personen gehören, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht bestimmt werden. Sollten Sie ausgewählt werden, so erhalten Sie in jedem Fall Unterstützung beim Ausfüllen der Bögen durch eine Studienmitarbeiterin oder einen Studienmitarbeiter.

Während der Laufzeit der Studie werden Sie weiter von Ihrem behandelnden Hausarzt betreut. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme an der Studie beenden.

Risiken der Studie:

Aus bisher publizierten Untersuchungen ergeben sich aus der Teilnahme an einem derartigen Programm keine zusätzlichen Risiken.

Nutzen der Studie:

Durch Ihre Teilnahme an der Studie werden Sie zu einer Wissenszunahme über die Betreuungsmöglichkeiten von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 beitragen. Dadurch wird sich die Behandlungsqualität dieser Patienten langfristig verbessern.

Wahrung der Anonymität:

Informationen über persönliche Daten werden an niemanden, der nicht an der Studie beteiligt ist, weitergegeben. Die von ihrem Hausarzt erhobenen Daten werden anonym kodiert an das Studienzentrum weitergegeben. Die bei der Studie gewonnenen Daten und Ergebnisse werden ausgewertet, entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen verwahrt und abschließend in jedem Fall zusammenfassend publiziert.

Erklärung:

In Kenntnis der Bedingungen und des Ablaufs der Studie, erkläre ich mich mit meiner Unterschrift damit einverstanden, an dieser Studie gemäß den oben genannten Erläuterungen teilzunehmen. Alle meine Fragen zum Ablauf der Studie wurden beantwortet. Ich habe ein Exemplar der Einverständniserklärung erhalten und gelesen. Während der Studie habe ich jederzeit das Recht, Informationen einzuholen oder die Studie abubrechen. Ich bin damit einverstanden, dass sämtliche Daten die im Zu-

sammenhang mit der Studie erhoben wurden anonym gespeichert, ausgewertet und an das zuständige Studienzentrum weitergegeben werden.

Mir ist bekannt, dass ich mit meiner Unterschrift keine bindenden Verpflichtungen eingehe und jederzeit die weitere Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung versagen kann.

....., den

.....

Unterschrift des Patienten

Name in Druckschrift

.....

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Name in Druckschrift

7.2 Vertraulichkeitsvereinbarung für Studienpersonal

Vertraulichkeitsvereinbarung

zwischen

- nachstehend PARTNERPRAXIS genannt -

und

DleM, Institut für evidenzbasierte Medizin, Venloer Str. 301-303, 50823 Köln

- nachstehend DleM genannt -

Die PARTNERPRAXIS und DleM arbeiten im Rahmen einer klinischen Studie zusammen und vereinbaren im Hinblick auf die Vertraulichkeit das Folgende:

1.

Jede Vertragspartei verpflichtet sich, die jeweils von der anderen Vertragspartei erhaltenen Informationen (z.B. Studienprotokolle) streng vertraulich zu behandeln. Der Begriff „Information“ ist grundsätzlich weit zu fassen und umfasst hierbei jegliches Anschauungsmaterial wie Unterlagen, Schriftstücke, Aufzeichnungen, Notizen, Dokumente, Zielstellung oder Strategien jeglicher Art. Hierbei verpflichtet sich jede Vertragspartei, die von der jeweils anderen Vertragspartei erhaltenen Informationen mit der Sorgfalt zu behandeln, die sie in eigenen Angelegenheiten anwendet.

Vertrauliche Informationen können hierbei auch solche Informationen sein, die während einer mündlichen Präsentation oder Diskussion bekannt werden, wenn diese

a.) in irgendeiner Weise als vertraulich oder gesetzlich geschützt erkennbar bezeichnet werden

oder

b.) wenn innerhalb von 30 Tagen schriftlich zum Ausdruck durch eine Vertragspartei gebracht wird, dass die Informationen als vertraulich behandelt werden sollen.

2.

Der Begriff Information beinhaltet jedoch nicht solche Informationen, die öffentlich bekannt sind. Öffentlich bekannt sind hierbei solche Informationen, die ohne die vereinbarte Vertraulichkeit der jeweils anderen Partei schon zugänglich waren. Jede Vertragspartei ist mit dem Einwand ausgeschlossen, dass Informationen öffentlich bekannt seien, wenn die eine Vertragspartei diese Informationen an die andere Vertragspartei zuleitet und schriftlich bestätigt, dass die Informationen vertraulich zu behandeln sind.

3.

Jede Vertragspartei wird die unbefugte Benutzung, Bekanntgabe, Veröffentlichung oder Verbreitung vertraulich erhaltener Informationen unterlassen und hierbei Sorgfalt wie in eigenen Angelegenheiten anwenden. Jede Vertragspartei verpflichtet sich, diese Informationen gegenüber Dritten weder selbst, noch durch eine andere Person zu vervielfältigen, zu verbreiten, bekannt zu geben oder diese für andere Zwecke zu nutzen, es sei denn, sie hat die vorherige schriftliche Einwilligung der jeweils anderen Vertragspartei eingeholt.

Die überlassenen Informationen oder Teile hiervon können nur an solche Angestellte oder Bevollmächtigte weitergegeben werden, die zu dem betreffenden Tätigkeitsbereich gehören und von der Vertraulichkeit der gegebenen Informationen unterrichtet wurden. Beide Vertragsparteien erklären ausdrücklich, für jegliche schuldhaft Verletzung ihre Angestellten oder Bevollmächtigten (Vertreter) einzustehen.

4.

Innerhalb von 10 Tagen nach Aufforderung durch eine Vertragspartei wird die jeweils andere Vertragspartei alle erhaltenen Originale und Kopien zurücksenden.

5.

Die vertraulichen Informationen darf jede Vertragspartei nur dann Dritten zugänglich machen, wenn die jeweils andere Vertragspartei hierzu ihre Einwilligung erteilt hat und mit dieser dritten Partei ebenfalls eine Vertraulichkeitsvereinbarung unmittelbar zwischen der dritten Partei und der anderen Vertragspartei abgeschlossen wurde.

6.

Es ist beiden Vertragsparteien verboten, sich mit der Forschung, Entwicklung, Marketing, Verkauf oder Lizenzierung eines Produktes zu beschäftigen, welches auf gegebenen vertraulichen Informationen durch die jeweils andere Vertragspartei basiert

bzw. auch nur teilweise basiert.

Jede Vertragspartei erklärt sich ausdrücklich damit einverstanden, dass Informationen, die sie von der jeweils anderen Vertragspartei erhalten hat, in deren geistigen Eigentum stehen und verbleiben.

7.

Eine Haftung der Vertragsparteien hinsichtlich der Richtigkeit, Vollständigkeit oder Genauigkeit der gegebenen Informationen wird ausgeschlossen.

8.

Die in dieser Vereinbarung aufgeführten Pflichten stellen Hauptpflichten zwischen den Vertragsparteien dar. Ein Verstoß gegen diese Pflichten kann Schadensersatzansprüche nach sich ziehen.

9.

Sollte eine der Bestimmungen dieser Vereinbarung nichtig sein oder werden, so wird die Wirksamkeit der übrigen Bestimmungen dadurch nicht berührt. Die Parteien werden in einem solchen Fall eine Regelung treffen, die der unwirksamen oder nichtigen Regelung wirtschaftlich entspricht oder ihr möglichst nahe kommt.

, den

Köln, den

Dr. med.

DieM

8 Spezielle Instrumente

8.1 Behandlungsvorgaben zu Diabetes mellitus Typ 2 nach RSAV

Die Behandlungsvorgaben erfolgen gemäß der zu Studienbeginn vorliegenden RSAV-Vorgaben. Diese werden in komprimierter Form den Studienärzten für den täglichen Gebrauch zur Verfügung gestellt.

8.2 Dokumentationsbögen

8.2.1 RSAV Dokumentationsbogen

8.2.1.1 Erstdokumentation

Stand vom 15.12.2003, RSAV

Diabetes mellitus Typ 2 Ziffer 5 „Dokumentation“

Diabetes mellitus Typ 2 – Erstdokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
1	DMP-Fallnummer		vom Arzt zu vergeben
Administrative Daten			
2	Krankenkasse bzw. Kostenträger	Name der Kasse	Name der Kasse
3	Name, Vorname des Versicherten		
4	Geb. am	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ
5	Kassen-Nr.	7-stellige Nummer	7-stellige Nummer
6	Versicherten-Nr.	9-stellige Nummer	9-stellige Nummer
7	Vertragsarzt-Nr.	7-stellige Nummer	7-stellige Nummer
8	Krankenhaus-IK	Nummer	Nummer
9	Datum	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ

Diabetes mellitus Typ 2 – Erstdokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
Einschreibung^d			
10	Diagnose bekannt seit ^e	JJJJ	JJJJ
11	Diagnosespezifische Medikation ^f	Ja / Nein	Ja / Nein
12	Diabetes-typische Symptome ^g vorhanden	Ja / Nein	Ja / Nein
Die Zeilen 13 und 14 sind nur auszufüllen, wenn keine Therapie mit diabetesspezifischen Medikamenten vorliegt			
13	BZ-Messungen	<input type="checkbox"/> Einmalige Messung (bei symptomatischen Patienten ausreichend) / <input type="checkbox"/> zwei- oder mehrfache Messung (bei asymptomatischen Patienten) / <input type="checkbox"/> oGTT	<input type="checkbox"/> Einmalige Messung (bei symptomatischen Patienten ausreichend) / <input type="checkbox"/> zwei- oder mehrfache Messung (bei asymptomatischen Patienten) / <input type="checkbox"/> oGTT
14	BZ-Wert (eine Angabe ist ausreichend)	<input type="checkbox"/> Nüchtern; Plasma venös oder kapillär; ≥ 126 mg/dl oder $\geq 7,0$ mmol/l / <input type="checkbox"/> Nüchtern; Vollblut venös oder kapillär, ≥ 110 mg/dl oder $\geq 6,1$ mmol/l / <input type="checkbox"/> postprandial/oGTT; Plasma venös oder Vollblut kapillär; ≥ 200 mg/dl oder $\geq 11,1$ mmol/l / <input type="checkbox"/> postprandial/oGTT; Plasma kapillär; ≥ 220 mg/dl oder $\geq 12,2$ mmol/l / <input type="checkbox"/> postprandial/oGTT; Vollblut venös; ≥ 180 mg/dl oder	<input type="checkbox"/> Nüchtern; Plasma venös oder kapillär; ≥ 126 mg/dl oder $\geq 7,0$ mmol/l / <input type="checkbox"/> Nüchtern; Vollblut venös oder kapillär, ≥ 110 mg/dl oder $\geq 6,1$ mmol/l / <input type="checkbox"/> postprandial/oGTT; Plasma venös oder Vollblut kapillär; ≥ 200 mg/dl oder $\geq 11,1$ mmol/l / <input type="checkbox"/> postprandial/oGTT; Plasma kapillär; ≥ 220 mg/dl oder $\geq 12,2$ mmol/l / <input type="checkbox"/> postprandial/oGTT; Vollblut venös; ≥ 180 mg/dl

^d Einschreibung ist wie folgt möglich: Bei bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Angabe in Zeile 12 ausreichend. Bei Erstmanifestation bzw. nicht vorliegender medikamentöser Therapie muss eine positive Aussage sowohl zu Zeile 13 als auch zu Zeile 14 gemacht werden.

^e Bei Erstmanifestation Eintrag der aktuellen Jahreszahl

^f Diagnosespezifische Medikation: Glibenclamid, andere Sulfonylharnstoffe und -analoge (einschließlich Glinide), Metformin, Glucosidase-Inhibitoren, Glitazone, Insulin oder Insulinanaloge

^g z. B. Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit

Diabetes mellitus Typ 2 – Erstdokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
		≥ 10,0 mmol/l	oder ≥ 10,0 mmol/l
Anamnese			
15	Bekannte Begleit- oder Folgeerkrankungen	Keine / Hypertonus / Fettstoffwechselstörung / KHK / Herzinfarkt / Schlaganfall / pAVK / Nephropathie / Nierenersatztherapie / diabetische Retinopathie / Blindheit / Diab. Neuropathie / Diab. Fuß / Amputation / Sonstige	Keine / Hypertonus / Fettstoffwechselstörung / KHK / Herzinfarkt / Schlaganfall / pAVK / Nephropathie / Nierenersatztherapie / diabetische Retinopathie / Blindheit / Diab. Neuropathie / Diab. Fuß / Amputation / Sonstige
16	Raucher ^h		Ja / Nein
Aktuelle Befunde			
17	Körpergröße		m
18	Körpergewicht		kg
19	Peripherer Pulsstatus		Nicht erhoben / Unauffällig / Auffällig / Überweisung ausgestellt
20	Sensibilitätsprüfung (z.B. 10g-Mono-Filament-Test)		Nicht durchgeführt / Unauffällig / Auffällig / Überweisung ausgestellt
21	Fußstatus	Nicht erhoben / Unauffällig / Auffällig	Nicht erhoben / Unauffällig / Auffällig
22	Bei auffälligem Fußstatus		Grad nach Wagner-Armstrong ⁱ / Osteoarthropathie / Überweisung ausgestellt / Einweisung veranlasst
23	Blutdruck		mmHg
24	HbA _{1c}		Wert in % / Oberer Normwert des Labors in % ^j
25	Serum-Kreatinin ^k		Nicht untersucht / Wert in µmol/l oder mg/dl

^h Raucher: hiermit ist der aktuell aktiv rauchende Patient gemeint, unabhängig von seiner Raucheranamnese

ⁱ Wagner/Armstrong und/oder Osteoarthropathie muss für den schwerer betroffenen Fuß eingetragen werden, die anderen Ausprägungen sind fakultativ

^j beide Ausprägungen müssen ausgefüllt werden.

Diabetes mellitus Typ 2 – Erstdokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
Relevante Ereignisse			
26	Schwere Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten	Anzahl	Anzahl
27	Stationäre Aufenthalte wegen schwerer hyperglykämischer Entgleisungen in den letzten 12 Monaten	Anzahl	Anzahl
28	Diabetesbedingte retinale Lasertherapie		Ja / Nein
Behandlung			
a) aktuelle Medikation			
Felder 29 bis 35 sind nur anzukreuzen bei blutzuckersenkender Medikation			
29	Glibenclamid		Nein / Ja / Kontraindikation
30	Metformin		Nein / Ja / Kontraindikation
31	Glucosidase-Inhibitoren		Nein / Ja / Kontraindikation
32	Andere Sulfonylharnstoffe und -analoge (einschl. Glinide)		Nein / Ja / Kontraindikation
33	Glitazone		Nein / Ja / Kontraindikation
34	Insulin		Nein / Nicht intensiviert / Intensiviert

^k Die Errechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Bestimmung der Nierenfunktion erfolgt gemäß der Formel nach Cockcroft-Gault aus folgenden Parametern: Alter, Geschlecht, Gewicht, Serum-Kreatinin.

Diabetes mellitus Typ 2 – Erstdokumentation

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
35	Insulinaloga		Nein / Nicht intensiviert / Intensiviert
Zeilen 36 – 38 sind ggf. bei entsprechenden Begleit- und Folgeerkrankungen anzukreuzen^l			
36	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		Ja
37	Antihypertensive medikamentöse Therapie		Ja
38	Thrombozytenaggregationshemmer		Ja
Schulungen			
39	Schulung empfohlen (bei aktueller Dokumentation)	Diabetes Schulung / Hypertonie-Schulung / Keine	Diabetes Schulung / Hypertonie-Schulung / Keine
40	Schulung bereits vor DMP-Einschreibung wahrgenommen	Diabetes Schulung / Hypertonie-Schulung / Keine	Diabetes Schulung / Hypertonie-Schulung / Keine
Behandlungsplanung und vereinbarte Ziele			
41	Aufgabe des Tabakkonsums empfohlen	Ja / Nein	Ja / Nein
42	Ernährungsberatung empfohlen	Ja / Nein	Ja / Nein
43	Zielvereinbarung HbA _{1c}	Aktuellen HbA _{1c} -Wert halten / senken / anheben ^m	Aktuellen HbA _{1c} -Wert halten / senken / anheben ⁿ
44	Zielvereinbarung Blutdruck	Aktuellen Blutdruckwert halten / senken	Aktuellen Blutdruckwert halten / senken
45	Ophthalmologische Netzhautuntersuchung	Durchgeführt / Nicht durchgeführt / veranlasst	Durchgeführt / Nicht durchgeführt / veranlasst
46	Indikationsbezogene Über- bzw.	Nein / Diabetologisch qualifizierte/r Arzt/Einrichtung /	Nein / Diabetologisch qualifizierte/r Arzt/Einrichtung

^l In der Ausfüllanleitung ist zu erläutern, dass zu diesen Feldern keine zwingende Angabe erforderlich ist, auch wenn entsprechende Begleit- und Folgeerkrankungen vorliegen. Dieses ist entsprechend in der Plausibilitätsprüfung zu berücksichtigen.

^m Es gibt sehr selten Fälle, bei denen der HbA_{1c} anzuheben ist (Beschreibung in Ausfüllanleitung)

ⁿ Es gibt sehr selten Fälle, bei denen der HbA_{1c} anzuheben ist (Beschreibung in Ausfüllanleitung)

Diabetes mellitus Typ 2 – Erstdokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
	Einweisung erforderlich	Diab. Fußambulanz/Einrichtung / Akut-stationär / Reha / Sonstige	/ Diab. Fußambulanz/Einrichtung / Akut-stationär / Reha / Sonstige
47	Dokumentationsintervall	Quartalsweise / Jedes zweite Quartal	Quartalsweise / Jedes zweite Quartal
48	<i>Datum der geplanten nächsten Dokumentationserstellung^o</i>	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ

^o Optionales Feld, keine zwingende Angabe.

8.2.1.2 Folgedokumentation

Stand vom 15.12.2003, RSAV

Diabetes mellitus Typ 2 – Folgedokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
1	DMP-Fallnummer		vom Arzt zu vergeben
Administrative Daten			
2	Krankenkasse bzw. Kostenträger	Name der Kasse	Name der Kasse
3	Name, Vorname des Versicherten		
4	Geb. am	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ
5	Kassen-Nr.	7-stellige Nummer	7-stellige Nummer
6	Versicherten-Nr.	9-stellige Nummer	9-stellige Nummer
7	Vertragsarzt-Nr.	7-stellige Nummer	7-stellige Nummer
8	Krankenhaus-IK	Nummer	Nummer
9	Datum	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ
Anamnese			
10	Raucher ^p		Ja / Nein
11	Diabetes-typische Symptome ^q vorhanden	Ja / Nein	Ja / Nein

^p Raucher: hiermit ist der aktuell aktiv rauchende Patient gemeint, unabhängig von seiner Raucheranamnese

^q z. B. Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit

Diabetes mellitus Typ 2 – Folgedokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
12	Neu aufgetretene Begleit- oder Folgeerkrankungen	Keine / Hypertonus / Fettstoffwechselstörung / KHK / Herzinfarkt / Schlaganfall / pAVK / Nephropathie / Nierenersatztherapie / diabetische Retinopathie / Blindheit / Diab. Neuropathie / Diab. Fuß / Amputation / Sonstige	Keine / Hypertonus / Fettstoffwechselstörung / KHK / Herzinfarkt / Schlaganfall / pAVK / Nephropathie / Nierenersatztherapie / diabetische Retinopathie / Blindheit / Diab. Neuropathie / Diab. Fuß / Amputation / Sonstige
Befunde			
13	Körpergewicht		kg
14	Peripherer Pulsstatus		Nicht erhoben / Unauffällig / Auffällig / Überweisung ausgestellt
15	Sensibilitätsprüfung (z. B. 10g-Mono-Filament-Test)		Nicht durchgeführt / Unauffällig / Auffällig / Überweisung ausgestellt
16	Fußstatus	Nicht erhoben / Unauffällig / Auffällig	Nicht erhoben / Unauffällig / Auffällig
17	Bei auffälligem Fußstatus		Grad nach Wagner-Armstrong ^r / Osteoarthropathie / Überweisung ausgestellt / Einweisung veranlasst
18	Blutdruck		mmHg
19	HbA _{1c}		Wert in % / Oberer Normwert des Labors in % ^s
20	Serum-Kreatinin ^t		Nicht untersucht / Wert in µmol/l oder mg/dl
Relevante Ereignisse			
21	Schwere Hypoglykämien seit der letzten Dokumentation	Anzahl	Anzahl
22	Stationäre Aufenthalte wegen schwerer hyperglykämischer Ent-	Anzahl	Anzahl

^r Wagner/Armstrong und/oder Osteoarthropathie muss für den schwerer betroffenen Fuß eingetragen werden, die anderen Ausprägungen sind fakultativ

^s beide Ausprägungen müssen ausgefüllt werden.

^t Die Errechnung der glomerulären Filtrationsrate zur Bestimmung der Nierenfunktion erfolgt gemäß der Formel nach Cockcroft-Gault aus folgenden Parametern: Alter, Geschlecht, Gewicht, Serum-Kreatinin.

Diabetes mellitus Typ 2 – Folgedokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
	gleisungen seit der letzten Dokumentation		
23	Diabetesbedingte retinale Lasertherapie seit der letzten Dokumentation		Ja / Nein
Behandlung			
a) aktuelle Medikation			
24	Diagnosespezifische Medikation	Ja / Nein	Ja / Nein
Felder 25-31 sind nur anzukreuzen bei blutzuckersenkender Medikation			
25	Glibenclamid		Nein / Ja / Kontraindikation
26	Metformin		Nein / Ja / Kontraindikation
27	Glucosidase-Inhibitoren		Nein / Ja / Kontraindikation
28	Andere Sulfonylharnstoffe und -analoga (einschl. Glinide)		Nein / Ja / Kontraindikation
29	Glitazone		Nein / Ja / Kontraindikation
30	Insulin		Nein / Nicht intensiviert / Intensiviert
31	Insulinanaloga		Nein / Nicht intensiviert / Intensiviert
Zeilen 32 bis 34 sind ggf. bei entsprechenden Begleit- und Folgeerkrankungen anzukreuzen^u			
32	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		Ja
33	Antihypertensive medikamentöse Therapie		Ja
34	Thrombozytenaggregationshemmer		Ja

^u In der Ausfüllanleitung ist zu erläutern, dass zu diesen Feldern keine zwingende Angabe erforderlich ist, auch wenn entsprechende Begleit- und Folgeerkrankungen vorliegen. Dieses ist entsprechend in der Plausibilitätsprüfung zu berücksichtigen.

Diabetes mellitus Typ 2 – Folgedokumentation			
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
Schulungen			
35	Schulung empfohlen (bei aktueller Dokumentation)	Diabetes-Schulung / Hypertonie-Schulung / Keine	Diabetes-Schulung / Hypertonie-Schulung / Keine
36	Empfohlene Schulung wahrgenommen (seit letzter Dokumentation)	Diabetes-Schulung: Ja / Nein / war aktuell nicht möglich Hypertonie-Schulung: Ja / Nein / war aktuell nicht möglich Bei letzter Dokumentation keine Schulung empfohlen	Diabetes-Schulung: Ja / Nein / war aktuell nicht möglich Hypertonie-Schulung: Ja / Nein / war aktuell nicht möglich Bei letzter Dokumentation keine Schulung empfohlen
Behandlungsplanung und vereinbarte Ziele			
37	Aufgabe des Tabakkonsums empfohlen	Ja/Nein	Ja / Nein
38	Ernährungsberatung empfohlen	Ja / Nein	Ja / Nein
39	Zielvereinbarung HbA _{1c}	Aktuellen HbA _{1c} halten / senken / anheben ^v	Aktuellen HbA _{1c} halten / senken / anheben ^w
40	Zielvereinbarung Blutdruck	Aktuellen Blutdruck halten / senken	Aktuellen Blutdruck halten / senken
41	Ophthalmologische Netzhautuntersuchung	Durchgeführt / Nicht durchgeführt / veranlasst	Durchgeführt / Nicht durchgeführt / veranlasst
42	Indikationsbezogene Über- bzw. Einweisung erforderlich	Nein / Diabetologisch qualifizierte/r Arzt/Einrichtung / Diab. Fußambulanz/Einrichtung / Akut-stationär / Reha / Sonstige	Nein / Diabetologisch qualifizierte/r Arzt/Einrichtung / Diab. Fußambulanz/Einrichtung / Akut-stationär / Reha / Sonstige
43	Dokumentationsintervall	Quartalsweise / Jedes zweite Quartal	Quartalsweise / Jedes zweite Quartal
44	Datum der geplanten nächsten	TT.MM.JJJJ	TT.MM.JJJJ

^v Es gibt sehr selten Fälle, bei denen der HbA_{1c} anzuheben ist (Beschreibung in Ausfüllanleitung)

^w Es gibt sehr selten Fälle, bei denen der HbA_{1c} anzuheben ist (Beschreibung in Ausfüllanleitung)

Diabetes mellitus Typ 2 – Folgedokumentation

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Datensatz B (Kurzdatensatz für die GKV)	Datensatz A (Langdatensatz, nicht für die GKV)
	Dokumentationserstellung ^x		

^x Optionales Feld, keine zwingende Angabe

8.2.2 Krankheitsspezifische Therapiezufriedenheit

Der DTSQ Bogen von Bradley (Bradley et al. 1990) wird in seiner validierten, deutschsprachigen Version angewandt. Dieser Bogen ist nachfolgend abgebildet.

----- Beginn des Fragebogens -----

ASD Zufriedenheit mit der Diabetes - Behandlung (Bradley)

Nr. des Fragebogens:

Initialen:

Datum:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Behandlung (einschließlich Ihrer Therapie mit Insulin, Tabletten und/oder Diät) und Ihre Erfahrung während der letzten Wochen. Bitte beantworten Sie jede Frage durch Ankreuzen einer Zahl in jeder Skala

1) Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer augenblicklichen Behandlung?	Sehr zufrieden						Sehr unzufrieden
	6	5	4	3	2	1	0

2) Wie oft hatten Sie in letzter Zeit den Eindruck, daß Ihr Blut den Eindruck, daß Ihr Blutzuckerspiegel unannehmbar hoch war?	Die meiste Zeit						Zu keiner Zeit
	6	5	4	3	2	1	0

3) Wie oft hatten Sie in letzter Zeit den Eindruck, daß Ihr Blutzuckerspiegel unannehmbar niedrig war?	Die meiste Zeit						Zu keiner Zeit
	6	5	4	3	2	1	0

4) Wie praktisch war Ihre Behandlung in letzter Zeit?	Sehr praktisch						Sehr unpraktisch
	6	5	4	3	2	1	0

5) Wie flexibel fanden Sie Ihre Behandlung in letzter Zeit?	Sehr flexibel						Überhaupt nicht flexibel
	6	5	4	3	2	1	0

6) Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Verständnis von Diabetes?	Sehr zufrieden						Sehr unzufrieden
	6	5	4	3	2	1	0

7) Würden Sie diese Behandlungsmethode jemandem empfehlen, der Ihre Form des Diabetes hat?	Ja, unbedingt						Nein, keinesfalls
	6	5	4	3	2	1	0

8) Wie zufrieden wären Sie damit Ihre gegenwärtige Behandlungsmethode fortzusetzen?	Sehr zufrieden						Sehr unzufrieden
	6	5	4	3	2	1	0

Überzeugen Sie sich bitte, daß Sie in jeder Skala eine Zahl angekreuzt haben.

----- Ende des Fragebogens -----

8.2.3 Lebensqualität

Die Lebensqualitätsbögen werden in der an deutsche Verhältnisse adaptierten Version [SF 36 (Bullinger et al. 1995) und EQ 5D (Schulenburg et al. 1998)] verwandt.

8.2.4 Arztzufriedenheit

Der Bogen wird, wie vom Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Eppendorf (Kaduszkiewicz et al.) entwickelt, angewandt.



9 Prozeduren und Anweisungen

9.1 Administrative Prozeduren

9.1.1 Monitoring-Prozeduren

Die Daten werden nach den Vorgaben der RSAV regelmäßig von den teilnehmenden Ärzten erhoben. Externe Studienmonitore stehen regelmäßig und bei auftretenden Unklarheiten zur Verfügung, um die von den Ärzten erhobenen Daten zu verifizieren.

9.1.2 Prozedur der Datenweiterleitung

Sofern die teilnehmenden Praxen über eine entsprechende EDV verfügen, erfolgt die Datenweiterleitung elektronisch, anderenfalls auf dem Postweg.

9.2 Spezieller Publikationsplan

Das Studienprotokoll wird nach einem externen Review bei einem Peer-Review Journal im zweiten bis dritten Quartal 2004 eingereicht.

Nach vollständiger Studienaushwertung erfolgt schließlich eine Abschlusspublikation.

10Anhang

10.1 Liste der Abkürzungen

ARR	Absolute Risikoreduktion
AT	As-treated Auswertung
BVA	Bundesversicherungsamt
CRF	Case Report Form
DF-Ambulanz	Diabetes Fußambulanz
DFS	Diabetes Fußsyndrom
DMP	Disease-Management-Programm
DTSQ	Diabetes treatment satisfaction score (nach Bradley)
EbM	Evidence based medicine
EQ 5D	European quality of life questionnaire (Lebensqualitätsbogen mit 5 Dimensionen)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HA	Hausarzt
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH
ITT	Intention-to-treat
KHK	Koronare Herzerkrankung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCT	Randomised controlled Trial
RRR	Relative Risikoreduktion
RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung
SF-36	Short form 36 (Lebensqualitätsbogen mit 36 Items)

10.2 Liste der Tabellen

Zeitplan	3.2
Studienablauf und -Organisation	3.3
Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten für patientenbezogene Daten	3.9.1.1
Liste aller Parameter	12

10.3 Liste der Schemata

Studiendesign	3.1.1
---------------	-------

11 Literatur

1. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J et al. International quality of life assessment (IQOLA) project. *Quality of Life Research* 1992; 1: 349-351
2. AG-Reha-Ökonomie (Hessel F, Kohlmann T, Krauth C, Nowy R, Seitz R, Siebert U, Wasem J). Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. Teil I: Prinzipien und Empfehlungen für die Leistungserfassung. In: Verband Deutscher Rentenversicherungsträger: Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Generische Methoden“, „Routinedaten“ und „Reha-Ökonomie“ 1999. DRV Schriften Bd. 16. Frankfurt a. M.: VDR: 106-194
3. Aubert RE, Herman WH, Waters J et al. Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a health maintenance organization; *Ann Intern Med* 1998; 129: 605-612
4. Bundesversicherungsanstalt (BVA). Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme (Fassung vom 29.09.2003)
5. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ): change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care* 1999; 22: 530-532
6. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 445-451
7. Bullinger M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 1997; 47: 41-65
8. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden

Instrumentes zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 1995; 1: 21-36

9. EuroQOL-Group. EuroQOL-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199-208
10. Heise T, Jennen E, Hochlehnert D et al. Optimierung der Blutdruckbehandlung bei Diabetes mellitus. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2001; 30: 448-459
11. Hirsch A, Bartholomae C, Volmer T. Dimension of quality of life in people with non-insulin-dependent diabetes. Quality of Life Research 2000; 9: 207-218
12. Howorka K, Pumprla J, Schlusche C et al. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. Quality of Life Research 2000; 9: 915-930
13. IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH. Voraussetzungen für ein effektives und effizientes Disease-Management für Typ-II-Diabetiker und seine adäquate Finanzierung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung. November 2003
14. Kaduskiewicz et al. Institut für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (persönliche Kommunikation 05.2004)
15. Kaiser T, Krones R, Sawicki PT, für die Arbeitsgruppe Praktische evidenzbasierte Medizin St. Franziskus Hospital Köln und DieM-Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln: Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease-Management-Programmen für arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus Typ 2. 2., überarbeitete Version (September 2003), 15 S., <http://www.di-em.de/publikationen.php>. Zugriff am: 01.03.2004 (a)
16. Kaiser T, Krones R, Sawicki PT, für die Arbeitsgruppe Praktische evidenzbasierte Medizin St. Franziskus Hospital, Köln, und DieM-Institut für evidenzbasierte Medizin, Köln. Entscheidungsgrundlage zur evidenzbasierten Diagnostik und Therapie bei Disease-Management-Programmen für Diabetes

mellitus Typ 2. 2. überarbeitete Version (Oktober 2003), 23 S.,
<http://www.di-em.de/publikationen.php>. Zugriff am: 01.03.2004 (b)

17. Kronsbein P, Jörgens V, Mühlhauser I, et al. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1988; ii: 1407-1410
18. Litaker D, Mion LC, Planavsky L et al. Physician-nurse practitioner teams in chronic disease management: the impact on costs, clinical effectiveness, and patients' perception of care; *Journal of interprofessional care* 2003; 17: 224-237
19. Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus; *Ann Intern Med* 1993; 119: 36-41
20. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 80-84
21. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Health technology assessment: guidance for manufacturers and sponsors. London, NICE, 2001
22. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ et al. and the Task Force on Community Preventive Services. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes; *Am J Prev Med* 2002; 22: 15-38
23. Olivarius N, Beck-Nielsen H, Helms Andreasen A et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus; *BMJ* 2001; 323:1-9
24. Parving HH. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic factors and treatment. *Diabetologia* 1998; 41: 745-759
25. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002; 45: 1617-1634
26. Piette JD, Weinberger M, Kraemer FB et al. Impact of automated calls with nurse follow-up on diabetes treatment outcomes in a department of Veterans Affairs Health Care System; *Diabetes Care* 2001; 24: 202-208

27. Rachmani R, Levi Z, Slavachevski I et al. Teaching patients to monitor their risk factors retards the progression of vascular complications in high-risk patients with Type 2 diabetes mellitus-a randomized prospective study. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 385-392
28. Raspe H, Sawicki PT, Schmacke N. Sind vorliegende Disease-Management-Programme für Diabetes wirklich unnötig? *GGW* 2004; 4: 23-31
29. Renders CM, Talk GD, Griffin SJ et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings; *Diabetes Care* 2001; 24: 1821-1833
30. Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bd III Über-, Unter- und Fehlversorgung. Gutachten 2000 / 2001 Bonn / Berlin
31. Sadur CN, Moline N, Costa M et al. Diabetes management in a health maintenance organization, Efficacy of care management using cluster visits. *Diabetes Care* 1999; 22: 2011-2017
32. Sawicki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, et al. Mortality and morbidity in treated hypertensive Type 2 diabetic patients with micro- or macroproteinuria. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 893-898
33. Schulenburg J-M von der, Claes C, Greiner w et al. Die deutsche Version des EuroQOL-Fragebogens. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998; 6: 3-20
34. The University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII: Evaluation of Insulin Therapy: final report. *Diabetes* 1982; 31 (Suppl. 5): 1-26
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853

36. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E et al. Interventions used in disease-management-programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports; BMJ 2003; 325: 925-928
 37. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284: 3043-3045
 38. Vierte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (4. RSA-ÄndV) http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/ges_14.cfm. Zugriff am 22.04.2004
 39. Neunte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (9. RSA-ÄndV). http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/ges_14.cfm. Zugriff am 22.04.2004
- 

12 Liste aller Parameter

ENDPUNKT	PARAMETER	DOKUMENTATIONS- BOGEN	ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR VERBESSERUNG DER DATENQUALITÄT
primärer Endpunkt (kombiniert)	HbA1c	X	-
	Blutdruck	X	-
	Information zu Myokardinfarkt, Apoplex, Amputation, Erblindung, Nierenersatztherapie, Tod	X	Validierung durch Befragung; optional sonstige GKV-Daten
<u>Sekundäre Endpunkte:</u>			
HbA1c	HbA1c	X	-
Blutdruck	Blutdruck	X	-
Anzahl der Blutdruckkontrollen		X	-
Hypoglykämien	definiert als Hypoglykämie, die Behandlung durch Dritte erfordert	X	optional sonstige GKV-Daten
Statintherapie bei KHK	Verschreibung von Statinen	X	-
TAH Therapie bei KHK	Verschreibung von TAH	X	-
Überweisungen in DF-	Überweisungen	X	optional sonstige

Ambulanz		GKV-Daten	
GFR-Änderung	GFR	X	-
diabetestypische Symptome	Polyurie, Polydipsie, etc.	X	-
schwere Stoffwechsellentgleisungen (Hypoglykämie, hyperosmolares Koma, Ketoazidose)	definiert als Entgleisung, die ärztliche Behandlung/Behandlung durch Dritte erfordert	X	optional sonstige GKV-Daten
kardiovaskuläre Folgeerkrankungen	KHK MI Herzinsuffizienz	X	optional sonstige GKV-Daten
zerebrovaskuläre Folgeerkrankungen	TIA Apoplex	X	optional sonstige GKV-Daten
DFS: Auftreten + Verlauf	Wagner/Armstrong Klassifikation	X	optional sonstige GKV-Daten
Minor-Amputationen		X	optional sonstige GKV-Daten
Major-Amputationen		X	optional sonstige GKV-Daten
Retinopathie, Sehbehinderung, Erblindung	Diagnose durch einen Ophthalmologen	X	optional sonstige GKV-Daten optional spezifischer WHO-Bogen für Ophthalmologen, sofern ausgefüllt

Nephropathie, Niereninsuffizienz, Nierenersatztherapie	Albuminurie >200mg/24h	X	
	GFR (Definition: Cockcroft Gault Formel)	X	
	Dialyse o.ä.	X	optional sonstige GKV-Daten
stationäre Behandlung	in Tagen	-	optional sonstige GKV-Daten
Mortalität	gesamt kardiovaskulär diabetesbedingt	X	optional sonstige GKV-Daten
Lebensqualität		SF-36, EQ 5D	-
Arztzufriedenheit, Zeitaufwand		Fragebogen der Universität Hamburg	
Art der Medikation	Diuretika, β -Blocker, ACE-Hemmer etc.	-	optional sonstige GKV-Daten

Studienprotokoll

Effekte von Disease-Management-Programmen auf die Behandlungsqualität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Studienzentrum Kiel / Heidelberg

Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach, MPH
Dr. med. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH
Institut für Allgemeinmedizin,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Arnold-Heller-Straße 8, 24105 Kiel
Telefon: 0431-597-2226, Telefax: 0431-597-1183
e-Mail: office@allgemeinmedizin.uni-kiel.de
Homepage: www.allgemeinmedizin.uni-kiel.de

und

Prof. Dr. med. Dipl.-Soz. Joachim Szecsenyi
Dr. Michel Wensing, PhD
Sektion Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 347, 69120 Heidelberg

Allgemeine Informationen

<p>Studienleitung:</p>	<p>Studienzentrum Kiel / Heidelberg für KHK Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach, MPH Dr. med., Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Arnold-Heller-Straße 8, 24105 Kiel Telefon: 0431-597-2226, Telefax: 0431-597-1183 Email: gensichen@allgemeinmedizin.uni-kiel.de Homepage: www.allgemeinmedizin.uni-kiel.de</p> <p>und</p> <p>Prof. Dr. med. Dipl.-Soz. Joachim Szecsenyi Dr. Michel Wensing, PhD Sektion Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung Universitätsklinikum Heidelberg Im Neuenheimer Feld 347, 69120 Heidelberg Email: michel_wensing@med.uni-heidelberg.de Homepage: www.allgemeinmedizin.uni-hd.de</p>
<p>Studienkoordination:</p>	<p>Name(n) N.N</p>
<p>Datenmanagement:</p>	<p>N.N.</p>
<p>Biometrie:</p>	<p>N.N.</p>
<p>Monitoring:</p>	<p>N.N</p>
<p>Sponsor / Förderer:</p>	<p>- AOK Bundesverband - N.N</p>
<p>Independent Data Monitoring and Safety Committee:</p>	<p>Name(n) N.N.</p>
<p>Wissenschaftliche Begleitprojekte:</p>	<p>Projektleiter: Name(n) N.N.</p>

Synopse: Studienprotokoll „Eva-DMP-KHK“

Titel der Studie	Einfluss von Disease-Management-Programmen auf die Behandlungsqualität von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit
Kurzbezeichnung der Studie	Eva-DMP-KHK
Indikation	Akutes Koronarsyndrom oder Koronare Herzerkrankung
Wiss. Fragestellung	Welche Effekte hat ein hausarztbasiertes Disease-Management für Patienten mit Koronarer Herzerkrankung?
Wirkungsmodell	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Effektivität der klinischen Interventionen, insbesondere Medikation und Beratung zu gesundheitlichem Verhalten ist belegt - Hohe Effektivität des Disease-Management-Programms zur Stärkung der ärztlichen und patientenseitigen Adherence bezüglich der klinischen Interventionen, Verbesserung der Therapie - Verbesserungen bei klinisch-intermediären Parametern Blutdruck und Risiko für kardiale Ereignisse - Reduktion der kardialen Ereignisse und der Komorbidität im Langzeiteffekt
Primäres Ziel der Studie	Vergleich eines hausarztbasierten Disease-Management-Programms (DMP) mit der Standardversorgung hinsichtlich der primären Zielgröße
Sekundäre Ziele	Vergleich eines hausarztbasierten Disease-Management-Programms (DMP) mit der Standardversorgung hinsichtlich der sekundären Zielgrößen
Studiendesign	Prospektive, cluster-randomisierte kontrollierte Studie (RCT); Kosten-Effektivitäts-Analyse
Studienpopulation	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ambulante Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder 90%iger Wahrscheinlichkeit für KHK oder koronarangiographisch gesicherte KHK

	<ul style="list-style-type: none"> - schriftlich erklärte Teilnahme am DMP für KHK - Fähigkeit zur freien informierten Studienteilnahme <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begleiterkrankungen mit einer prognostizierten Lebenserwartung von <5 Jahren - kognitive Behinderung, die eine Studienteilnahme nicht zulässt - emotionale Belastungen, die eine Studienteilnahme nicht zulässt - Teilnahme an anderer klinischer Prüfung in den letzten 30 Tagen <p>Merkmale der Studienpopulation:</p> <p>Soziodemographischer Datensatz, Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, Dauer der Erkrankung vor Einschreibung, Multimorbidität, primäre und sekundäre Outcomes.</p>
Patientenzahl	<p>Statistische Hypothese</p> <p>Die Rate gut behandelter Patienten im DPM liegt nach 18 Monaten Interventionszeit um absolute 10% höher als in der Kontrollgruppe ohne DMP.</p> <p>Power</p> <p>alpha=0,05, beta=0,20 (power=0,80). Um einen Unterschied von 10% zweiseitig signifikant darzustellen, werden bei einem ICC=0,1 107 Praxen mit je 20 Patienten notwendig (N = 2140)</p>
Rekrutierung der Probanden	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektive Rekrutierungsliste des Hausarztes (Name, Geburtsdatum, Diagnose bei Vertrauensstelle; pseudonymisierte Nummer und Kontakthäufigkeit für Studienkoordinationszentrum) - Nach Praxisrandomisation durch Hausarzt konsekutive Rekrutierung
Randomisation	<p>Cluster-Randomisation mit der Beobachtungseinheit Patient und dem Cluster Hausarztpraxis</p> <p>Zufällige, zentrale, computergestützte, nach Praxisgröße und regionaler Lage stratifizierte Zuordnung der Arztpraxen im Verhältnis 1:1</p>
Intervention	<p>Die Praxen der Interventionsgruppen bieten ein hausarztbasiertes Disease-Management-Programm für Patienten mit KHK an. Bei</p>

Disease-Management- Programm KHK	der Implementation werden sie unterstützt: <ul style="list-style-type: none"> - Vorbereitung der Praxen auf die Teilnahme am DMP durch Schulung bzw. Qualitätszirkelarbeit und Umsetzung von mindestens zwei DMP-Tools in die Praxis - Obligate Qualitätszirkelarbeit auf der Grundlage individueller pharmakologischer Feedback-Berichte an die Praxen - Einführung in die DMP-Vorgaben zur Diagnostik, Kooperation und Behandlung der KHK und des akuten Koronarsyndroms Die Patienten der Interventionspraxis erhalten ein hausarztbasiertes Disease-Management mit den folgenden Elementen: <ul style="list-style-type: none"> - Individuelle Risikoeinschätzung und Therapieplanung - Patientenschulung - Leitliniengerechte Diagnostik und Behandlung der KHK
Kontrollgruppe Standardtherapie	<ul style="list-style-type: none"> - Standardtherapie der KHK bzw. des akuten Koronarsyndroms - keine strukturierende Versorgung im Sinne eines Disease-Managements
Primäre Zielgröße	Kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> - - Kardio-vasculäre Events (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen keiner der vorgenannten Endpunkte eintritt, zum Zeitpunkt der letzten Evaluationsuntersuchung das Nichterreichen der Therapieziele im Rahmen des DMP KHK: <ul style="list-style-type: none"> o Nichtvorliegen der indizierten Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung <i>oder</i> o Nichtvorliegen der indizierten Statintherapie <i>oder</i> o Überschreitung der Blutdruckgrenzwerte
Sekundäre Zielgrößen	Patientenbezogene Zielgrößen Klinisch <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Kardiale Mortalität - Akutes Koronarsyndrom - Myokardinfarkt - Schlaganfall - Angina Pectoris-Beschwerden - Kardio-vasculäres Risiko (Proxy)

Klinisch-kardiales Staging:

- Hypertonie (RR systol.)
- Angina Pectoris (CCS Klassifikation)
- Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)
- Postinfarktpatienten (LV-Ejektionsfraktion)
- Diabetes mellitus (BZ, HbA1c)

Gesundheitsverhalten

- Patientenadherence bezügl. Pharmakotherapie: Morisky 1986 dt.
- Aktivitätsstatus: IPAQ /dt. Rütten et al. 2003
- Body Mass Index: Gewicht

Weitere

- Lebensqualität: SF-36, EQ 5D, MHDQ
- funktionaler Status (ADL, IADL)
- Patientenzufriedenheit mit der Versorgung: EUROPEP
- Depressivität: PHQ-D

Arztbezogene Zielgrößen**Adherence** zu den DMP-Vorgaben:

- Erfüllung der Indikatoren aus DMP-Empfehlungen
 - 1) diagnostisches Prozedere
 - 2) klinisches Monitoring
 - a) RR
 - b) Lipide, Cholesterin, Triglyzeride
 - c) BZ HBA1c
 - 3) aktuelle Medikation (Statine, TAH, β -Blocker, ACE)
 - 4) Beratung zu Nikotin, Gewicht, Aktivität
 - 5) Patientenschulung

Weitere

- Assessment of Chronic Illness Care (ACIC) (Bonomi 2002 dt)
- Implementierungshilfen (u.a. Einsatz individueller Risikostratifizierung und schriftliche Therapiepläne, Reminder-, Recallsystem)
- Akzeptanz des DMP in der Hausarztpraxis (in Entwicklung)

	<p>Kosten</p> <p>Kosten der Intervention</p> <p>Direkte medizinische Kosten</p> <p>Indirekte Kosten</p>
Datenmanagement	<ul style="list-style-type: none"> - Pseudonymisierung: Praxis 3-stelliger ID, Patienten 3-stelliger ID - Erhebungszeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - T-1 Woche -3, (prospektive Patientenliste) - T 0 Tag 0, (Baseline) - T 1 Monat 6, (Follow-up 1) - T 2 Monat 12, (Follow-up 2) - T 3 Monat 18, (Follow-up 3) - T 4 Monat 24, (ggf. Nachbeobachtung) - Daten per Fax direkt an zentrale Datenbearbeitung
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> - Zentrale Prüfarztschulung zur Dokumentation für alle Prüfarzte - Telefonisches Monitoring: nach Abschluß des ersten Patienten mit Checkliste (Studienbedingungen in der Praxis, zentrale Studiendokumente, Abschlußtreffen in der Praxis des Patienten, Erst-Dokumentation) per Fax Bestätigung an Praxis. Bei Bedarf zusätzlicher Vorort-Monitorbesuch. - Zentrales Monitoring: Plausibilitäts-Check für alle eingegangenen Daten, Rückfragen direkt an Prüfarzt mit Durchschlag und 2-wöchentliches Rücklauf-Update an lokales Studienkoordinationszentrum, telefonische Rückfragen an Praxis (Query-Management) - Mindestens ein obligatorischer Vorort-Monitorbesuch für alle Praxen im Verlauf der Studie. Quelldatenkontrolle, zentrale Studienunterlagen, Abschlußtreffen in der Praxis - Vor-Ort-Besuch durch externe Monitore: für systematische Stichprobe der Praxen durch externe Monitore Quelldaten-, Dokumentationskontrolle - Audit: Prüfung der Dokumentation im Studienzentrum / Datenbank durch studienexternes Personal
Biometrie	<ul style="list-style-type: none"> - - primär: „intention to treat“-Analyse - - sekundär: “as treated“-Analyse

Auswertung	<p>Auswertung Individualpatienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von primären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3 - Auftreten von primären Endpunkten sowie Überlebenszeit bei Patienten ohne primären, aber mit Vorliegen von sekundären Endpunkten zu T1, T2, T3 - Auftreten von sekundären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3 <p>Die Daten werden zunächst als Mittelwerte CI bzw. SD bzw. als Kennziffern der EbM (ARR, RR sowie NNT, NNH) dargestellt. Zusätzlich werden multivariate Auswertungen durchgeführt.</p> <p>Auswertung in Halbjahreskohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von primären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3 - Auftreten von primären Endpunkten sowie Überlebenszeit bei Patienten ohne primären, aber mit Vorliegen von sekundären Endpunkten zu T1, T2, T3 - Auftreten von sekundären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3 <p>Darstellungen erfolgen nach Kaplan-Meier-Kurven je Halbjahres-Kohorte</p>
Zeitplan / Beispiel	<ul style="list-style-type: none"> - Beginn Studienvorbereitung 01.06.04 - Ethikvotum, CRF, SOP, AE, SAE 30.06.04 - Beginn Praxenrekrutierung 01.07.04 - Randomisierung der Praxen 01.11.04 - Beginn der Patientenrekrutierung 01.12.04 - Ende der Patientenrekrutierung 30.03.05 - Ende Follow-up 30.11.06 - Auswertung der Erstergebnisse 30.12.06 - Endauswertung der Gesamtdaten 30.06.07

13.1 Vorbemerkung

Das Protokoll stellt eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie (RCT) zur Untersuchung der Implementierbarkeit und Wirksamkeit eines Disease-Management-Programms (DMP) zur koronaren Herzkrankheit (KHK) / zum akuten Koronarsyndrom (AKS) vor. Es soll untersucht werden, ob ein statistisch signifikanter Einfluß von Disease-Management auf die Behandlungsqualität und den Versorgungsaufwand nachgewiesen werden kann.

Die leitende Studienfrage lautet:

- Welche Effekte hat ein hausarztbasiertes DMP für Patienten mit KHK?

Es soll untersucht werden, wie sich Behandlungsqualität und patientenseitige Zielgrößen in hausärztlichen Studienpraxen mit DMP verbessern, und zwar im Vergleich zu Kontrollgruppen von Praxen mit der leitlinienbasierten Standardversorgung und ohne DMP.

Die Studie geht mit dem Design einer RCT über die Evaluationsanforderungen der „Risiko-Struktur-Ausgleichs-Verordnung“ (RSAV) [§ 137f SGB V bzw. § 28g] deutlich hinaus. Inzwischen liegen auch Kriterien des Bundesversicherungsamtes (BVA) zur Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme (Fassung vom 29.09.2003) im Entwurf vor. Demnach wird gefordert:

1. eine Kohortenauswertung ohne Kontrollgruppe auf der Basis der Routinedokumentation für ausgewählte Indikatoren der Programmerfüllung,
2. die Vollerhebung für primäre und sekundäre patientenseitige Zielgrößen und
3. drittens eine stichprobenhafte Evaluation der ökonomischen Inhalte und der Lebensqualität.

Ein solches Evaluationskonzept, ohne Vergleiche mit einer Kontrollgruppe, ist nach den anerkannten methodischen Normen für einen Wirksamkeitsnachweis zu schwach bzw. ungeeignet. Es läßt zudem nur lückenhafte Aussagen über den Implementierungsweg zu. Damit vermag es nicht, die o.g. Fragen zu beantworten.

Die von uns vorgeschlagene Studie orientiert sich an international anerkannten methodischen Normen zur optimalen Evaluation von medizinischen Interventionen.^{1, 2, 3} Das Studienprotokoll wird zusätzlich einem externen Review durch ausgewiesene Methodiker unterzogen. Darüber hinaus ist eine Vorab-Publikation des Protokolls für eine breite wissenschaftliche Diskussion vorgesehen. Dessen ungeachtet wird auf die Kompatibilität mit den Evaluationskriterien des BVA geachtet, um die systematische Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere für die Indikatoren des Versorgungsaufwandes und der Lebensqualität, da diese auch nach dem Konzept des BVA einen kassenseitigen zusätzlichen Erhebungsaufwand erfordern.

Für den AOK-BV kann der zusätzliche Studierertrag darin liegen, daß die Ergebnisse der Routineevaluation durch Ergebnisse einer methodisch hochwertigen Studie ergänzt und somit sicherer interpretiert werden können. Dies umfaßt sowohl die quantitative Effektbeschreibung der Versorgungs- und Behandlungsqualität als auch die Darstellung des Implementierungsweges. Im Falle des eindeutigen Effektnachweises des DMP in dieser Studie kann ggf. auf eine Vollerhebung der Routinedaten zugunsten einer systematischen Stichprobe verzichtet werden. Eine Reduzierung der derzeitigen DMP-Dokumentation könnte darüber hinaus eine Akzeptanzsteigerung bei den Anwendern erreichen und würde nicht zuletzt eine erhebliche Kostenreduktion der fortlaufenden DMP-Evaluation ermöglichen.

13.2 Begründung eines DMP für KHK

Die Studie wird parallel in den DMP-Bereichen DM Typ 2 und KHK jeweils mit Studien- und Kontrollgruppe durchgeführt.

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) liegt weltweit an der Spitze der Todesursachen. In Deutschland sind die kardio-vaskulären Erkrankungen für ca. 50% der Todesursachen verantwortlich. ⁴ In aktuellen Untersuchungen stellt sich die Versorgungssituation für Patienten mit KHK in Deutschland wie folgt dar ^{5,6}:

- Medikamentöse Standardtherapie bei KHK (β -Blocker, Thrombozytenaggregationshemmer und Statine, ggf. ACE-Hemmer) unzureichend umgesetzt
- Prozentsatz der KHK-Patienten mit erhöhtem Blutdruck ($> 140/90$) zu hoch
- Prozentsatz der KHK-Patienten, die rauchen, zu hoch
- Prozentsatz der KHK-Patienten, die übergewichtig sind ($BMI \geq 30$), zu hoch
- Patientenadherence bzgl. der regelmäßigen Medikamenteneinnahme gering
- Mißverhältnis zwischen Aufwendungen für pharmakologisch-technische Maßnahmen in Relation zu präventiven, verhaltensmodifizierenden Interventionen
- Regionale Unterschiede bezüglich der kardialen Mortalität und der Zahl der durchgeführten koronaren Interventionen
- Im internationalen Vergleich geringerer Rückgang der KHK-bedingten Mortalität in Relation zur Anzahl der durchgeführten Koronarangiographien

Der Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR) hält fest, daß trotz intensiver Anstrengungen in der Akutversorgung im Vergleich zu anderen westlichen Ländern nur mittelmäßige Erfolge hinsichtlich der kardialen Mortalität erreicht werden konnten. Er empfiehlt die Verbreitung von evidenzbasierten Leitlinien zur Sekundärprävention und die Bündelung von Aufgaben im Rahmen von DMP. ⁷

Welche Faktoren bestimmen die Effekte von DMP zur KHK?

- Das Risiko für eine KHK wird im Wesentlichen beeinflusst von: Alter, Geschlecht, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und weiteren

psycho-sozialen Faktoren.⁸ Die positiven Effekte von klinisch–pharmakologischen Interventionen (u.a. ACE-Hemmer, Diuretika, β -Blocker, Statine) auf das KHK/Myokardinfarkt-Risiko – unabhängig vom Schweregrad – wurden wiederholt in Reviews belegt.^{9, 10, 11, 12} Diese Effekte gelten gleichermaßen für Patienten der Primär- und der Sekundärprävention.¹³ Auch die positiven Effekte von Interventionen zum gesundheitlichen Verhalten sind in Studien belegt: Raucher-Stop¹⁴, körperliches Training¹⁵, Fettreduktion¹⁶ und Alkoholreduktion¹⁷. Zusammengefaßt kann durch die genannten klinischen Interventionen – jeweils abhängig vom Ausgangsrisiko – eine Senkung des relativen Risikos von 20 – 30% für ein kardiales Ereignis (Tod) erwartet werden.

- Trotz guter Evidenzlage für die Effekte der genannten Interventionen ist die Adherence¹⁸ von Ärzten und Patienten im täglichen Leben sehr unterschiedlich. Eine Beobachtungsstudie in deutschen Hausarztpraxen zeigte, daß nur 54 – 75% der Patienten eine adäquate antihypertensive Therapieverordnung erhielten.¹⁹ In der EUROASPIRE II Studien wurden nur 68% der Patienten mit einer β -Blocker-Therapie versorgt. Nach Angaben des Bundesgesundheits surveys sind bis zu 2/3 der Hypertoniker nicht adäquat medikamentös versorgt.²⁰ Auch die patientenseitige Adherence variiert erheblich. Internationale Studien zeigen Raten von 23 – 50% Nichteinnahme der indizierten Medikamente bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.^{21, 22, 23}
- Reviews belegen die positiven Effekte von DMP auf die Arzt- bzw. die Patientenadherence zu evidenzbasierten Leitlinien.^{24, 25, 26} Ein aktueller Review zeigt, daß verschiedene Programme zu moderaten Verbesserungen in der ärztlichen Adherence führten.²⁷ DMP konnten auch die patientenseitige Adherence verbessern.²⁸ Hier variieren die Effekte erheblich.

Damit kann ein Modell zum Wirkungsmechanismus des DMPs bei KHK beschreiben werden.

- Es liegt ausreichende Evidenz für die Effekte der therapeutischen Maßnahmen vor.
- Diese Therapiestrategien müssen über Leitlinien in die Versorgung implementiert werden.

- DMP ermöglicht die verbesserte Adherence zur leitliniengerechten Therapie.
- Darüber werden verbesserte Ergebnisse von klinischen Intermediärzielgrößen (z.B. RR) erreicht, welche sich in einem verbesserten Risikoprofil für kardiale Ereignisse abbilden.
- Langfristig wird eine Reduktion der kardio-vaskulären Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) und Komorbiditäten erreicht.

13.3 Implementationsstrategie für DMP

In den Interventionsgruppen beider DMP-Indikationen (DM und KHK) wird eine einheitliche Implementationsstrategie angewandt. Für eine ausreichende Nachhaltigkeit soll diese an die in den Praxen gegebenen Bedingungen anknüpfen. Dazu werden Hilfen für eine praxisadaptierte Umsetzung der DMP mit den jeweils zur Verfügung stehenden Mitteln gegeben. Erste Erfahrungen deuten auf unterschiedliche Intensitäten und erhebliche Hindernisse bei der Umsetzung der DMP in den Praxen hin. Insbesondere isoliert angelegte Maßnahmen, wie die alleinige Leitlinienverteilung oder Fortbildung erreichen keine ausreichenden Effekte.²⁹ Relevante Verbesserungen der Versorgungsqualität sind insbesondere durch multifacettierte, praxisbezogene Interventionen erreicht worden^{30,31,32,33}. Die Studienintervention besteht aus den in den DMP vorgeschriebenen Maßnahmen: Vorbereitung bzw. Schulung der Leistungserbringer, strukturierte, risikoorientierte Patientenberatung³⁴, Feedback³⁵ und Qualitätszirkelarbeit³⁶. Die Praxen werden dabei von einem Studienmitarbeiter unterstützt, um einen einheitlichen Grad der Umsetzung sicherzustellen. Dieser ist bei einem kontrollierten Studiendesign zwingend notwendig.

In beiden Studienfeldern werden in den Interventionsgruppen folgende Maßnahmen des jeweiligen DMP kontrolliert umgesetzt:

- Vorbereitung der Praxismitarbeiter auf die Teilnahme am DMP durch eine Initialschulung.
- Unterstützung der teilnehmenden Ärzte bei einer strukturierten, personalisierten Risikoberatung der Patienten mit adaptierten Entscheidungshilfen.
- Instrumente für die Praxen, um das geforderte Termin- und Patientenmanagement einzuhalten.
- Strukturierte regelmäßige Qualitätszirkelarbeit auf der Grundlage individueller Feedback-Berichte an die Praxen.

14 Ziele und Hypothese – DMP KHK

14.1 Allgemeine Studienziele

Im Rahmen des DMP sind nach RSAV bzw. BVA für die KHK auf der Grundlage wissenschaftlicher Studien folgende Behandlungsziele definiert:

- Reduktion der Mortalität
- Reduktion der KHK-bedingten Morbidität, insbesondere Vermeidung von Myokardinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz
- Steigerung der Lebensqualität, insbesondere durch Vermeidung von Angina-Pectoris-Beschwerden und Erhaltung der Belastungsfähigkeit

Zur Verbesserung der Zielerreichung ist im DMP KHK ein strukturiertes Behandlungsprogramm vorgesehen, das insbesondere in folgenden Elementen wirkt:

- Identifizierung der ‚patients at risk‘ (verbesserte Risikoanamnese)
- Individuelle Risikoeinschätzung
- Individuelle Therapieplanung
- Leitliniengerechte Diagnostik der KHK
- Leitliniengerechte Pharmakotherapie der KHK
- Strukturierte Kooperation mit weiteren Versorgungsstufen, inkl. der zielgerichteten Überweisung und der Ausschöpfung rehabilitativer Potentiale
- verstärkte Einbeziehung der Patienten/Versicherten:
 - Individuelle Aktivitätsstatureinschätzung und Beratung
 - Ernährungsberatung
 - Raucherberatung
 - Patientenschulung zur Erkrankung, Adherence und Support-Möglichkeiten
 - Psychosoziale Betreuung

Das Erreichen der Zielgrößen kann dabei als eine Größe am Ende der o.g. Faktorenkette aufgefaßt werden. Intermediäre Zwischengrößen, wie die klinischen Interventionen bzw. die ärztliche und patientenseitige Adherence zu diesen, werden durch spezielle Indikatoren erfaßt. Diese werden entsprechend der RSAV- und BVA-Vorgaben als primäre und / oder sekundäre Endpunkte der Evaluation erfaßt. Allerdings liegt bei der KHK zwischen Diagnose der Erkrankung bzw. Therapiebeginn und der Entwicklung von Folgemortalität und -morbidity meist ein längerer Zeitraum, der von der Studiendauer nur unvollkommen abgedeckt wird. Die klinischen Effekte der Intervention (primäre Zielgröße) werden daher zusätzlich in einer Sekundäranalyse durch das „kardiovaskuläre Risikoprofil“ abgebildet, als absolutes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in 10 Jahren. ^{37, 38}

14.1.1 Forschungsleitende Fragestellungen

Führt die Teilnahme hausärztlicher Praxen am DMP KHK unter den Bedingungen einer kontrollierten Umsetzung auf Praxisebene:

- zu einer Reduktion der primären und sekundären Endpunkte?
- zu einer häufigeren / verbesserten Umsetzung der im DMP empfohlenen Maßnahmen?
- zu einer verbesserten Adherence zur leitliniengerechten Behandlung der Ärzte?
- zu einer verbesserten Adherence zur leitliniengerechten Behandlung der Patienten?
- zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten?
- zu einer Veränderung des Behandlungsaufwands und der Überweisungsintensität?
- zu einer Verbesserung im Risikoprofil der eingeschlossenen Patienten (Raucherstatus, systol. RR, Serum-Cholesterin, Body Mass Index)?

14.2 Hypothese

Ein hausarztbasiertes Disease-Management-Programm (DMP) für Patienten mit KHK (Intervention) erreicht nach 18 Monaten Interventionszeit im Vergleich zur leitliniengestützten Standardtherapie (Kontrolle) eine zweiseitige signifikante Differenz der Rate von Patienten mit Koronarer Herzerkrankung bzw. mit Akutem Koronarsyndrom, die die Therapieziele innerhalb des DMP erfüllen, von 10%.

14.2.1 Primärziel

Vergleich eines hausarztbasierten Disease-Management-Programms (DMP) für Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) (Intervention) mit der Standardversorgung (Kontrolle) hinsichtlich der primären Zielgröße.

Primäre Zielgröße ist das Nichterreichen der durch das Disease-Management-Programm angestrebten Therapieziele. Zu den vom DMP angestrebten Zielen gehört sowohl die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen, einschließlich eines Versterbens aus dieser Ursache. Außerdem wird das Erreichen eines Blutdrucks unter 140/90 mmHg sowie die Durchführung einer indizierten Statintherapie sowie die Durchführung einer Thrombozytenaggregationshemmung zum jeweiligen Evaluationszeitpunkt angestrebt.

Der primäre kombinierte, am Ende der Studie kumulativ ausgewertete Endpunkt gilt für einen Patienten daher als erreicht, wenn bei dem Patienten im Evaluationszeitraum mindestens eines der folgenden Ereignisse auftritt:

- Tod
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall

oder bei Patienten, bei denen keiner dieser drei Endpunkte eintritt, zum Zeitpunkt der letzten Evaluationsuntersuchung:

- trotz Indikation keine Statintherapie besteht *oder*
- keine Thrombozytenaggregationshemmung besteht *oder*

- die Blutdruckgrenzwerte überschritten werden (bei Fremdmessung im Sitzen >138 mmHg systolisch und / oder > 88mmHg diastolisch)

14.2.2 Sekundärziele

Vergleich eines hausarztbasierten Disease-Management-Programms (DMP) für Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) (Intervention) mit der leitliniengestützten Standardversorgung (Kontrolle) hinsichtlich der sekundären Zielgrößen. Hier werden direkte klinische patientenbezogene Faktoren, weitere Einzelfaktoren des Risikoprofils sowie Zielgrößen der Versorgung und der ökonomischen Auswirkungen erfaßt:

- Gesamtmortalität
- Kardiale Mortalität
- klinische kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, Akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall)
- klinische Progredienz des kardialen Staging
- Verhaltensänderung patientenseitig (Adherence, Raucher-, Aktivitäts-, Gewichtsstatus)
- patientenbezogene Versorgung
- patientenbezogene Depressivität
- patientenbezogene Lebensqualität
- patientenbezogener funktioneller Status
- Adherence der Ärzte zu den Vorgaben des RSAV
- Akzeptanz und Umsetzbarkeit des DMP in der Hausarztpraxis
- gesundheitsökonomische Kenngrößen

15 Untersuchungsplan

15.1 Studiendesign

Als Studiendesign wird eine stratifizierte, prospektive, cluster-randomisierte Interventionsstudie (RCT) als Hauptstudie für 18 Monate vorgeschlagen. Als Cluster werden hausärztliche Arztpraxen in Interventionspraxis und Kontrollpraxis 1:1 randomisiert. Als Beobachtungseinheiten dienen die Patienten der eingeschlossenen Studienpraxen. Patienten zwischen 18 und 85 Jahren mit KHK werden entsprechend der Einschlusskriterien für das DMP KHK nach einer informierten Einverständniserklärung für die Studie rekrutiert.

Zunächst werden hausärztlich tätige Ärztinnen und Ärzte in Hessen über einen Zeitraum von 16 Wochen rekrutiert und schriftlich zu ihrem Praxisprofil bzw. zu charakteristischen Faktoren befragt.

Die Studienärzte erstellen eine prospektive Rekrutierungsliste aller potentiellen Studienpatienten (mindestens 35 Patienten) und senden diese an das Studienkoordinationszentrum. Die Liste wird bei einer Vertrauensstelle der zuständigen Landesärztekammern hinterlegt. Anschließend werden die Praxen nach den Faktoren Praxisgröße und regionale Verteilung in Intervention und Kontrolle randomisiert.

Alle Studienärzte erhalten zur Standardbehandlung die leitlinienbasierte Dokumentation des RSAV für die KHK. Alle Praxisteams werden zur Dokumentation geschult. Darüber hinaus erhält die Kontrollgruppe keine weiteren Studieninterventionen.

Die Praxisteams der Interventionsgruppe erhalten eine gezielte Vorbereitung auf die lokal adaptierte Anwendung der DMP in ihrer Praxis durch Schulung und Qualitätszirkelarbeit, Unterstützung bei der strukturierten und personalisierten Risikoberatung der Patienten und individuelle Feedbackberichte.

Es werden 107 hausärztliche Praxen in Hessen und Sachsen-Anhalt randomisiert und 2140 Patienten (pro Praxis 20) für die Studie rekrutiert.

Patienten der Rekrutierungsliste, die alle Einschlusskriterien erfüllen, werden anschließend innerhalb von 16 Wochen konsekutiv durch den Hausarzt für die Studien eingeladen, aufgeklärt und anschließend rekrutiert. Sie sind entsprechend der praxisbasierten Cluster-Randomisierung jeweils der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Patienten der Interventionsgruppe erhalten das hausarztpraxisbasierte DMP.

Alle Studienärzte führen eine Studiendokumentation. Sie besteht aus: DMP-Dokumentationsbogen (Durchschlag aller Erhebungszeitpunkte der RSAV), CRF mit den Fragebögen u.a. zu klinischen Zielgrößen, Adherence, therapeutischen Maßnahmen, unerwarteten Nebenwirkungen bzw. Änderungen im Allgemeinzustand (zu den Erhebungszeitpunkten T0 = Tag 0, T1 = Monat 6, T2 = Monat 12, T3 = Monat 18).

Alle Daten werden schriftlich direkt an die zentrale Studiauswertungsstelle gesandt. Nach einer doppelten Eingabe und Plausibilitätscheck sowie einem internen Monitoring und externen Audit wird die Datenbank geschlossen. Eine zunächst deskriptive primäre Auswertung erfolgt nach dem „Intention to treat“-Ansatz anhand der Kenngrößen der EbM (ARR, RRR, NNT und NNH) sowohl auf Individualebene als auch als clusterbezogene 3-Monatskohorten. Multivariate Analysen erfolgen. Im Rahmen einer Sekundäranalyse werden u.a. Faktoren für das absolute kardiovaskuläre Risiko (Proxy) ausgewertet.

15.2 Studienintervention

Die multifacettierte Intervention umfasst Elemente, die sich – wie in Kapitel 1.2 dargestellt – in zahlreichen Studien als ausschlaggebend für den Effekt eines strukturierten Behandlungsprogramms erwiesen haben. Die stark strukturierte Intervention soll sich praktikabel in den Hausarztpraxisalltag einfügen:

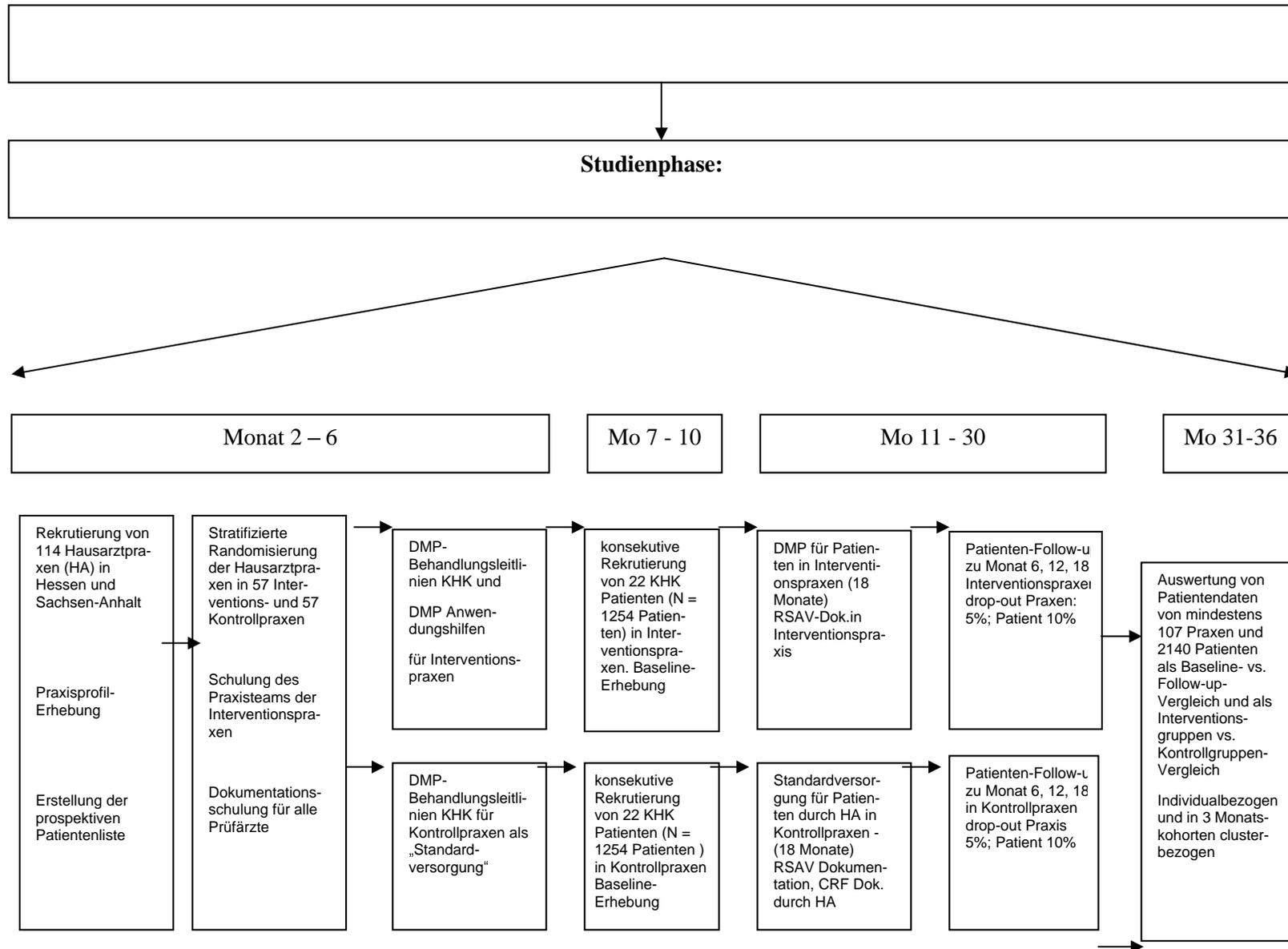
Implementationshilfen für die Praxen:

- Vorbereitungsphase der Praxen, Ermittlung der für die Studiendurchführung in der Praxis kritischen Punkte und Parameter. Vorort-Besuche eines Arztes, Studienmonitoring zur lokalen Adaptierung der DMP-Anwendungen in der Praxis.
- Einführung in DMP-Instrumente für die Praxen, um das geforderte Termin- und Patientenmanagement einzuhalten (Recall, Reminder, Praxismanagement, Adherence-Hilfen, Tools zur klinischen Entscheidungshilfe, Case Management-Tools, angepasste Patienteninformationen). Die Praxis setzt mindestens zwei dieser Instrumente ein.
- Strukturierte, durch qualifizierte Fachkräfte erstellte individuelle Pharmako-Feedback-Berichte an Praxisärzte.
- Durch qualifizierte Fachkräfte geleitete Qualitätszirkelarbeit für die Praxisärzte.

DMP-Intervention für die Patienten:

- strukturierte, personalisierte ärztliche Risikoberatung. Tools zur Stratifizierung und Beratungshilfen sowie „Procam-Score“ oder des „Score Projektes“
- Individuelle Therapieplanung
- Leitliniengeführte Behandlung der Zielerkrankung (Diagnose, Therapie, Kooperation)
- Patientenschulung (Aktivitäts-, Diät- und Raucherberatung)

15.3 Studiendesign Schema



15.4 Diskussion des Studiendesigns

Eine angemessene Einschätzung der Effektivität von medizinischen Interventionen kann nach den Prinzipien von Evidence based Medicine (EbM) wissenschaftlich gut begründet werden.³⁹ Hierbei gelten kontrollierte Therapiestudien als besonders hochwertig, weil nur sie einen Ursache-Wirkungs-Mechanismus der Behandlung klar belegen können. Die zufällige Zuordnung der Patienten in die jeweilige Gruppe (Randomisierung) verhindert, daß einzelne Patienteneigenschaften in einer Gruppe besonders häufig vertreten sind (Selektionsbias). Eine mögliche Selektion der Patienten durch Hausärzte wird durch die Erstellung einer prospektiven Patientenliste vor Randomisation weitgehend kontrolliert. Die Clusterrandomisierung auf Praxisebene schützt die Ergebnisse in der Kontrollgruppe vor einem Studieneffekt (Kontamination). Die Studie erfüllt die methodischen CONSORT-Kriterien für cluster-randomisierte Studien.^{40, 41}

Zur Evaluation von komplexen Interventionen im Gesundheitswesen kann ein methodisches Vorgehen von Campbell herangezogen werden. In diesem Evaluationsprozeß werden von wissenschaftlichen prä-klinischen Theorien und Modellbildungen ausgehend experimentelle Studien (Phase II-Studie) zur Prüfung der Wirksamkeit und unerwarteten Effekte durchgeführt. Eine randomisierte kontrollierte Studie (Phase III-Studie) kann den Wirkungsmechanismus und seine Effekte eindeutig belegen. Die Langzeiteffekte werden durch Langzeitbeobachtungen belegt (Phase IV-Studie). Wir schlagen eine Phase III-Studie vor, da die aktuelle Implementierung der DMPs nicht ausreichend Zeit lassen für die Durchführung der entsprechenden Vorphasen.

15.5 Gesundheitsökonomische Analyse

Die Einführung eines hausarztbasierten Disease-Managements zur Behandlung von Patienten mit KHK soll entsprechend der Anforderungen der RSAV bzw. des BVA von einer gesundheitsökonomischen Bewertung begleitet werden. Aus Sicht der Krankenkassen sind die Kosten- und Nutzenkomponenten interessant, für sie die finanzielle Verantwortung tragen. Entscheidungsrelevant sind – insbesondere vor dem Hintergrund der Beitragssatzstabilität – Kostenveränderungen, die das Kassenbudget tangieren. Ziel des gesundheitsökonomischen Studienteils ist es, die Kosten-Effektivität zu bestimmen im Vergleich mit Standardversorgung. Im einzelnen werden:

- die Kosten des DMP bestimmt
- die Auswirkungen des DMP auf die sonstigen – direkten und indirekten – Kosten in einem 18-Monatszeitraum aus Krankenkassenperspektive und Versorgungsperspektive untersucht
- die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten in einem 18-Monats-Zeitraum abgeleitet
- eventuelle Kosteneinsparpotentiale durch das DMP (gegenüber der Standardversorgung) aus Krankenkassenperspektive untersucht
- die Auswirkungen in Kosten-Effektivitäts-Analysen bestimmt

Die gesundheitsökonomische Evaluation des DMP erfolgt in einer eingeschränkten Kosten-Effektivitäts-Analyse. In dieser international anerkannten „health care perspective“ werden alle klinischen und gesundheitsbezogenen Gewinne (Benefits) aus der Perspektive der Gesellschaft bewertet. Dies entspricht dem Vorgehen nationaler und internationaler Leitlinien^{42, 43}. Hier sind alle Kosten der Nutzung des Gesundheitssystems den gesundheitlichen Effekten (Gewinnen) gegenübergestellt. Die spezielle Krankenkassenperspektive wird berücksichtigt, indem die Kosten, die für die Patienten entstehen (z.B. selbstbezahlte Fahrt- und Medikationskosten), erfasst werden. Die Kosten für

Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld sind nicht in dieser Perspektive enthalten. Sie werden deshalb zusätzlich erhoben, da sie vom BVA empfohlen werden.

In der Auswertung wird untersucht, ob durch das DMP statistisch signifikante und ökonomisch relevante Kosteneinsparungen realisiert werden im Vergleich mit der Standardversorgung, indem auf die Differenz von (1) Kosten der Kontrollgruppenpatienten im 18-Monatszeitraum minus (2) Kosten der Interventionsgruppenpatienten (inklusive Kosten des DMP) im 18-Monatszeitraum abgestellt wird (inkrementale Kosten). In einer Inkremental-Kosten-Effektivitäts-Ratio werden die DMP-Kosten der erwarteten Reduktion der absoluten Anzahl schwerer kardialer Ereignisse in 10 Jahren gegenübergestellt. Die verbesserte Arzt- und Patientenadherence mit den Leitlinienempfehlungen wird den Behandlungskosten in einer ökonomischen Evaluation gegenübergestellt.^{44, 45} Dabei wird das absolute 10 Jahres-Risiko als eine Surrogatzielgröße am Ende der Studie für jeden Patienten berechnet. Die Kosten werden entsprechend der nationalen Instrumente in Euro-Preisen aufgeführt (Einheitlicher Bewertungsmaßstab). Eine Sensitivitäts-Analyse wird den Einfluss von Faktoren wie Patientenzahl im DMP pro Praxis oder Zeitaufwand des Personals untersuchen.

Die Kosten-Kategorien sind Kosten des DMP (insbesondere Arbeitszeit) und durch die Intervention induzierte oder vermiedene Nutzungen im Gesundheitswesen. Die Programmkosten werden durch Trainingskosten für das Praxispersonal und seine pauschalen Overheadkosten abgebildet. Die im Untersuchungszeitraum entstandenen Gesamtkosten für die Patienten der Interventionsgruppe werden auf die einzelnen Patienten berechnet. Die Kosten für die Nutzung des Gesundheitswesens werden mittels exemplarischen Zeitdokumentationen der Leistungserbringer und Anzahl und Art der Interventionen abgebildet. Kosten für die Medikamente werden über die bei den Krankenkassen abgerechneten Rezepte erhoben und in Abhängigkeit zum klinischen Status beschrieben. Exemplarische Patiententagebücher stellen die patientenseitige weitere gesundheitliche Nutzung für einen definierten Zeitraum von 1 Monat

dar (Krankenhausaufenthalte, andere Arztkontakte). Diese ergänzen die bei den Kassen abgerechneten Kosten. Diese Kosten werden für den Gesamtuntersuchungszeitraum interpoliert.

Darüber hinaus ist eine Kosten-Nutzwert-Analyse möglich, die die inkrementalen Kosten und die inkrementalen QALYs (Differenz der QALYs von Kontrollgruppen- und Interventionsgruppenpatienten) – basierend auf der Lebensqualitätsmessung mittels EQ-5D – gegenübergestellt. Deutsche Referenzdaten dienen zur Berechnung der auf dem EQ-5D gefundenen Nutzwerte

Die statistische Hypothesentestung basiert auf parametrischen und nicht-parametrischen Tests. Kostenparameter weisen häufig eine linkssteile Verteilung auf. Dementsprechend werden – ergänzend zu parametrischen Testverfahren (die eine Normalverteilung der Stichproben unterstellen) – nicht-parametrische Testverfahren bei der Analyse der Kostenparameter eingesetzt. Nicht-parametrische Testverfahren (Wilcoxon-Test und U-Mann-Whitney-Test) sind unabhängig von Annahmen über die Stichprobenverteilung – sie vergleichen aber nicht die Mittelwerte, sondern die Mediane der Stichproben. Demgegenüber stellen parametrische Tests (t-Test) auf die Stichprobenmittelwerte ab, was der Intention gesundheitsökonomischer Analysen entspricht, Kosteneinsparpotentiale von Gesundheitstechnologien (basierend auf einem Vergleich der durchschnittlichen Kosten in Interventions- und Kontrollgruppe) zu untersuchen. Um mögliche patientenseitige Confounder (z.B. Alter, Geschlecht, Sozialstatus) zu kontrollieren, werden ergänzend multivariate Auswertungsverfahren (z.B. Regressionsanalysen) eingesetzt.

Zur Berechnung der Konfidenzintervalle des Inkrementalen-Kosten-Effektivitäts-Ratio wird weitere Expertise hinzugezogen.

Im Rahmen einer Markov-Modellierung können in einer weiterführenden Analyse die Kosten-Effektivitäts-Analysen auf Zeiträume wie 5, 10 oder 20 Jahre hin berechnet werden.

15.6 Studienpopulation

15.6.1 Studienpraxen

Mindestens 107 hausärztliche Praxen sind in den Studienregionen (Hessen, ggf. Baden Württemberg und Sachsen-Anhalt) für die Studie zu rekrutieren, damit eine statistisch signifikante Aussage zu den Effekten der Intervention möglich ist. Eine maximale „drop out rate“ von ca. 5% für die Praxen über ein Jahr ist aufgrund der Ergebnisse in anderen hausärztlichen Studien als realistisch anzunehmen. Damit werden insgesamt 112 Praxen für die Studie rekrutiert. Deren regionale Verteilung ist:

- 56 Praxen in Süd-Hessen, davon je 28 Praxen in urbaner Umgebung und 28 in ländlicher Umgebung
- 56 Praxen in Sachsen-Anhalt, davon je 28 Praxen in urbaner Umgebung und 28 in ländlicher Umgebung

15.6.2 Ein- und Ausschlusskriterien Studienpraxen

15.6.2.1 Einschlusskriterien für Praxen

- Facharzt / Fachärztin für Allgemeinmedizin oder Praktischer Arzt / Ärztin oder Facharzt / Fachärztin für Innere Medizin mit hausärztlicher Versorgung oder Arzt / Ärztin ohne Gebietsbezeichnung
- Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung
- Bereitschaft zur Teilnahme am DMP KHK
- Zustimmung des Prüfarztes / der Prüfarztin zu den vertraglichen Verpflichtungen im Rahmen der Studie

15.6.2.2 Ausschlusskriterium für Praxen

- Schwerpunktpraxis für unkonventionelle medizinische Heilverfahren und andere Schwerpunkte (z.B. HIV, Psychotherapie)

15.6.2.3 Rekrutierbare Hausarztpraxen

- Von 2394 Hausärzten in Hessen⁴⁶ haben sich 538 hausärztliche Praxen an einer Qualitätszirkelarbeit beteiligt, von 1250 Praxen in Sachsen-Anhalt wirkten 750 Praxen⁴⁷ mit.
- In einer hausärztlichen Studie zur Versorgungssituation kann das Institut für Allgemeinmedizin Kiel bis zu 50% der angesprochenen Hausarztpraxen rekrutieren. Es wird für diese Studien eine konservative Erwartung von 25% angenommen.

15.6.3 Patienten

Es werden 2140 Patienten mit den RSAV-Einschlusskriterien für das DMP KHK aus den 107 Studienpraxen (je Praxis 20 Patienten) für eine statistisch signifikante Aussage zu den Effekten notwendig. Für die Evaluation wird eine „drop out“-Rate von 5% für die Praxen und 10% für die Patienten angenommen, wie sie sich in anderen hausärztlichen Studien wiederholt gezeigt hat. Insgesamt werden 2464 Patienten aus 112 Praxen für die Studie rekrutiert.

15.6.4 Ein- und Ausschlusskriterien Patienten

15.6.4.1 Einschlusskriterien für Patienten:

Schriftliche Bestätigung der Diagnose durch den Studienarzt bei Vorliegen

- eines akuten Koronarsyndroms oder
- einer 90%-igen Wahrscheinlichkeit einer KHK oder Nachweis durch Koronarangiographie (diagnostiziert nach den RSAV-Kriterien, z.B. Algorithmus Abb. 2.2.2⁴⁸).

Fähigkeit zur freien, informierten Studienteilnahme, die schriftlich bestätigt wird

15.6.4.2 Ausschlußkriterien für Patienten

Patienten, die nicht selbständig Fragebögen beantworten können

15.6.4.3 Rekrutierbare Patienten

- Tägliche geschätzte Gesamtpatientenzahl je Praxis und Tag: 50 – 70
- Anzahl der Patienten mit KHK je Praxis: 8,4% Patienten pro Quartal ⁴⁹

Prospektive konsekutive Rekrutierung aller geeigneten Patienten nach Rekrutierungsliste

15.6.5 Patientenmerkmale

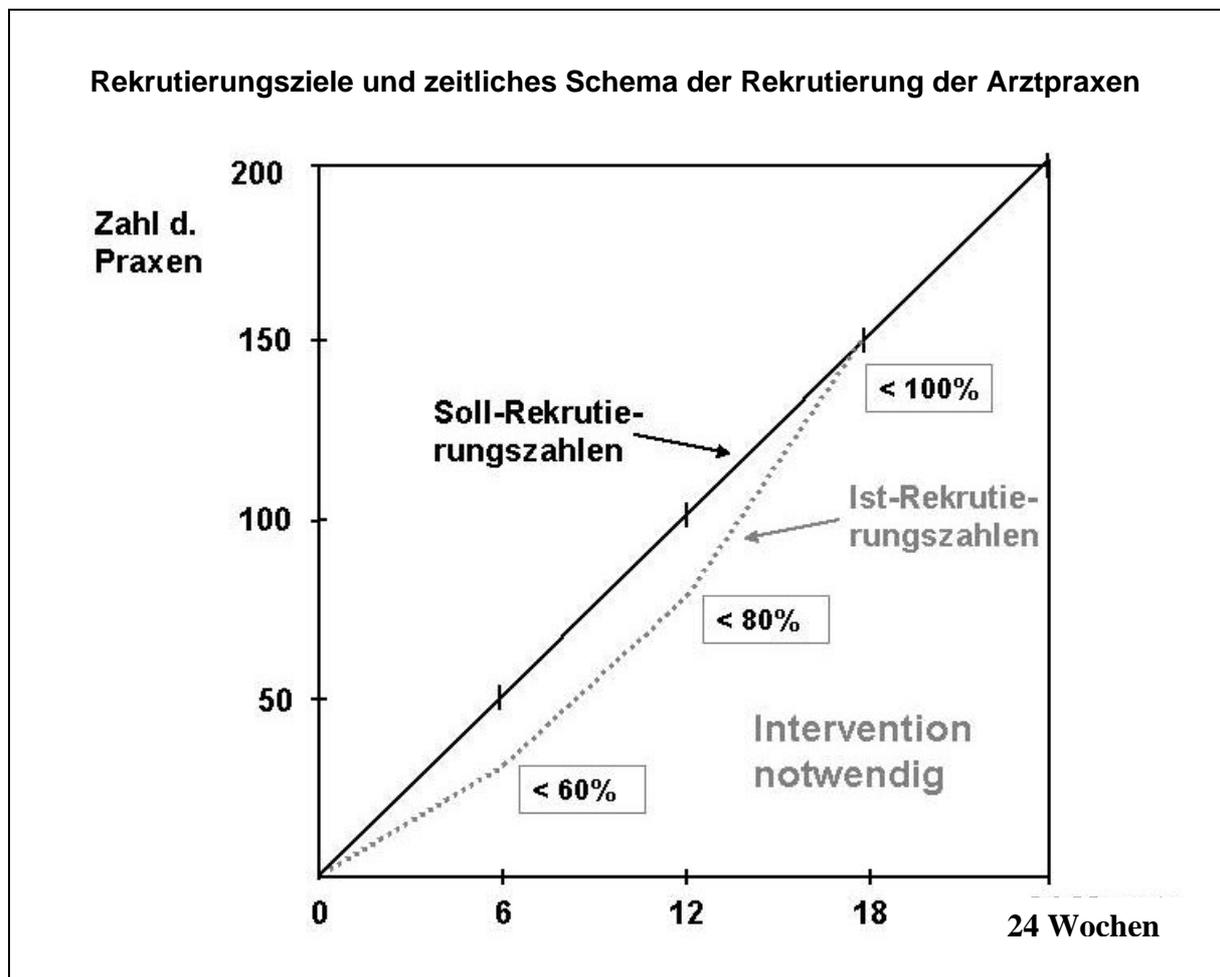
- Soziodemographischer Datensatz; Geschlecht; Alter; Familienstand, Einkommen, Haushaltsgröße /-mitglieder, Bildungsstand, Ausbildungsabschluss, Erwerbsstatus⁵⁰.
- Multimorbidität, (CIRS⁵¹ – G, dt. Nosper, in Druck) Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung, Dauer der Erkrankung vor Einschreibung.

15.7 Risikoabschätzung

Die Rekrutierungsphase für Praxen erstreckt sich voraussichtlich über 4 Monate. Sie kann im Bedarfsfall durch die Studienleitung um weitere 4 Monate verlängert werden. Die Rekrutierungsphase für Patienten erstreckt sich voraussichtlich über 4 Monate und kann ebenfalls durch die Studienleitung um weitere 4 Monate verlängert werden. Jeder Patient wird für mindestens 18 Monate innerhalb der Studie beobachtet.

Die Risiken bei der Rekrutierung der Praxen und Patienten werden durch folgende Maßnahmen gering gehalten: Um die Machbarkeit und die aktuelle Rekrutierungszahl von Arztpraxen kontinuierlich überprüfen zu können, wird die jeweils aktuelle Rekrutierung in Abhängigkeit von der Rekrutierungsdauer dargestellt. Zudem wird parallel dazu die Relation von potentiellen Praxen und rekrutierten Praxen errechnet. Dies erlaubt zusätzlich während der Rekrutierungsphase eine Abschätzung der noch rekrutierbaren Praxen.

Für die Studie müssen 125 von 4644 Praxen für Allgemeinmedizin in Hessen und Sachsen-Anhalt rekrutiert werden. Dies entspricht ca. 3% der Praxen. Sinkt die Quote der rekrutierten Praxen unter 5% der kontaktierten Praxen, bzw. sollte die Praxisrekrutierung nach 6 Wochen unter 60%, nach 12 Wochen unter 80% und nach 16 Wochen unter 100% des Sollwertes liegen, wird eine Ursachenanalyse vorgenommen mit dem Ziel, diese Quote zu erhöhen. Nach einer Abschätzung der im verbleibenden Zeitraum noch zu rekrutierenden Praxen werden Intensivierungsschritte der Rekrutierung vorgenommen: Erneute Erinnerungseinladungen erfolgen zunächst schriftlich, dann ggf. telefonisch.



Die erfolgreiche Patientenrekrutierung aus den Praxen wird durch regelmäßige Reports des Studiendatenzentrums an die Studienkoordination alle 2 Wochen aktuell beobachtet. Liegt eine 20%-ige Unterschreitung der Patientenrekrutierung nach 6 und 12 Wochen vor, werden aktivierende Maßnahmen ergriffen. Dazu werden die Prüffärzte zunächst telefonisch informiert. Sollte in Woche 16 eine 20%-ige Unterschreitung vorliegen, kann die pseudonymisierte Patientenliste durch den Studienleiter gesichtet werden. Der betreffende Hausarzt wird in diesem Fall persönlich zur Rekrutierungssituation befragt.

15.8 Studienabbruch

Die Patienten dürfen die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Widerruf des Einverständnisses abbrechen. Wenn der Patient zu den geplanten Behandlungsterminen während der Studie nicht erschienen ist, muss der Prüfer die Gründe und Umstände möglichst vollständig und genau feststellen. Wird bei einem Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen, sollen die für den letzten Besuch vorgesehenen Untersuchungen – soweit möglich – durchgeführt werden. In jedem Fall muss der Bogen „Abschlusserhebung / T3“ ausgefüllt werden. Jeder Studienabbruch wird durch das betreuende Zentrum mit Datum sowie nach Möglichkeit unter Angabe der Umstände und Gründe dokumentiert. Eine Nachbefragung zu den Gründen des Abbruches durch Studienmitarbeiter folgt innerhalb von 4 Wochen.

15.8.1 Abbruch der Studie für einzelne Patienten

Abbruch durch den Patienten

Patienten können jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen. Der Patient wird in einem solchen Fall schriftlich gebeten, den Abbruchgrund zu nennen, jedoch darauf hingewiesen, dass er dies nicht tun muss. Es ist außerdem festzuhalten, ob der Patient auf der Löschung der von ihm erhobenen Daten in der Studiendokumentation besteht. Die Information, dass, wann und wofür ein Patient randomisiert wurde, und dass und wann er seine Einwilligung zurückgezogen hat, muss in der Dokumentation erhalten bleiben.

Nachträgliche Feststellung von Ausschlusskriterien

Ein Patient wird aus der Studie genommen, wenn nachträglich festgestellt wird, dass er zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits ein Ausschlusskriterium erfüllte. Die Studienzentrale wird hierüber so schnell wie möglich informiert.

Bis zur Bestätigung der Streichung wird die Dokumentation des Patienten weitergeführt.

Abbruch für einen Patienten durch den Prüfarzt

Der Prüfarzt kann einen Studienabbruch für einen Patienten veranlassen:

- wegen Kontaktverlust / Loss to follow-up
- Patientenzustand lässt keine Fortführung der Intervention zu

Der Abbruch muss vom verantwortlichen Studienleiter bestätigt werden. Wenn der Patient nicht seine Einwilligung zurückzieht, soll er nach Möglichkeit weiter verfolgt werden. Dazu werden die betroffenen Patienten vom Studienmitarbeiter innerhalb von 1 Monat nach Studienabbruch kontaktiert und hinsichtlich etwaiger negativer Studieneffekte untersucht.

Abbruch der Studie für einen Patienten durch den Studienleiter

Der Studienleiter kann einen Patienten aus der Studie herausnehmen, wenn er es z.B. für den Patientenschutz notwendig hält.

15.8.2 Abbruch der Studie für einzelne Prüfarztpraxen

Ein Studienabbruch durch eine Prüfpraxis ist möglich bei:

- Unüberwindbaren Problemen der Praxisorganisation
- Bei Rücknahme des Arzteinverständnisses

Der Abbruch muss vom verantwortlichen Studienleiter bestätigt werden. Bei Abbruch müssen die Gründe/Umstände und der letzte Status dokumentiert werden.

15.8.3 Abbruch der gesamten Studie bzw. einzelner Studienarme

Das Steeringkomitee der Studie kann die Studie bei einem begründeten Verdacht auf eine unverantwortbare Patientengefährdung abbrechen. In diesem Fall soll für alle Studienpatienten der Abschlussbogen innerhalb von 4 Wochen erhoben werden.

15.9 Studienunterbrechung

Eine Studienunterbrechung ist für den Patienten möglich, wenn eine zeitlich limitierte Zweiterkrankung auftritt. Für eine Praxis kann eine Studienunterbrechung möglich werden, wenn zeitlich limitierte Probleme in den Praxis- bzw. Studienabläufen entstehen (z.B. Erkrankung des Prüfarztes).

Eine Unterbrechung bedarf der Einwilligung durch den Studienleiter. Für alle Studienpraxen und Patienten wird dokumentiert, ob sie die Studie unterbrochen haben.

15.10 Prüftherapie

15.10.1 Praxisbezogene Intervention

Nach Rekrutierung nehmen alle Praxisteams (Intervention und Kontrolle) und alle Studienärzte an einer systematischen Schulung (1 Tag) zur standardisierten Befunderhebung (u.a. Anamnese für DMP- und CRF-Dokumentation, standardisierte RR – Messung) und Dokumentation (Erst und Folgedokumentation) teil. Neben der Verbesserung der Daten und Dokumentationssicherheit wird eine Reduktion der Inter-Cluster-Varianz erwartet, die mit der Power-Erhöhung einherginge.

Darüber hinaus erhalten die Interventionspraxen eine Initialschulung mit den folgenden Inhalten:

- Vorbereitungsphase der Praxen, Ermittlung der für die Studiendurchführung in der Praxis kritischen Punkte und Parameter. Vor-Ort-Besuche eines Arztes und eines Studienmonitors zur lokalen Adaptierung der DMP-Anwendungen in der Praxis.
- Gezielte Vorbereitung der Praxen auf die Teilnahme am DMP durch Schulung bzw. Qualitätszirkelarbeit mit obligater Anwendung in der Praxis von mindestens zwei der aufgeführten Elemente in:
 - Praxismanagement für Termin- und Patientenmanagement
 - Case Management (Recall oder Reminder)
 - Informationsrecherche
 - Tools zur klinischen Entscheidungshilfe
 - Personalisierte Patienten-Risikoberatung z.B. „Procam-Score“ „Score Projekt“ und angemessene Patienteninformationen
 - Erstellung individueller Therapieschemata
 - Patientenberatung zu (Adherence, Ernährung, Rauchen, körperliche Aktivität)

- Obligate Qualitätszirkelarbeit auf der Grundlage individueller pharmakologischer Feedback-Berichte an die Praxen.
- Einführung in die DMP-Vorgaben / Leitlinien zur Diagnostik, Kooperation und Behandlung der KHK und des akuten Koronarsyndroms.

15.10.2 Patientenbezogene Intervention

Die Patienten der Interventionspraxis erhalten ein hausarztbasiertes Disease-Management mit den folgenden Elementen:

- Individuelle Risikoeinschätzung
- Individuelle Therapieplanung
- Diagnostik entsprechend der DMP-Vorgaben
- Pharmakotherapie entsprechend DMP-Vorgaben
- Interventionelle Therapie entsprechend der DMP-Vorgaben
- Individuelle Aktivitätsstatureinschätzung
- Ernährungsberatung
- Raucherberatung
- Patientenschulung
- Psychosoziale Betreuung
- Strukturierte Kooperation mit weiteren Versorgungsstufen
- Psychosoziale Betreuung durch das hausärztliche Praxisteam

15.11 Kontrolle

Die Ärzte der Kontrollgruppe erhalten die auf evidenzbasierten Therapieprinzipien basierende RSAV-Dokumentation. Die Patienten der Kontrollgruppe werden durch ihre Hausärzte nach den entsprechenden pharmakologischen Vorgaben behandelt. Sie beinhaltet keine strukturierenden Elemente im Sinne des Disease-Managements. Die Praxisteam werden zur standardisierten Befunderhebung und RSAV-Dokumentation geschult.

15.12 Begleitbehandlungen

Kontrollpraxen dürfen kein Disease-Management für Patienten mit KHK anbieten. Patienten dürfen an keiner zusätzlichen Disease-Management-Versorgung für KHK durch Dritte teilnehmen. Eine zusätzliche Mitbehandlung der Patienten, z.B. durch Fachspezialisten oder Kardiologen, ist ausdrücklich möglich.

15.13 Therapiezuordnung

15.13.1 Verblindung

Das Studienzentrum führt die zentral computerisierte Praxisrandomisierung durch. Eine Verblindung der Intervention kann nicht durchgeführt werden, da der Interventionstypus auf eine aktivierte Praxis und ihre Patienten zielt. Dies erfordert eine für alle transparent durchgeführte Intervention.

Die Auswertung der Studienergebnisse wird zunächst pseudonymisiert durchgeführt, so dass den auswertenden Studienmitarbeitern die Zuordnung der Praxen bis Vorliegen der Studienhauptergebnisse nicht bekannt ist. Diese kann in begründeten Fällen, u.a. der Patientensicherheit, für autorisierte Personen aufgehoben werden. Im zweiten Auswertungsschritt erfolgt die offene praxisbezogene Auswertung, um die Analyse der nachhaltigen Implementierung bzw. Fortentwicklung der Intervention zu ermöglichen.

15.13.2 Rekrutierung der Praxen

Ärztliche Praxen, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden vom Studienzentrum schriftlich über die Studie informiert. Dazu werden ihnen eine Zusammenfassung des Studienprotokolls, ein Dokumentationssatz sowie die Patientenaufklärungsbogen zugesandt. Bei Verzögerungen in der Rekrutierung werden die im Kapitel zur Risikoabschätzung angeführten Maßnahmen durchgeführt.

15.13.3 Randomisierung der Praxen

Es wird eine zentrale, nach Patientenzahl und regionaler Lage stratifizierte 1:1-Randomisierung der Studienpraxen durch das Studienzentrum durchgeführt. Dazu wird eine computergenerierte Randomisationsliste von einer studienunabhängigen Institution erstellt. Die Randomisationsliste wird den rekrutierten Studienpraxen sowie den Studienmonitoren erst nach Abschluss der Randomisation bekannt gemacht.

15.13.4 Rekrutierung der Patienten

Alle Studienärzte erstellen nach Aufnahme in die Studie eine Patientenliste mit Namen und Geburtsdatum, die fest verschlossen in Kopie an die Vertrauensstelle der zuständigen Landesärztekammer gesandt und dort sicher hinterlegt wird. Nach der Praxisrandomisation werden die Patienten mit vollständigen Einschlusskriterien vom Hausarzt über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen (T-1). Dies geschieht im konsekutiven Verfahren. Die Patienten bestätigen schriftlich ihre Bereitschaft (T-0) zur Teilnahme an der Studie. Sollten Verzögerungen bei der Rekrutierung von Patienten auftreten, werden die im Kapitel Risikoabschätzung dargelegten Schritte zur Verbesserung der Patientenrekrutierung ergriffen.

15.13.5 Patientenkodierung

Patienten, die nach einer informierten Einverständniserklärung an der Studie teilnehmen, erhalten eine eindeutige Identifikationsnummer. Diese Nummer wird zentral vom Studienzentrum vergeben und besteht aus 2 Teilen:

- Dreistelliger Praxiscode
- Zweistellige, durchlaufende Patientenidentifikation

Der Patient mit der Beispielnummer 004 09 ist der neunte konsekutiv rekrutierte Patient aus der vierten Studienpraxis.

15.14 Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten

15.14.1 Erhebungsplan

Vor Eintritt in die Studie wird ein Screening mit wiederholter Prüfung der Einschlusskriterien durchgeführt. Es muss eine informierte Einverständniserklärung der Patienten vorliegen. Die Studienärzte erheben Patientendaten nach dem folgenden Untersuchungsplan. Alle Termine werden dem Patienten zu Beginn der Studie mitgeteilt. Sollten vorgesehene Termine nicht eingehalten werden können, sind die Untersucher bemüht, möglichst zeitnahe Ersatztermine einzurichten. Sollte ein Termin vollständig ausfallen, wird die Erhebung nach Plan fortgeführt. Bei Patienten, die die Studie vorzeitig beenden, werden als Abschlusserhebung die Daten der Woche 72 erhoben.

15.14.1.1 Flussdiagramm zum Studienablauf

Termin	1	2	3	4	5
Woche	-1	0	24	52	72
Screening	•	•			
Ein- Ausschlusskriterien	•	•			
Demographische Daten		•			
Einverständnis-Erklärung		•			
Anamnese		•	•	•	•
Körperliche Untersuchung		•	•	•	•
QoL (self-report)		•	•	•	•
Adherence des Arztes (Fremd-report)		•	•	•	•
Adherence des Patienten (self-report)		•	•	•	•
Klinisch-kardiologische Zielgrößen		•	•	•	•
Gesundheitsökonomische Kenngrößen		•			•
gesundheitliches Verhalten (self-report)		•	•	•	•
Studienende-Assessment					•

15.14.1.2 Zeitplan

1 Mo Definition	6 Mo Vorbereitung	18 Mo Studie	3 Mo Auswertung	ggf. 6 Mo Analyse und Be- richt	
Studienmonate					
0	1	7	27	31	36
Kalendermonate					
6/2004	7/2004	12/2004	8/2006	01/2007	ggf. 6/2007

15.14.1.3 Studienablauf und -organisation

Definitionsphase	Vorphase	Hauptphase	Auswertungs- phase	ggf. Berichtsphase
Ausarbeitung des Studienprotokolls, der CRFs, der AE-Forms, Erhebungsinstrumente	Beginn Rekrutierung der Studienpraxen	Beginn Rekrutierung der Patienten	Überprüfung aller Daten und Schließen der Studiendatenbank	Report für AE-Committee, Steering-Committee und Ethikkommission
Etablierung der notwendigen Committees für die Studie	Einführung der Ärzte in Leitlinie zu KHK	Follow-up Untersuchungen	Auswertung der primären Endpunkte	Information der Hausärzte und Patienten
Erstellung der Studien-Datenbanken	Dokumentation Schulungen	Datenmonitoring	Auswertung der sekundären Endpunkte	Ausführliche wissenschaftliche Auswertung
Erstellung der Patientenaufklärung	Patientenliste mit KHK Patienten	Praxisaudits		
Einreichung der Studie bei der Ethikkommission	Randomisation der Praxen in Intervention und Kontrolle	Letztes Follow-up des zuletzt rekrutierten Patienten		Einreichung in einem internationalen wissenschaftlichen Journal
Adaptation LL-KHK, Module		Externe Qualitätskontrolle (Audit)		Abschlußtreffen der Prüfer
		Prüfertreffen		

15.14.2 Beobachtungseinheiten

Die Studie nutzt zum Wirksamkeitsnachweis in Woche 72 folgende Zielgrößen:

Primäre Zielgröße

Nichterfüllung der Therapieziel innerhalb des DMP KHK
<p>Kombinierter Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kardio-vasculäre Events (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) (DMP Dokumentation, Validierung über Arzt- u. Patientenbefragung und Krankenhausunterlagen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, bei denen keiner der vorgenannten Endpunkte eintritt, zum Zeitpunkt der letzten Evaluationsuntersuchung das Nichterreichen der Therapieziele im Rahmen des DMP KHK: <ul style="list-style-type: none"> o Nichtvorliegen der indizierten Therapie zur Thrombozytenaggregationshemmung (DMP Dokumentation) <i>oder</i> o Nichtvorliegen der indizierten Statintherapie (DMP Dokumentation) <i>oder</i> o Überschreitung der Blutdruckgrenzwerte (Fremdmessung durch Praxisteam im Sitzen 138 mmHg systol. / 88 mmHg diastol.

Sekundäre Zielgrößen

Zielgröße	Zeitpunkt/Datenquelle	Instrument
Klinische Zielgrößen	(zu T1, T2, T3)	
Gesamtmortalität	(DMP / CRF Dokumentation, ggf. Validierung über Arztbefragung, Krankenhausunterlagen)	
Kardiale Mortalität	Idem	
Myokardinfarkt	Idem	
Akutes Koronar Syndrom	Idem	
Schlaganfall	Idem	

Angina Pectoris-Beschwerden	Idem	CCS Klassifikation
Kardio-vaskuläres Risiko (Proxy)	idem	(Procam, SCORE, ggf. in Entwicklung)
Klinisch-kardiales Staging	(zu T1,T2, T3)	
Herzinsuffizienz	(DMP / CRF Dokumentation, Validierung über Arzt- u. Pa- tientenbefragung und Kran- kenhausunterlagen)	NYHA-Klassifikation
Hypertonie	idem	RR systol.
Patienten mit Myokardinfarkt in Anamnese	Idem	LV-Ejektionsfraktion als Maß für Schweregrad
Diabetes mellitus	idem	BZ, HbA1c
Gesundheitliches Patien- tenverhalten	(zu T1,T2 T3)	
Patientenadherence	CRF Dokumentation	(in Entwicklung)
Aktivitätsstatus	idem	(IPAQ dt. Rütten 2004 dt.)
Body Maß Index	idem	Gewicht
Weitere patientenseitige Outcomes	(zu T1,T2, T3)	
Patientenevaluation der Ver- sorgung	CRF Dokumentation	EUROPEP dt.
Lebensqualität	Idem	SF-36, EQ 5D , MHDQ
Funktionaler Status	Idem	ADL IADL
Depressivität	Idem	PHQ-D
Adherence (Arzt)	Zielgruppe / zu T1, T2, T3	DMP / CRF Dokumentation
Diagnostisches Prozedere	Alle Studienpatienten	dokumentiert ja / nein
klinisches Monitoring	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alle Studienpatienten 2. Alle Studienpatienten 3. Alle Studienpatienten 4. Pat mit Hypertonie 5. Pat mit Diabetes 6. Pat. mit Niereninsuffizienz 7. Pat. mit Herzinsuffizienz 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cholesterin gemessen ja / nein <ul style="list-style-type: none"> o Lipide o Cholesterin o Triglyceride 2. RR gemessen ja / nein <ul style="list-style-type: none"> o 1 / Jahr 3. körperl. Untersuchung ja / nein 4. RR-, gemessen ja / nein <ul style="list-style-type: none"> o Jeder Arztkontakt

		5. HbA1c gemessen ja / nein ○ Zielwert ja / nein 6. Kreatinin und Harnstoff 1 Jahr gemessen ja / nein 7. Ejektionsfraktion gemessen ja / nein
indizierte aktuelle Medikation	Alle Studienpatienten	- Thrombozytenaggregation - β - Blocker - Statine - ACE-Hemmer
indizierte Überweisungen / Kooperation	Alle Studienpatienten	- Facharzt - Krankenhaus - Rehabilitation
Raucherentwöhnung	Raucher	1. Empfehlung ja (Datum) / nein 2. Teilnahme an Programm (Datum) 3. Stopp Rauchen (Datum)
Diät	BMI >30 oder Cholesterin >250 mmol/l	1. Empfehlung ja (Datum) / nein 2. Teilnahme an Programm (Datum)
Aktivität	Alle Studienpatienten	1. Empfehlung ja (Datum) / nein 2. Teilnahme an Programm (Datum)
Patientenschulung	Alle Studienpatienten	1. Empfehlung ja (Datum) / nein 2. Teilnahme an Programm (Datum)

- **Assessment of Chronic Illness Care (ACIC)** (CRF Dokumentation, ggf. Studienpersonal)

- **Implementierungshilfen** Einsatz der Instrumente ja / nein: u.a. individuelle Risikostratifizierung, individuelle schriftliche Therapiepläne, Reminder-, Recallsystem. (CRF Dokumentation, ggf. Studienpersonal)
- **Akzeptanz des DMP** in der Hausarztpraxis (CRF Dokumentation, ggf. Studienpersonal)

Kosten	zu T1 T3 (CRF Dokumentation, ggf. Studienpersonal)	
Kosten der Intervention	Indikator	Kriterium
	Arbeitszeit, (Fortbildung der Akteure, Information der Patienten, Tätigkeiten des Arztes, des Praxispersonals)	Schätzer Euro / Stunde / pro Pat. und 1 Jahr
	Materialkosten, (Fortbildung, Druckkosten)	Schätzer Euro / Stunde
	Verwaltungskosten (Personal, Raum und Administrativkosten)	Schätzer in Euro pro Pat. und 1 Jahr
Direkte medizinische Kosten		
	Anzahl der kardial bedingten Krankenhausaufenthalte	Schätzer in Euro pro Aufenthalt / pro Pat. und 1 Jahr
	Anzahl der kardial bedingten Krankenhaustage	Schätzer in Euro pro Tag / pro Pat. und 1 Jahr
	Zahl der Notfall-Krankenhauseinweisungen wegen kardialer Ursache	Schätzer in Euro pro Aufenthalt / pro Pat. und 1 Jahr
	Anzahl der kardiologischen Facharztkontakte	Schätzer in Euro pro Konsultation / pro Pat. und 1 Jahr
	Anzahl der Hausarztkontakte	Schätzer Euro pro Konsultation / pro Pat. und 1 Jahr
	Diagnostische Interventionen	Euro / pro Pat. und 1 Jahr

	Ärztlicher Notdienst – Arztkontakte	Schätzer Euro pro Konsultation / pro Pat. und 1 Jahr
	Rehabilitationsmaßnahmen des Patienten	Euro / pro Pat. und 1 Jahr
	Heil und Hilfsmittel	Euro / pro Pat. und 1 Jahr
	Medikamente erstattungsfähig	Abgerechnete Rezepte in Euro auf Daily Dosis bezogen / pro Pat. und 1 Jahr
	Häusliche Krankenpflege	Euro / pro Pat. und 1 Jahr
Indirekte Kosten		
	Arbeitsunfähigkeitstage	Schätzer Euro / pro Tag / pro Pat. und 1 Jahr
	Krankengeld	Schätzer Euro / pro Tag / pro Pat. und 1 Jahr

16 Datenmanagement

16.1 Datenerhebung

Die zu erhebenden Daten werden vom Praxis- bzw. Studienpersonal in die Studiendokumentationsordner (Case Report Form - CRF) bzw. in die DMP-Dokumentation eingetragen, d.h. die Hausarztpraxis sorgt für das Vorhandensein der entsprechenden Daten zum entsprechenden Follow-up-Termin. Sie kann dazu einzelne Daten, z.B. für die Echokardiographie, vom kooperierenden Kardiologen nutzen.

Die Prüfärzte werden mit Studienbeginn zur Dokumentationstätigkeit geschult. Die CRF-Datenbögen bzw. Durchschläge der DMP-Bögen werden direkt an die zentrale Datenauswertungsstelle gesandt. Die Daten werden von Studienmitarbeitern doppelt in die zentrale Datenbank eingegeben.

16.2 Monitoring

Ein computerbasierter Plausibilitätscheck überprüft die in die Datenbank eingegebenen Patientendaten. Rückfragen werden direkt an den Prüfarzt und in Kopie an das lokale Studienzentrum gesandt. Ein Report zum Datenrücklauf geht alle zwei Wochen von der Auswertungsstelle an das lokale Studienzentrum. Es koordiniert die Beantwortung der Rückfragen. Studienmonitore überprüfen Praxisbedingungen, die Quelldaten und ihre korrekte Dokumentation, die obligatorischen Studiendokumente (u.a. Einverständniserklärungen) an mindestens einem Vor-Ort-Besuch und geben darüber hinaus Hinweise zur exakten Dokumentation für alle Praxen. Alle Dokumente werden vom Studienzentrum Kiel / Heidelberg auf schwere Nebenwirkungen hin überprüft.

Nach Feststellung der Vollständigkeit der Datenbasis wird diese gesichert. Alle anschließenden Änderungen an der Datenbank bedürfen der Genehmigung durch den Studienleiter.

16.3 Audit

Es wird ein von der Studiengruppe unabhängiges Audit des Studienkoordinationszentrums und der zentralen Datenbank durchgeführt. Dazu werden alle primären Datenbögen mit den Datenbankeingaben für eine systematische Stichprobe abgeglichen.

16.4 Qualitätssicherung

Prüfarztschulung zur Datenerhebung

Die Praxismitarbeiter beider Studienarme werden zur Dokumentation gleichermaßen geschult. Diese Schulungen werden von Studienmitarbeitern angeboten. Sie umfassen eine Basisschulung von ca. 1 Tag für das Praxisteam der Interventions- und Kontrollgruppe. Alle Prüfärzte werden ebenso in die standardisierte Datenmessung und -erhebung eingeführt.

Erhebungsinstrumente

Adherence-Fragebogen: Auf Grund der begrenzten Validität bzw. Praktikabilität aller derzeitig verfügbaren Adherence-Messinstrumente⁵² schlagen wir eine interne Validierung des eingesetzten Fragebogens vor. Dazu kann für eine systematische Stichprobe der Probanden (ca. 50 Patienten) eine elektronische Medikamentenzählbox, AARDEX®⁵³, bereitgestellt werden. Deren Ergebnisse werden denen des Fragebogens gegenübergestellt. Damit lässt sich die Validität der Fragebögen besser bewerten.

Aktivitäts-Fragebogen: Auf Grund der begrenzten Validität bzw. Praktikabilität verfügbarer Aktivitäts-Messinstrumente, insbesondere der Selbstauskunft, schlagen wir eine interne Validierung des eingesetzten Fragebogens vor. Dazu kann für eine systematische Stichprobe der Probanden (ca. 50 Patienten) ein Pedometer⁵⁴ bereitgestellt werden oder die Bestimmung der „anaeroben Laktat-Schwelle“ (Trockenchemie mit Teststreifen) unter ergometrischer Belastung⁵⁵ bestimmt werden. Deren Ergebnisse werden denen des Fragebogens gegenübergestellt. Damit lässt sich die Validität der Fragebögen besser bewerten.

Übersetzungen

Alle genutzten Erhebungsinstrumente sind entweder für Deutschland bereits validiert oder werden für diese Studie systematisch entwickelt. Fremdsprachi-

ge Fragebögen werden ins Deutsche übersetzt. Davon ausgehend werden sie wieder in die Originalsprache rückübersetzt, bevor sie zum Einsatz kommen (Vorwärts- und Rückwärtsübersetzung). Das Verfahren entspricht den internationalen Qualitätsstandards.^{56, 57, 58}

16.5 Auswertungsstrategie

Für die Auswertung der Primär und Sekundärzielgrößen ist eine intention-to-treat (ITT)-Analyse geplant. Damit soll gewährleistet werden, dass die Patienten innerhalb ihrer Gruppe ausgewertet werden, für die sie randomisiert wurden. Eine sekundäre as-treated (AT)-Auswertung kann zur Grundlage der Planung einer erfolgreichen Breitenimplementierung genutzt werden.

Als erste Auswertung erfolgt die Analyse der Basisvariablen, insbesondere im Vergleich Kontroll- zu Interventionsgruppe, auch für einzelne Strata (z.B. Geschlecht). Nach der Homogenitätsprüfung erfolgt eine ausführliche tabellarische Darstellung der Ergebnisse mit Kreuztabellen und Mittelwerts- bzw. Medianvergleichen.

Die Effekte werden zunächst als Mittelwerte CI bzw. SD bzw. absolute und relative Risiken dargestellt. Es erfolgt die Berechnung der typischen evidenzbasierten Risikogrößen (ARR, RRR, NNT, NNH). Zusätzlich werden multivariate Auswertungen durchgeführt.

Die primäre Auswertung vergleicht die primären und sekundären Zielgrößen postinterventionell zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in einem „Random-Effekt-Regressions-Modell“. Dies beinhaltet die Gruppenallokation der Praxen (Intervention versus Kontrolle) und die entsprechend zugeordneten Patienten. Die Effekte werden als relative Risikoreduktion mit dem 95%-Konfidenzintervall und der tatsächlich beobachteten Intra-Cluster-Korrelation für alle Zielgrößen angegeben. Folgeauswertungen können patientenseitige Störgrößen kontrollieren.

Die Daten werden als Individualdaten der Patienten in folgenden Strata ausgewertet:

- Auftreten von primären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3

- Auftreten von primären Endpunkten sowie Überlebenszeit bei Patienten ohne primären, aber mit Vorliegen von sekundärem Endpunkt zu T1, T2, T3
- Auftreten von sekundären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3

Außerdem werden die Daten in Halbjahreskohorten wie folgt aggregiert:

- Auftreten von primären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3
- Auftreten von primären Endpunkten sowie Überlebenszeit bei Patienten ohne primären, aber mit Vorliegen von sekundärem Endpunkt zu T1, T2, T3
- Auftreten von sekundären Endpunkten und Überlebenszeit bei Patienten ohne primären oder sekundären Endpunkt zu T1, T2, T3

Deren Darstellungen erfolgt als Kaplan-Meier Kurven je Halbjahres-Kohorte.

16.6 Fallzahlberechnung

Für die Fallzahlberechnung des neuen primären Endpunktes gehen wir von einer Rate von 33% derzeitig ausreichend behandelter Patienten aus (Blutdruck < 140/90 mmHg und erhaltene indizierte Thrombozytenaggregationshemmung und erhaltende indizierte Statintherapie). Die Rate ausreichend behandelter Patienten läßt sich im Rahmen des DMP KHK um absolut bis zu 10% auf 43% verbessern (Grimshaw 2004) (alpha 0,1; beta 0,20; Power 80%; ICC 0,1).

Damit ergibt sich eine Fallzahl von 2140 bzw. in 107 Praxen jeweils 20 Patienten je Praxis.

In der Zwischenauswertung nach Monat 6 wird geprüft, ob sich die Annahme der aktuellen Therapiequalität im rekrutierten Kollektiv widerspiegelt. Sofern dies nicht der Fall ist, wird anhand der dann vorliegenden Daten eine neue Fallzahlkalkulation unter der beizubehaltenden Annahme eines absoluten Interventionseffektes von 10% angefertigt. Dementsprechend müßten in den Praxen ggf. weitere Patienten für die Studie rekrutiert werden.

Unterschiede in kontinuierlichen Variablen (z.B. Lebensqualität) von klinischer Relevanz (typischerweise Hälfte einer Standardabweichung) sind mit dieser Studiengröße ebenfalls nachweisbar.

16.7 Effektgrößen

Die statistische Hypothesentestung bezüglich der Primärzielgröße erfolgt bei qualitativen Größen mittels Chi-Quadrat-Test, bei stetigen Größen mittels T-Test bzw. U-Test bei dem Nichtvorliegen einer Normalverteilung.

Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird für die primäre Zielgröße 5% angesetzt. Alle Effektschätzer werden mit dem 95%-Konfidenzintervall versehen.

Zur Vermeidung signifikanter Ergebnisse lediglich durch multiples Testen wird für alle Berechnungen zu sekundären Endpunkten jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% zu Grunde gelegt. Sofern möglich, kommen zusätzlich statistische Verfahren zur Anwendung, die statt einer lokalen Irrtumswahrscheinlichkeit die Anwendung einer globalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% erlauben (z.B. Bonferroni, Scheffé und Turkey).

Zur Abschätzung des Gesamteffekts wird als multivariablen Verfahren die logistische Regression eingesetzt. Für stetige Zielgrößen erfolgt zuvor die Dichotomisierung am Median.

An die Primäruntersuchung anschließend erfolgen weiter explorative Analysen für die Nachbefragung. Auch hier sind u.U. multivariate Verfahren wie die logistische Regression anzuwenden.

Alle Auswertungen erfolgen mit dem Statistikprogramm SPSS.

16.8 Sekundär- und Subgruppenanalysen

Die primären Zielgrößen der hier vorgestellten Evaluation beruhen auf den Zielkriterien der BVA-Richtlinien zur DMP-Evaluation. Damit werden die Intermediärgrößen des im Kapitel 13.2 vorgestellten Modells zum Wirkungsmechanismus von DMP gut abgebildet. Da der Studienzeitraum von 18 Monaten zu kurz ist, um die klinischen patientenbezogenen Effekte des DMPs zu erfassen, möchten wir das kardio-vaskuläre Risiko als eine klinische patientenseitige Zielgröße (Proxy) in der Sekundäranalyse auswerten: individuelles absolutes Risiko für ein kardiales Ereignis in 10 Jahren in Prozent für jeden Patienten. Für potentielle Patienten im DMP KHK liegt das Jahresrisiko eines kardio-vaskulären Ereignisses zwischen etwa 1%⁵⁹ (Niedrigrisikogruppen mit stabiler Angina pectoris) und über 25% (z.B. Patienten nach einem Myokardinfarkt)⁶⁰. Wie in Abschnitt 13.2 gezeigt wurde, kann durch die leitliniengerechte Behandlung und Verminderung von Risikofaktoren eine Risikoreduktion von z.B. 25% erreicht werden. Da derzeit noch kein Score für die Abbildung eines Risikos der sekundärpräventiven Populationen in Deutschland bzw. kein Score für Veränderungen validiert ist, muss hier vorläufig der des europäischen SCORE-Projektes genutzt werden. Die Risikostratifizierung wird im DMP KHK selbst für alle Patienten individuell empfohlen und wird dementsprechend im „Hausarztthandbuch DMP KHK“ allen Ärzten vertraut gemacht. Im Rahmen der Auswertung können die Ergebnisse im Vergleich mit anderen Scores kontrolliert werden (z.B. PROCAM-Score, Britisch SCORE, Framingham). Es soll geprüft werden, ob sich die Anzahl der erwarteten kardiologischen Ereignisse und die tatsächlich in der Studienzeit beobachteten Ereignisse unterscheidet. Nicht alle Determinanten des KHK-Risikos können durch die Intervention beeinflusst werden (z.B. Alter oder Geschlecht). Wir werden eine Reihe von Determinanten des KHK-Risikos, die nicht im Score erfasst werden, zusätzlich als sekundäre Zielgrößen erheben.

Die Studiengröße sollte darauf angelegt sein, Unterschiede von 6% im exemplarisch herangezogenen PROCAM-SCORE noch als signifikant nachweisen zu können. Das ist begründet in der erwarteten relativen Risikoreduktion von

25% durch eine optimale Versorgung im Rahmen des DMP, einem absoluten Ausgangsrisiko für ein kardiales Ereignis in 10 Jahren von 30% und der Annahme, dass in der Kontrollgruppe nur 33% eine optimale Therapie erhalten und anwenden. Es wird ein Alphafehler von 5% und Betafehler von 20% (entsprechend einer Teststärke von 80%) angenommen. Die Berechnung als Cluster-Randomisierung geht von einer geschätzten Intra-Cluster-Korrelation für Interventionen mit klinischen Zielgrößen von 0,02 aus⁶¹. Patientenbezogene klinische Zielgrößen haben eine kleinere Intra-Cluster-Korrelation als die ärztliche oder patientenseitige Adherence. Für den zweiseitig signifikanten Differenznachweis nach 18 Monaten Studienintervention von mindestens 6% absoluter Risikoreduktion für ein schweres kardiales Ereignis (Tod) in 10 Jahren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sind 110 Praxen mit je 20 Patienten notwendig (N= 2200).

Damit steht für das Abbilden der DMP-Effekte eine direkte klinische und patientenbezogene Zielgröße zur Verfügung, die mit ähnlicher Fallzahl wie sie für die primären Zielgrößen benötigt wird, wissenschaftlich untersucht werden kann.

Weitere Subgruppenanalysen sind entsprechend den Vorgaben des BVA (für KHK noch ausstehend) vorgesehen: dies wird Patientengruppen mit hohem Risiko (Raucher, Hyperlipidämie, Hypertoniker), Patienten mit vorgängigem Myokardinfarkt (Sekundärprävention) bzw. Diabetes, sowie Patienten, die im Studienzeitraum einen primären oder sekundären Endpunkt erreicht haben, betreffen. Die statistische Auswertung ist darüber hinaus für Teilgruppen und Teilaspekte der Studienpopulation (Subgruppenanalyse), u.a. für die Parameter Geschlecht, Erkrankungsschwere und -dauer, geplant.

Die Patientenkohorte in der Interventionsgruppe sollte auch nach Ablauf des Studienzeitraums für Nachbeobachtung in längeren Zeiträumen (5-10 Jahre) zur Verfügung stehen, um die Erreichung primärer und sekundärer Endpunkte beobachten zu können.

16.9 Potentielle Störgrößen und ihre Kontrolle

Die Heterogenität in der hausärztlichen Versorgung in Deutschland kann zu praxisbedingten Confoundern (z.B. Praxisprofil) für gemessene Effekte bei den Patienten führen. Eine Randomisierung auf Patientenebene ist für die Studie nicht möglich, da es dann zu einer praxisinternen Kontamination käme. Die stratifizierte Randomisierung auf Praxisebene ermöglicht jedoch eine weitgehende Kontrolle der praxisbezogenen Confounder. Die Intervention kann durch mögliche patientenseitige Confounder (z.B. Alter, Geschlecht, Sozialstatus) bei den Patienten zu unterschiedlichen Effekten führen. Dies könnte in einer multivariaten Auswertung kontrolliert werden. Durch das Studien-Follow up erwarten wir in der Kontrollgruppe ein „Intervention Bias“.

Dieser Studieneffekt ist in der Fallzahlberechnung berücksichtigt. Die Datenerhebung mit den vorgestellten Testinstrumenten ist ohne nennenswerte Beeinflussung durchführbar.

17 Protokollabweichungen und weitere Studienänderungen

17.1 Protokollabweichungen

Weitere Veränderungen bzw. Abweichungen von diesem vorliegenden Studienprotokoll müssen vom Studienleiter vor Einführung genehmigt werden – insbesondere alle Änderungen, die die Patientensicherheit oder die wissenschaftliche Studienqualität betreffen. Beispiele für zu meldende Protokollabweichungen können sein:

- Eine Veränderung des Untersuchungszeitraums
- Eine Veränderung der Interventionsintensität
- Eine Veränderung der Erhebungsinstrumente
- Eine Veränderung des Studiendesigns (z.B. Hinzufügung einer Kontrollgruppe, weitere Subgruppenanalysen)
- Eine Veränderungen im Testprozedere für die Patientensicherheit

Sollte eine sofortige Veränderung im Protokoll vorgenommen werden müssen, insbesondere bezüglich der Patientensicherheit, ist der Studienleiter innerhalb von 10 Tagen darüber zu informieren. Protokollabweichungen, die lediglich administrative Aspekte betreffen, sind dem Studienleiter zu melden und bedürfen nicht seiner Genehmigung. Beispiele hierfür sind:

- Veränderungen im Studien- und Praxispersonal
- Veränderungen der Ein- und Ausschlusskriterien zur Praxen- und Patientenselektion
- Veränderungen in der Interventionsausgestaltung

Weitere Änderungen im Protokoll sind vom Studienleiter nur in Abstimmung mit dem Steeringkomitee zugelassen. Unvorhergesehene Änderungen müssen dokumentiert und dem Studienleiter gemeldet werden.

17.1.1 Sicherheitsbewertung

Zur Kontrolle der Patientensicherheit werden alle unerwünschten Wirkungen (adverse events – AE) und schwere Nebenwirkungen (serious adverse events – SAE) durch die Studienärzte regelmäßig erfasst und an die Studienzentrale gemeldet.

17.1.1.1 Unerwünschte Wirkungen

Adverse events sind: alle interventionsunabhängigen, unerwarteten Beschwerden, Symptome oder medizinischen Konditionen, die nach Beginn der Intervention festgestellt werden. Alle Informationen zu unerwünschten Wirkungen, die vom Patienten oder vom Studienarzt registriert werden, müssen im Case Report Form (CRF) dokumentiert werden. Verschlechterungen der KHK sind keine unerwünschten Wirkungen. Sie werden als therapeutische Effekte dokumentiert. Medizinische Konditionen, die vor Studienbeginn bestanden und sich während der Studie verschlechtern, werden nicht als unerwünschte Wirkungen erfasst. Unerwünschte Wirkungen werden durch den Studienarzt soweit möglich als medizinische Diagnose in folgender Form beschrieben:

- Dauer der unerwünschten Wirkungen (Start- und Enddatum)
- Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (mild, moderat, schwer)
- Zusammenhang der unerwünschten Wirkungen zur Intervention (vermutet, nicht vermutet)
- Erfolgte Maßnahmen zur Verbesserung der unerwünschten Wirkungen

Bei jedem persönlichen Besuch des Studienarztes wird der Patient zu unerwünschten Wirkungen standardisiert befragt: “Hatten Sie irgendwelche gesundheitlichen Probleme seit dem letzten Besuch?”

17.1.1.2 Schwere Nebenwirkungen

Serious adverse events sind alle unerwarteten, den Patienten schädigenden Ereignisse, die:

- lebensbedrohlich sind
- zu einem längeren ungeplanten Krankenhausaufenthalt führen
- zu einer schweren oder anhaltenden Behinderung führen
- zu ärztlicher Behandlung führen, die eine oben aufgeführte Bedrohung abwenden soll.

Geplante, selektive Krankenhausaufenthalte und Konsultationen, die nicht zur stationären Aufnahme führen, sind keine schweren Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen müssen innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnis dem Studienzentrum gemeldet und in gleicher Weise wie die „Unerwünschten Nebenwirkungen“ dokumentiert werden.

18 Ethik, rechtliche Zulässigkeit und Datenschutz

Die Studie wird in Übereinstimmung mit der ärztlichen Berufsordnung und auf der Grundlage der „World Medical Association Declaration of Helsinki“⁶² durchgeführt. Die Studie wird von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein geprüft und ggf. genehmigt. Die freiwillige Studienteilnahme von Ärzten und Patienten wird nach einer informierten Entscheidung schriftlich dokumentiert. Alle Patienten werden über die Ergebnisse des Screenings unmittelbar nach Durchführung von ihrem Hausarzt informiert. Patienten der Interventionspraxen, die nicht an der Studie teilnehmen möchten, werden vom Hausarzt ohne Intervention entsprechend der bisherigen Versorgung behandelt. Sie werden durch das Studienpersonal zu ihren Gründen schriftlich nachbefragt.

Der Datenschutz wird für alle patientenbezogenen Daten garantiert. Studiendaten sind nur autorisierten Studienmitarbeitern zugänglich. In die gesetzliche, ärztliche Schweigepflicht ist auch das gesamte Praxispersonal eingeschlossen.

Patienten sind durch die DMP-Intervention keinem gesundheitlichen Risiko ausgesetzt. Die behandelnden Hausärzte sind weiterhin für den gesamten Patientenbehandlungsablauf verantwortlich. Alle Studienpatienten, die in der hausärztlichen Praxis keinen Behandlungserfolg zeigen, werden entsprechend des Versorgungspfades fachkardiologisch weiterbehandelt. Die teilnehmenden Ärzte sind keiner erhöhten Gefahr ausgesetzt.

18.1 Einverständniserklärungen

18.1.1 Patienten

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

18.1.2 Studienarztverträge

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

18.2 Vertraulichkeitsvereinbarung für Studienpersonal

Vertraulichkeitsvereinbarung

zwischen

- nachstehend PARTNERPRAXIS genannt -

und

Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

- nachstehend USH genannt -

Die PARTNERPRAXIS und USH arbeiten im Rahmen einer klinischen Studie zusammen und vereinbaren im Hinblick auf die Vertraulichkeit das Folgende:

1.

Jede Vertragspartei verpflichtet sich, die jeweils von der anderen Vertragspartei erhaltenen Informationen (z.B. Studienprotokolle) streng vertraulich zu behandeln. Der Begriff „Information“ ist grundsätzlich weit zu fassen und umfasst hierbei jegliches Anschauungsmaterial wie Unterlagen, Schriftstücke, Aufzeichnungen, Notizen, Dokumente, Zielstellung oder Strategien jeglicher Art. Hierbei verpflichtet sich jede Vertragspartei, die von der jeweils anderen Vertragspartei erhaltenen Informationen mit der Sorgfalt zu behandeln, die sie in eigenen Angelegenheiten anwendet.

Vertrauliche Informationen können hierbei auch solche Informationen sein, die während einer mündlichen Präsentation oder Diskussion bekannt werden, wenn diese

a.) in irgendeiner Weise als vertraulich oder gesetzlich geschützt erkennbar bezeichnet werden

oder

b.) wenn innerhalb von 30 Tagen schriftlich zum Ausdruck durch eine Vertragspartei gebracht wird, dass die Informationen als vertraulich behandelt werden sollen.

2.

Der Begriff Information beinhaltet jedoch nicht solche Informationen, die öffentlich bekannt sind. Öffentlich bekannt sind hierbei solche Informationen, die ohne die vereinbarte Vertraulichkeit der jeweils anderen Partei schon zugänglich waren. Jede Vertragspartei ist mit dem Einwand ausgeschlossen, dass Informationen öffentlich bekannt seien, wenn die eine Vertragspartei diese Informationen an die andere Vertragspartei zuleitet und schriftlich bestätigt, dass die Informationen vertraulich zu behandeln sind.

3.

Jede Vertragspartei wird die unbefugte Benutzung, Bekanntgabe, Veröffentlichung oder Verbreitung vertraulich erhaltener Informationen unterlassen und hierbei Sorgfalt wie in eigenen Angelegenheiten anwenden. Jede Vertragspartei verpflichtet sich, diese Informationen gegenüber Dritten weder selbst, noch durch eine andere Person zu vervielfältigen, zu verbreiten, bekannt zu geben oder diese für andere Zwecke zu nutzen, es sei denn, sie hat die vorherige schriftliche Einwilligung der jeweils anderen Vertragspartei eingeholt.

Die überlassenen Informationen oder Teile hiervon können nur an solche Angestellte oder Bevollmächtigte weitergegeben werden, die zu dem betreffenden Tätigkeitsbereich gehören und von der Vertraulichkeit der gegebenen Informationen unterrichtet wurden. Beide Vertragsparteien erklären ausdrücklich, für jegliche schuldhaft Verletzung ihre Angestellten oder Bevollmächtigten (Vertreter) einzustehen.

4.

Innerhalb von 10 Tagen nach Aufforderung durch eine Vertragspartei wird die jeweils andere Vertragspartei alle erhaltenen Originale und Kopien zurücksenden.

5.

Die vertraulichen Informationen darf jede Vertragspartei nur dann Dritten zugänglich machen, wenn die jeweils andere Vertragspartei hierzu ihre Einwilligung erteilt hat und mit dieser dritten Partei ebenfalls eine Vertraulichkeitsvereinbarung unmittelbar zwischen der dritten Partei und der anderen Vertrags-

partei abgeschlossen wurde.

6.

Es ist beiden Vertragsparteien verboten, sich mit der Forschung, Entwicklung, Marketing, Verkauf oder Lizenzierung eines Produktes zu beschäftigen, welches auf gegebenen vertraulichen Informationen durch die jeweils andere Vertragspartei basiert bzw. auch nur teilweise basiert.

Jede Vertragspartei erklärt sich ausdrücklich damit einverstanden, dass Informationen, die sie von der jeweils anderen Vertragspartei erhalten hat, in deren geistigen Eigentum stehen und verbleiben.

7.

Eine Haftung der Vertragsparteien hinsichtlich der Richtigkeit, Vollständigkeit oder Genauigkeit der gegebenen Informationen wird ausgeschlossen.

8.

Die in dieser Vereinbarung aufgeführten Pflichten stellen Hauptpflichten zwischen den Vertragsparteien dar. Ein Verstoß gegen diese Pflichten kann Schadensersatzansprüche nach sich ziehen.

9.

Sollte eine der Bestimmungen dieser Vereinbarung nichtig sein oder werden, so wird die Wirksamkeit der übrigen Bestimmungen dadurch nicht berührt. Die Parteien werden in einem solchen Fall eine Regelung treffen, die der unwirksamen oder nichtigen Regelung wirtschaftlich entspricht oder ihr möglichst nahe kommt.

, den

, den

Dr. med.

USH

19 Spezielle Instrumente

19.1 Klinische Instrumente

19.1.1 Status Angina Pectoris (CCS Klassifikation⁶³)

19.1.2 Status Herzinsuffizienz (NYHA Klassifikation)

19.1.3 Behandlungsvorgaben des DMP KHK

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

19.2 Weitere Instrumente

19.2.1 Dokumentationsbogen des RSVA für DMP

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

19.2.2 Aktivitätsstatus des Patienten

(IPAQ, Rütten 2003⁶⁴)

19.2.3 Lebensqualität des Patienten

(SF-36⁶⁵, EQ 5D⁶⁶, MHDQ⁶⁷)

19.2.4 Depressivität des Patienten

(PHQ-D⁶⁸)

19.2.5 Patientenzufriedenheit mit der Versorgung

(EUROPEP⁶⁹)

19.2.6 Assessment of Chronic Illness Care (ACIC)

(Bonomi 2002⁷⁰)

19.2.7 Adherence des Arztes

(Kaduschkiewitz in Entwicklung⁷¹)

19.2.8 Adherence des Patienten

(Moriskey 1986⁷², dt.)

19.2.9 Akzeptanz des DMP in der Hausarztpraxis

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

19.2.10 Prüfarzt-Schulungsinstrumente

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

20 Prozeduren und Anweisungen

20.1 Sicherheitsprozeduren

20.1.1 Anweisungen für Serious Adverse Events

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

20.2 Administrative Prozeduren

20.2.1 Protokolländerungen

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

20.2.2 Datenweiterleitung

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

20.2.3 Monitoring-Prozeduren

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

20.2.4 Audit-Prozeduren

(wird nach Akkreditierung der ersten Programme zur KHK ergänzt)

20.3 Spezieller Publikationsplan

Das Studienprotokoll wird nach einem externen Review bei einem Peer-Review Journal im zweiten bis dritten Quartal 2004 eingereicht.

Nach vollständiger Studienaushwertung erfolgt schließlich eine Abschlusspublikation.

21 Anhang

21.1 Liste der Abkürzungen

AE	Adverse Event
ARR	Absolute Risikoreduktion
AT	As-treated Auswertung
CRF	Case Report Form
DMP	Disease Management Programm
EbM	Evidence based medicine
GP	General Practice
HA	Hausarzt
ITT	Intention-to-treat
KHK	Koronare Herzerkrankung
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
QoL SF-36	Quality of Life Short Form 36 – Deutsch
RCT	Randomised controlled Trial
RPN	Regionales Praxisnetz Kiel
RRR	Relative Risikoreduktion
SAE	Serious adverse event
SPSS	Statistical Package Social Sciences
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

21.2 Liste der Tabellen

Erhebungsplan und Beobachtungseinheiten für patientenbezogene Daten	15.15.1.1
Zeitplan	15.15.1.2
Studienablauf und -Organisation	15.15.1.3

21.3 Liste der Schemata

Studiendesign	15.3
---------------	------

22 Literatur

1 Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-4.

2 Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health *BMJ* 2000;321:694–6

3 Hutchinson A, McIntosh, Anderson J et al. Developing primary care review criteria from evidence based guidelines - coronary heart disease as a model. *BJGP* 2003;53:691-696

4 Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bd. III Über-, Unter und Fehlversorgung. Gutachten 2000/20001 Bonn/Berlin

5 EUROASPIRE I and II Group (2001) Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 357:995-1001

6 Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Gutachten 2000/01 Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit Band III Über-, Unter- und Fehlversorgung Teil III. 2: Ausgewählte Erkrankungen. Manuskriptfassung www.svr-gesundheit.de/ acc. 11.09.01

7 Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bd. III Über-, Unter und Fehlversorgung. Gutachten 2000/20001 Bonn/Berlin

8 EUROASPIRE I and II Group (2001) Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 357:995-1001

9 Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimes on major cardiovascular events: results of

prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35

10 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423-30

11 Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta-blockade after myocardial infarction: a systematic review and metaregression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.

12 Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281:1927-36.

13 Grover SA, Paquet S, Levinton C, Coupal L, Zowall H. Estimating the benefits of modifying risk factors. A comparison of primary versus secondary prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 655-662.

14 Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Review* 2003

15 Jolliffe J, Rees K, Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Review* 2000

16 Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular diseases. *Cochrane Review* 2001

17 Corrao G. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;94:649-63

18 Zur Diskussion der Begriffe zur Therapietreue (Compliance, Adherence, Concordance) siehe: Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO 2003

19 Becker A, Hummers-Pradier E, Frösch A et al. Pharmakotherapie der Hypertonie in der hausärztlichen Praxis. *ZFA* 1999;75:613-616

20 Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bd. III Über-, Unter und Fehlversorgung. Gutachten 2000/20001 Bonn/Berlin

21 Lutfey. Beyond compliance is adherence. *Diabetes Care* 1999; 22: 635-9.

22 Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO 2003

23 DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations. A quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9

24 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. The chronic care model, part 2. *JAMA* 2002; 288: 1909-14.

25 Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness - which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002; 325: 925-33.

26 Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002; 22: 15-38.

27 Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, Donaldson C. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; 8(6)

28 Gensichen J, Beyer M, Küver C, et al. Case Management von Patienten mit Herzinsuffizienz in der ambulanten Versorgung – Ein kritischer Review. *ZaefQ* 2004;

29 D. Davis, A. T. O'Brien, N. Freemantle, F. M. Wolf, P. Mazmanian, and A. Taylor-Vaisey. Impact of Formal Continuing Medical Education. Do Conferences, Workshops, Rounds, and Other Traditional Continuing Education Ac-

tivities Change Physician Behavior or Health Care Outcomes? The Journal of the American Medical Association 282 (9):867-874, 1999

30 Wensing M, Grol R (1994) Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. Int J Qual Health Care 6 (2):115-32

31 Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman A, Thomson MA (1998) Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of intervention of research findings. The Cochrane Effective practice and Organisation of Care Review Group. BMJ 317 (7156): 465-8

32 R. Grol, R. Baker, and F. Moss. Quality improvement research: understanding the science of change in health care. Quality and Safety in Health Care 11 (2): 110-111, 2002

33 Agency for Healthcare Research and Quality. Closing the Quality Gap: A Critical Analysis of Quality Improvement Strategies. Fact Sheet, March 2004, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epc/qgapfact.htm>

34 Mühlhauser I (2003) Die Rolle der Patientenschulung in der Versorgung von KHK-Patienten. In: Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (ed) Grundlagen einer evidenz-basierten ambulanten Versorgung von KHK-Patienten. Beiträge zur Ausgestaltung von Versorgungsprogrammen für chronisch kranke. Essen: (im Druck)

35 Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.

36 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Principles for Best Practice in Clinical Audit. Oxford, Radcliffe Medical Press, 2002

37 Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Gutachten 2000/01 Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit Band III. Über-, Unter- und Fehlversorgung, S.65 Nach Meyer F. Statine in der Sekundär- und

Primärversorgung der koronaren Herzerkrankung? Reduktion der Risiken, Reduktion der Ereignisse, Number Needed to Treat. Arzneimittel-Therapiekritik 1999; 31: 297-305

38 Isles, C.G., Ritchie, L.D., Muirchie, P et al. 2000 Risk assessment in primary prevention of coronary heart disease: randomised comparison of three scoring methods. BMJ 2000;320:690-691.

39 Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H et al. Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln, Deutscher Ärzte Verlag, 2000

40 Moher D, Schulz KF, Altman DG, CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357:1191-4.

41 Campbell J. Extending CONSORT to include cluster trials - Welcome extension will help to understand trials better and reduce bias. BMJ 2004;328:654-5

42 AG-Reha-Ökonomie (Hessel F, Kohlmann T, Krauth C, Nowy R; Seitz R, Siebert U, Wasem J) (1999) Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. Teil I Prinzipien und Empfehlungen für die Leistungserfassung. In: Verband Deutscher Rentenversicherungsträger: Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Generische Methoden“, „Routinedaten“, und „Reha-Ökonomie“. DRV Schriften Bd. 16. Frankfurt a. M.: VDR, S. 106-194.

43 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Health technology assessment: guidance for manufacturers and sponsors. London, NICE, 2001

44 Mason J, Freemantle N, Nazareth I et al. When is it cost-effective to change the behaviour of health professionals? JAMA 2001; 386: 2988-92

45 Severens JL. Value for money of changing healthcare services? Economic evaluation of quality improvement. Qual Saf Health Care 2003; 12: 366-71.

46 <http://www.kvhessen.de/> (20.03.2004)

-
- 47 <http://www.aqua-institut.de/pdf/AQUA-SystemPharmako-Vers-10.pdf>
(20.03.2004)
- 48 Jennen E. Diagnostik für die Einschreibung in das DMP KHK. (In Press)
- 49 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Die 50 häufigsten Diagnosen von Patienten, Kontakthäufigkeiten und angeforderter Leistungsbedarf in Punkten. November 2002 Köln
- 50 Deck R, Röckelein E. Arbeitsgruppe Routinedaten. Verband deutscher Rentenversicherungsträger (Hrsg). Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. Anhang I 1999 Frankfurt a.M.
- 51 Miller M, Paradis C, Houck P. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41: 237-48.
- 52 Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. WHO 2003
- 53 Medication Event Monitoring System“ MEMS, Produktname: ARDEX®
- 54 Rooney B, Smalley K, Larson J, Havens S. Is knowing enough? Increasing physical exercise by wearing a pedometer. *WMJ* 2003;102: 31-6
- 55 Wasserman K., M. McIlroy: Detection of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*, 1964; 14: 844-852.
- 56 Bentzen N, Christiansen T, McColl E, Meadows K. Selection and cross-cultural adaptation of health outcome measure. *Eur J Gen Pract* 1998; 4: 27-33.
- 57 Ware JE, Keller SD, Gandek B, Brazier JE, Sullivan M. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA Project. *Int J Technol Asses Health Care* 1995; 11: 525-51.
- 58 Jones EG. Instrumentation in cross-cultural research. *Nursing* 1992; 41: 186-9.

-
- 59 RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet*. 1997 16; 350: 461-8
- 60 Donner-Banzhoff N. ARRIBA Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention. Marburg 2004
- 61 Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health *BMJ* 2000; 321: 694–6
- 62 World Medical Association Declaration of Helsinki (2001) Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Org* 79(4): 373-4
- 63 Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, et al. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. *Can J Cardiol*. 2004 Mar 1;20Z305-9.
- 64 Rütten et al. International Physical Activity Questionnaire, 2003 (dt. Sporthochschule Köln)
- 65 Bullinger et al. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit *Psychotherapie Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 1997;47:76-91 und Bullinger 1998 SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand Handanweisungen Göttingen Hogrefe 1997
- 66 Schulenburg J, et al. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Z Gesundheitswissenschaften*. 1998;6:3-20
- 67 Hofer S, et al. Health-related quality of life in patients with coronary artery disease treated for angina: validity and reliability of German translations of two specific questionnaires. *Qual Life Res* 2003;12:199-212.
- 68 Löwe B, Spitzer R, Zipfel S, et al. PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten. Heidelberg 2002
- 69 Wensing M, Mainz J, Grol R. A standardized and validated instrument for patient evaluations of general practice care. *Eur J Gen Pract* 2000; 6:82-87

70 Bonnomi A et al. Assessment of chronic Illness Care: How well does your organisation provide care for chronic illness Institute for healthcare improvement Congress June 2000

71 Kaduskiewicz et al. Institut für Allgemeinmedizin Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (persönliche Kommunikation 05/2004)

72 Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74