



Regionale Unterschiede bei der Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel am Beispiel des Antidiabetikums Liraglutid

Jana Gisbert Miralles • Mandy Schulz • Maike Schulz • Ramona Hering • Jörg Bätzing-Feigenbaum

Abstract

Hintergrund:

Der zusätzliche Nutzen zahlreicher neuer Medikamente wird von Fachleuten oftmals kritisch hinterfragt. Zur tatsächlichen Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel liegen zurzeit jedoch nur wenige Daten vor. Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Verordnungsverlauf neuer Medikamente am Beispiel des Antidiabetikums Liraglutid (GLP-1-Analogen) auf Kreisebene darzustellen und den Einfluss von gesundheitsbezogenen und geografischen Faktoren zu untersuchen. Unter Kosten-, Nutzen- und Risikoaspekten empfiehlt der G-BA die Gabe von GLP-1-Analoga lediglich für Typ-2-Diabetiker mit gleichzeitig bestehender Adipositas, bei denen durch orale Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte.

Methodik:

Aus den bundesweit vorliegenden, kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten wurden die Arzneiverordnungen der beiden GLP-1-Analoga Liraglutid (A10BX07) und Exenatid (A10BX04) und die Verordnungen der Gruppe der Antidiabetika unter Ausschluss der Insuline (A10B) für den Zeitraum von 2009 bis 2012 extrahiert. Die altersstandardisierte Liraglutid-Verordnungsrate je 100.000 Einwohner wurde auf Kreisebene berechnet. Mit der Two-Step-Clusteranalyse wurden die Kreise anhand von vier Variablen zur Charakterisierung der Verordnungsentwicklung und -intensität in vier Gruppen mit jeweils einem ähnlichen Verlauf eingeteilt. Neben der deskriptiven Auswertung der Cluster wurde mithilfe von multinomialen logistischen Regressionsmodellen der Einfluss von geografischen, soziodemografischen, gesundheits- und versorgungsstrukturbezogenen Faktoren auf die Clusterzugehörigkeit geschätzt.

Ergebnisse:

Die Verordnungsmengen von Liraglutid stiegen während des gesamten Beobachtungszeitraums (2009 bis 2012) an; den größten Zuwachs gab es während des ersten halben Jahres nach der Markteinführung in 2009. Seit Anfang 2010 wurde mehr Liraglutid als Exenatid, einem 2007 eingeführten Medikament aus der gleichen Wirkstoffgruppe (GLP-1-Analoga), verordnet.

Die Verordnungsentwicklung war bei den Hausärzten (einschließlich hausärztlicher Internisten) und den für die Diabetesversorgung relevanten fachärztlichen Internisten (Gastroenterologen, Kardiologen, Nephrologen, Pneumologen, Hämato-Onkologen, Endokrinologen und weitere Internisten) ähnlich, allerdings waren Unterschiede in Bezug auf die Ordnungsintensität erkennbar. Der Anteil an Liraglutid-Verordnungen war gemessen an den Verordnungen aller Antidiabetika exklusive Insuline (A10B) bei der Gruppe der fachärztlichen Internisten 2,8 Mal so hoch wie bei den Hausärzten.

Zur Analyse der Einflussfaktoren auf die Verordnungsentwicklung konnten die Kreise in vier Cluster eingeteilt werden, die sich signifikant bezüglich der Verordnungsentwicklung und -intensität unterschieden. Die

Korrespondierende Autorin: Jana Gisbert Miralles
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
Herbert-Lewin-Platz 3 - 10623 Berlin - Tel. (030) 4005-2449 - E-Mail: jlohnmann@zi.de





deskriptive Auswertung der Cluster zeigte signifikant höhere gesundheitliche Belastungen in den Kreisen, die steigende Verordnungsmengen aufwiesen. Diese Regionen befanden sich überwiegend in den neuen Bundesländern. Hingegen hatten die meisten Kreise der alten Bundesländer ein langfristig gleichbleibendes Verordnungsniveau und wiesen eher geringe gesundheitliche Belastungen auf. Außerdem waren Unterschiede bezüglich der ambulanten Versorgungsstrukturen erkennbar. In Kreisen mit vergleichsweise hohen Verordnungsmengen waren die Arztdichte und die Anzahl an Diabetologen höher als in anderen Regionen. Multinomiale logistische Regressionsmodelle bestätigten diese Ergebnisse.

Diskussion / Schlussfolgerung:

Liraglutid wies während des gesamten Untersuchungszeitraums steigende Verordnungsmengen auf. Der hohe Verordnungszuwachs unmittelbar nach der Markteinführung deutet darauf hin, dass Liraglutid ärztlicherseits als risikoarm eingeschätzt und früh angenommen wurde. Der G-BA hatte aufgrund der unklaren Nutzen-Schaden-Bilanz und der hohen Kosten zunächst empfohlen, Liraglutid nur in Ausnahmefällen zu verordnen. Eine ähnliche Verordnungsentwicklung wurde auch in anderen europäischen Ländern wie Dänemark und Großbritannien beobachtet. Im nordeuropäischen Vergleich waren die Verordnungsmengen in Deutschland sogar unterdurchschnittlich.

Die Analyse der Verordnungsentwicklung auf Kreisebene ergab, dass sowohl der Gesundheitszustand der Bevölkerung (Morbidität) als auch die Versorgungsstrukturen der Regionen (Arztdichte) den Verordnungsverlauf auf Kreisebene beeinflussen. In Kreisen mit einem gleichbleibenden Verordnungsniveau war der Gesundheitszustand der Bevölkerung relativ gut und die Arztdichte eher gering. Hingegen war in Kreisen mit einem geringen Ordnungsanstieg die Bevölkerung durch verschiedene soziale und gesundheitliche Belastungen gekennzeichnet und es gab eine relativ geringe Arztdichte. Die Kreise, die eher kontinuierlichen und stärker ansteigenden Ordnungszahlen aufwiesen, lagen räumlich nicht zusammen, sondern stellten sich als einzelne, diffus in ganz Deutschland verteilte Kreise mit einer hohen Arztdichte dar.

Mit der vorhandenen Datenstruktur und den angewandten Methoden konnte nicht erfasst werden, welchen Einfluss Kliniken als Impulsgeber bei der Therapieeinstellung haben. Ein möglicher Einfluss des Pharmamarketings auf die Verordnungsentwicklung konnte mit den verfügbaren Daten nicht untersucht werden. Weitere Analysen mit entsprechenden methodischen Ansätzen sind notwendig, um diese Fragestellungen zu klären. Darüber hinaus sollte die Verordnungsentwicklung anderer neuer Medikamente untersucht werden, um ggf. Regelmäßigkeiten zu erkennen sowie den Einfluss der frühen Nutzenbewertung als neues Steuerungsinstrument des G-BA auf die Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel einzuschätzen.

Schlagworte („Keywords“):

Diabetes, neue Medikamente, regionale Variation, Antidiabetika, GLP-1-Analoga, Liraglutid, Exenatid

Zitierweise:

Gisbert Miralles J, Schulz Mandy, Schulz Maïke, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J. Regionale Unterschiede bei der Verordnungsentwicklung neuer Arzneimittel am Beispiel des Antidiabetikums Liraglutid. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/12. Berlin, 2015. Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=62>

Hintergrund

Im Jahr 2014 stiegen die Arzneimittelausgaben des ambulanten Sektors um 6 % und erreichten einen Höchststand von knapp 40 Milliarden Euro. Schwabe begründet den rapiden Kostenanstieg der Arzneimittelausgaben in den letzten zehn Jahren mit der Markteinführung von teuren, „therapeutisch wichtigen Innovationen“ [1]. Diese betreffen insbesondere die medikamentöse Behandlung bestimmter, stark beeinträchtigender und meist chronisch verlaufender Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis und Multipler Sklerose, bei denen bisher nur beschränkte medikamentöse Therapieoptionen bestanden. Die Behandlungserfolge konnten durch neue Arzneimittel teilweise deutlich verbessert werden. Es ist jedoch fraglich, ob alle kostspieligen, von der pharmazeutischen Industrie als Innovationen vermarkteten Arzneimittel tatsächlich eine therapeutische Verbesserung darstellen, die den Einsatz trotz der hohen Kosten rechtfertigt. Denn bei vielen neuen Medikamenten sind die Hauptwirkungen zum Zeitpunkt der Markteinführung noch nicht eindeutig belegt und die Nebenwirkungen noch nicht ausreichend bekannt und erforscht. Einige Experten empfehlen deshalb, neue Medikamente nicht regelhaft zu verordnen. Darüber hinaus sind neue Arzneimittel meistens um ein Vielfaches teurer als bestehende Standardtherapien. Patentgeschützte Medikamente kosten durchschnittlich elfmal so viel wie Generika [1]. Der Gesetzgeber reagierte auf die steigenden Arzneimittelausgaben mit Budgetvorgaben und Erstattungshöchstbeträgen. Seit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) in 2011 wird bei allen neu zugelassenen Medikamenten eine frühe Nutzenbewertung durchgeführt, deren Ergebnis das Preissetzungsverfahren von neuen Arzneimitteln bestimmt [2].

Es sind detaillierte Informationen zum Einsatz innovativer Medikamente notwendig, um die beschränkten finanziellen Mittel, die für die (medikamentöse) Versorgung zur Verfügung stehen, angemessen einsetzen zu können und die medizinische Versorgung nachhaltig zu gestalten. Ziel dieser Studie ist daher, die Verordnungsentwicklung von neuen Arzneimitteln am Beispiel des 2009 eingeführten Antidiabetikums Liraglutid darzustellen.

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die aufgrund der hohen Prävalenz und der schwerwiegenden Komplikationen und Folgeerkrankungen in Deutschland von großer Bedeutung ist. Die Lebenszeitprävalenz in der Bevölkerung wird z. B. vom Robert Koch-Institut in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) bundesweit und über alle Altersbereiche hinweg mit 7,2 % angegeben [3]. Vor allem bei schlecht einstellbaren Diabetikern kann die Erkrankung im Verlauf zu schwerwiegenden Langzeitkomplikationen und Folgeerkrankungen führen. Bevölkerungsbezogen führt die Versorgung des Diabetes zu hohen Gesundheitsausgaben. Die direkten Kosten für die Behandlung von Diabetes mellitus und dessen Folge- und Begleiterkrankungen liegen in Deutschland bei etwa 19 Milliarden Euro. Somit zählt Diabetes zu den teuersten chronischen Erkrankungen Deutschlands. [4,5].

Obwohl es bereits eine Vielzahl an erfolgreichen, langerprobten Antidiabetika gibt, wurden in den letzten zehn Jahren zwei neue, bisher vergleichsweise teure Wirkstoffklassen eingeführt: die GLP-1-Rezeptor-Agonisten und die DPP-4-Inhibitoren. Liraglutid ist der zweite zugelassene Wirkstoff der GLP-1-Analoga und wurde schon im ersten halben Jahr nach der Markteinführung in 2009 über 30.000 Mal verordnet [6]. Die hohen Verordnungsmengen deuten darauf hin, dass der Nutzen von Liraglutid für die Versorgung von Diabetespatienten im Vergleich zu möglichen unerwünschten Nebenwirkungen als größer angesehen wird. Hingegen empfahlen u. a. die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), den neuen Wirkstoff aufgrund seiner unklaren Nutzen-Schaden-Bilanz vorerst lediglich als Reservemittel einzusetzen [7,8]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sprach bereits 2008 eine Wirtschaftlichkeitsempfehlung für GLP-1-Analoga aus. Demzufolge sollen Arzneimittel der neuen Wirkstoffgruppe lediglich adipösen Typ-2-Diabetikern verordnet werden, bei denen durch orale Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte [9]. Die französische Commission de la Transparence der Haute Autorité de Santé (HAS) hat Liraglutid einen geringen Zusatznutzen attestiert [10]. Hingegen hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung von Liraglutid aufgrund der unklaren

Nutzen-Schaden-Bilanz nur mit Auflagen genehmigt [11]. Das Scottish Medicines Consortium befürwortet den Einsatz von Liraglutid aus ökonomischen Gründen als Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen bzw. Metformin und Thiazolidinedione [12].

In der vorliegenden Arbeit soll analysiert werden, wie sich die Verordnungsmenge in den ersten Jahren nach der Markteinführung in Deutschland entwickelt hat, ob es regionale Unterschiede bei der Verordnungshäufigkeit gab und von welchen Einflussfaktoren diese abhängen können.

Methoden

Datengrundlage

Als Datengrundlage wurden die Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V, die ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (VDA) gemäß § 295 SGB V und die Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes der Jahre 2009 bis 2012 verwendet.

Arzneiverordnungsdaten (AVD) gemäß § 300 Abs. 2 SGB V

Die Arzneiverordnungsdaten sind ein bundesweiter und kassenübergreifender Datensatz, der die Arzneimittelverordnungen beinhaltet, die von gesetzlich krankenversicherten Personen (GKV-Versicherten) als Rezept in der Apotheke eingelöst und zur Abrechnung an die Apothekenrechenzentren weitergeleitet wurden. Sie enthalten Angaben zum

- Arzneimittel (z. B. die Pharmazentralnummer (PZN), den Preis und das Abgabedatum);
- Patienten (die pseudonymisierte Versicherungsnummer, das Geburtsdatum, der KV-Bereich des Wohnortes, das Institutskennzeichen des Kostenträgers (Krankenkassen-IK); und zum
- Arzt (die pseudonymisierte lebenslange Arztnummer (LANR), den KV-Bereich des Praxissitzes und die Facharztgruppe).

Es liegen keine Informationen zum Geschlecht der Patienten vor. Über die vorliegende Pharmazentralnummer (PZN) wurde den Arzneiverordnungen mithilfe der jeweils gültigen WIdO-Stammdatei der ATC-Code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem für Arzneimittel) und die definierten Tagesdosen (engl. „defined daily dosis“, DDD) zugewiesen. Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit DDDs wird jährlich vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlicht und steht auch über das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) als sogenannte WIdO-Stammdatei zu Verfügung [13, 14]. Die AVD-Daten wurden durch die KBV auf Basis der pseudonymisierten Betriebsstättennummer (BSNR) mit den Daten des Bundesarztregisters verknüpft, damit sie auch auf Kreisebene verwendet werden können. Sie enthalten keine Sozialdaten. Die Daten wurden über das elektronische Gesundheitssystem (eGIS) der KBV abgerufen [15,16].

Ambulante vertragsärztliche Abrechnungsdaten (VDA) gemäß § 295 SGB V

Die ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten sind ein bundesweiter und kassenübergreifender Datensatz mit Angaben zu den GKV-Versicherten, die während des betrachteten Abrechnungszeitraums mindestens einem Arztkontakt bei einem Vertragsarzt hatten. Sie enthalten Angaben

- zum Arzt bzw. zur Praxis (z. B. die pseudonymisierte Betriebsstättennummer (BSNR), die Hausarzt-Facharzt-Kennung und der KV-Bereich);
- zum Patienten (die pseudonymisierte Versicherungsnummer, das Institutskennzeichen der Krankenversicherungskarte (KVK-IK), das Geburtsdatum und das Geschlecht); und
- zu den Diagnosen (praxis- und patientenbezogen pro Quartal).

Die VDA-Daten enthalten gemäß Datenschutzaufgaben keine Angaben zu den abgerechneten erbrachten vertragsärztlichen Leistungen, können aber mit den ebenfalls pseudonymisierten AVD-Daten verknüpft werden.

Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamtes

Dieser Datensatz der Gesamtbevölkerung von DESTATIS beinhaltet alters- und geschlechtsbezogene Daten auf Kreisebene für den Analysezeitraum 2009 bis 2012. Er dient als Bezugsgröße für die Berechnung der Indikatoren und wurde für die direkte Altersstandardisierung verwendet (Referenzpopulation) [17].

In dem verfügbaren Datensatz wird keine Unterscheidung zwischen Personen vorgenommen, die in der gesetzlichen (GKV) und in der privaten Krankenversicherung (PKV) versichert sind. Die Nutzung dieser Daten als Nenner kann zu einer Unterschätzung der Indikatoren führen, da bundesweit über 10 % der Bevölkerung in der PKV versichert sind. Der Anteil an Privatversicherten schwankt regional stark [18]. Durch die Verwendung der KM6-Statistik, der Bevölkerungsstatistik der GKV-Versicherten des Bundesministeriums für Gesundheit, könnte diese Fehleinschätzung zwar vermieden werden, weil bei diesem Datensatz nur gesetzlich Versicherte eingeschlossen werden [19]. Jedoch sind die KM6-Daten nur auf Bundesland- und nicht auf Kreisebene verfügbar. Eine weitere Alternative wäre, als Nenner die Anzahl der GKV-Versicherten über die ambulanten Abrechnungsdaten zu ermitteln. In diesem Fall würden die Ergebnisse jedoch überschätzt werden, da zwischen 7 und 13 % der GKV-Bevölkerung regelmäßig keinen Arztkontakt aufweisen [20, 21].

Regionale Einheiten

Die Daten wurden auf Basis folgender administrativer, regionaler Einheiten aggregiert und ausgewertet:

- Bundesebene;
- KV-Bereiche (Bereiche, für die die jeweiligen KVen zuständig sind; abgesehen von Nordrhein-Westfalen, das in die KV-Bereiche Nordrhein und Westfalen-Lippe unterteilt ist, stimmen die Zuständigkeitsbereiche mit den Bundesländern überein); und
- Kreise.

Bei der Zuordnung wurde das Wohnortprinzip verwendet, d. h. der Wohnort des Patienten war

ausschlaggebend für die Zuteilung. Dieser Ansatz eignet sich, um die medizinische Versorgung aus Sicht der Patienten darzustellen. Hingegen wird beim sogenannten Leistungsprinzip das regionale Ordnungsverhalten der Ärzte aufgezeigt, da der Ort der Leistungserbringung als Auswahlkriterium dient. Die Berechnung mittels beider Bezugsgrößen kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, da einige Patienten Ärzte außerhalb ihres Wohnortes aufsuchen. Diese sogenannte Mitversorgung ist regional unterschiedlich ausgeprägt [22].

Definition der Studienpopulation und der verwendeten Variablen

Im Folgenden werden die Kennzahlen und Variablen definiert, die bei der Analyse verwendet wurden.

Die Studienpopulation ist die Bevölkerung Deutschlands der Jahre 2009 bis 2012.

Altersstandardisierte Versorgungsrate

Altersstandardisierte Versorgungsrate = $\frac{\text{altersstd. Verordnungsmenge}}{\text{Studienpopulation}} \cdot 100.000$

Die Versorgungsrate wurde für die Quartale III/2009 bis IV/2012 berechnet. Raten auf Kreisebene wurden direkt altersstandardisiert berechnet. Als Referenzpopulation wurde die Gesamtbevölkerung Deutschlands aus dem Jahr 2009 aus dem Datensatz von DESTATIS verwendet.

Wirkstoffanteil je Antidiabetika exklusive Insuline (A10B)

Wirkstoffanteil je A10B-Verordnung = $\frac{\text{verordnete Menge des Wirkstoffs}}{\text{Verordnete Menge an Antidiabetika exklusive Insuline (A10B)}}$

Differenziert wird nach Kreisen und Arztgruppen.

Arztdichte

Ärzte je 100.000 Einwohner = $\frac{\text{Ärzte}}{\text{Studienpopulation}} \cdot 100.000$

Diese Variable wurde für die Hausärzte (einschließlich hausärztlich tätiger Internisten), die für die Diabetesversorgung relevanten fachärztlich tätigen Internisten (Gastroenterologen,

Kardiologen, Nephrologen, Pneumologen, Hämato-Onkologen, Endokrinologen und weitere Internisten), die Diabetologen und die Gesamtzahl der Vertragsärzte, die primär an der Diabetesversorgung beteiligt sind (Hausärzte und die für die Diabetesversorgung relevanten fachärztlichen Internisten), berechnet. Die Anzahl an Diabetologen und deren Praxisstandorte (auf Kreisebene) wurde mithilfe einer Liste der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ermittelt, die übrigen Arztzahlen stammen aus dem Bundesarztregister (BAR) der KBV und sind über die Homepage des Versorgungsatlas abrufbar [23-27].

Standardisierter bevölkerungsbezogener Diabetikeranteil (%)

standardisierter Diabetikeranteil je 100 Einwohner = $\text{std. Diabetikeranzahl} / \text{Studienpopulation} * 100$

Aus den VDA-Daten wurden alle Versicherten als Diabetiker identifiziert, die in zwei aufeinanderfolgenden Quartalen die Diagnose E10 bis E14 (Diabetes mellitus) aufwiesen. Da eine eindeutige Zuordnung des Diabetestyps bei diesem Datensatz nicht immer möglich ist (Indikation für Liraglutid ausschließlich bei Diabetes Typ 2), wurde das Alter der Diabetiker als Einschlusskriterium gewählt. Die Patienten mussten mindestens 50 Jahre alt sein, um als Typ-2-Diabetiker gezählt zu werden. Durch dieses Kriterium wurde die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die ausgewählten Personen von einem Typ 2-Diabetes betroffen sind. Auf der anderen Seite wird die Wahrscheinlichkeit gering sein, dass Typ 2-Diabetiker nicht mitgezählt wurden, da bis zu diesem Alter die Prävalenz von Diabetes (alle Typen) unter 5 % liegt [3]. Es ergibt sich aber dennoch auf Basis dieses methodischen Vorgehens eine leichte Unterschätzung des Diabetikeranteils.

Es wurde die durchschnittliche Anzahl an Diabetikern zwischen 2009 und 2011 auf Kreisebene berechnet. Die Daten wurden direkt alters- und geschlechtsstandardisiert.

Statistische Instrumente

Zur Einteilung der Kreise in Gruppen mit einer ähnlichen Verordnungsentwicklung für Liraglutid wurden Clusteranalysen durchgeführt. Zuerst wurde eine hierarchische Clusteranalyse mit der

Single-Linkage-Methode durchgeführt, um Ausreißer zu identifizieren, wobei die Kreise Amberg, Marburg-Biedenkopf, Unstrut-Hainich-Kreis und Rügen identifiziert wurden. Anschließend wurde mit der Two-Step-Clusteranalyse die Gruppierung vorgenommen.

Folgende Variablen wurden als Kriterien für die Clusterbildung eingesetzt:

- Initialer Sprung = Differenz zwischen den Quartalen III/2009 und IV/2009;
- Verlauf nach dem Sprung = Differenz zwischen den Quartalen IV/2009 und IV/2012;
- Mittelwert ab Quartal IV/2009; und
- Varianz ab Quartal IV/2009.

Die gebildeten Cluster mussten keinen räumlichen Zusammenhang aufweisen. Zur deskriptiven Auswertung wurden die Clustermittelwerte von gesundheitsbezogenen, soziodemografischen, versorgungsstrukturbezogenen und geografischen Faktoren berechnet und miteinander verglichen.

Gesundheitsbezogene und soziodemografische Variablen: Anteil an Diabetikern, Anteil an Adipösen [28] und der sozioökonomische Gesundheitsindex (SGX) [29].

Versorgungsstrukturbezogene Variablen: Hausarztichte je 100.000 Einwohner (einschließlich hausärztlich tätiger Internisten), Dichte der für die Diabetesversorgung relevanten fachärztlichen Internisten je 100.000 Einwohner (Gastroenterologen, Kardiologen, Nephrologen, Pneumologen, Hämato-Onkologen, Endokrinologen und weitere Internisten), Diabetologendichte je 100.000 Einwohner, Dichte der primär versorgungsrelevanten Ärzte bei Diabetes je 100.000 Einwohner (Hausärzte und die für die Diabetesversorgung relevanten fachärztliche Internisten), Distanz zum nächsten Universitätsklinikum (in m), Kreis mit Universitätsklinikum (0/1-Variable) [30].

Geografische Variablen: Wohnort-KV, Kreistypen (Kernstadt, verdichtetes Umland, ländliches Umland und ländlicher Raum gemäß Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung

(BBSR) [31], alte/neue Bundesländer (0/1-Variablen) und der Urbanitätsindex (UX) [29].

Anschließend wurde im Rahmen einer Post-hoc-Analyse die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Cluster zu gehören anhand multinomialer logistischer Regressionsmodelle geschätzt. Als erklärende Variablen gingen die oben beschriebenen Variablen ein. Zunächst wurden univariante Analysen durchgeführt, anschließend wurden zwei Modelle gebildet, die jeweils mehrere erklärende Variablen beinhalteten (siehe Modelle). Die Referenzgruppe war Cluster 1, ein Cluster mit Kreisen, in denen während des gesamten Beobachtungszeitraums Liraglutid nur in geringem Umfang verordnet wurde. Modelliert wurde die Wahrscheinlichkeit einem bestimmten Cluster anzugehören; es wurden Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle (OR, 95 % CI) berechnet.

Modell 1:

$$\log \frac{\Pr(Y = j)}{\Pr(Y = j')} = \alpha + \beta_1 \text{Diabetiker} + \beta_2 \text{Adipöse} + \beta_3 \text{Diabetologen} + \beta_4 \text{Ärztedichte} + \beta_5 \text{Kreistyp} + \beta_6 \text{OstWest}$$

Modell 2:

$$\log \frac{\Pr(Y = j)}{\Pr(Y = j')} = \alpha + \beta_1 \text{Diabetiker} + \beta_2 \text{Adipöse} + \beta_3 \text{Diabetologen} + \beta_4 \text{Ärztedichte} + \beta_5 \text{SGX} + \beta_6 \text{UX}$$

wo j das Cluster 2, 3 oder 4

und j' das Referenzcluster 1 ist.

Die Datenanalyse wurde mit IBM SPSS Statistics Versionen 21 und 22 sowie mit Microsoft Excel 2010 durchgeführt.

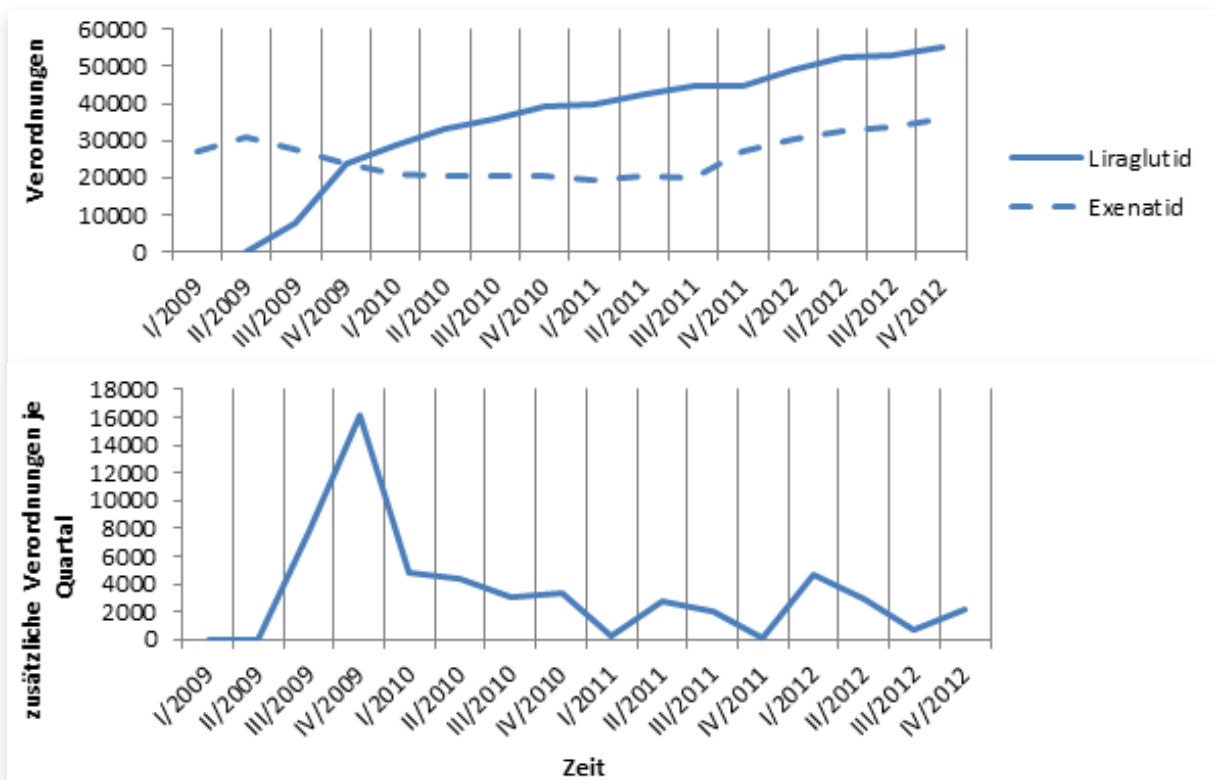


Abbildung 1: Entwicklung der Liraglutid- und Exenatid-Verordnungen insgesamt (oben) und des quartalsweisen Verordnungszuwachses nur für Liraglutid (unten) zwischen I/2009 und IV/2012 (jeweils bundesweite Angaben)

Ergebnisse

Bundesebene

Vom Zeitpunkt der Markteinführung (Quartal III/2009) bis zum Ende der Beobachtungsperiode (Quartal IV/2012) war bundesweit ein Anstieg der Liraglutid-Verordnungen zu verzeichnen (siehe Abbildung 1). Die Anzahl der Verordnungen stieg von 7.745 auf 55.019 je Quartal. Den größten Verordnungszuwachs gab es direkt nach der Einführung zwischen Quartal III/2009 und Quartal IV/2009.

Beim Vergleich der Verordnungsmengen der beiden GLP-1-Analoga wurde deutlich, dass Liraglutid bereits ein halbes Jahr nach Markteinführung höhere Verordnungszahlen aufwies als das im Jahr 2007 eingeführte Exenatid (siehe Abbildung 1).

Dessen Verordnungszahlen sanken zwischen Quartal II/2009 und Quartal I/2010 um etwa ein Drittel (ca. 10.000 Verordnungen). Durch die Einführung des zweiten Exenatids Bydureon® im September 2011 stieg der Absatz der Exenatide erneut, jedoch betrug die Differenz zu Liraglutid im Quartal IV/2012 immer noch ca. 20.000 Verordnungen.

Verordnung nach Arztgruppen

Im Zeitraum zwischen 2009 und 2012 wurden 84,5% aller Liraglutid-Verordnungen von Hausärzten und 13,6% von den für die Diabetesversorgung relevanten Facharztinternisten veranlasst (siehe Abbildung 2a). Knapp 2% der Verordnungen wurden von anderen (Fach-) Ärzten wie z. B. Augenärzten und Neurologen verordnet. Die Verordnungsentwicklung von Liraglutid verlief bei den Hausärzten und den für die Diabetesversorgung relevanten fachärztlichen Internisten sehr ähnlich. Allerdings zeigt

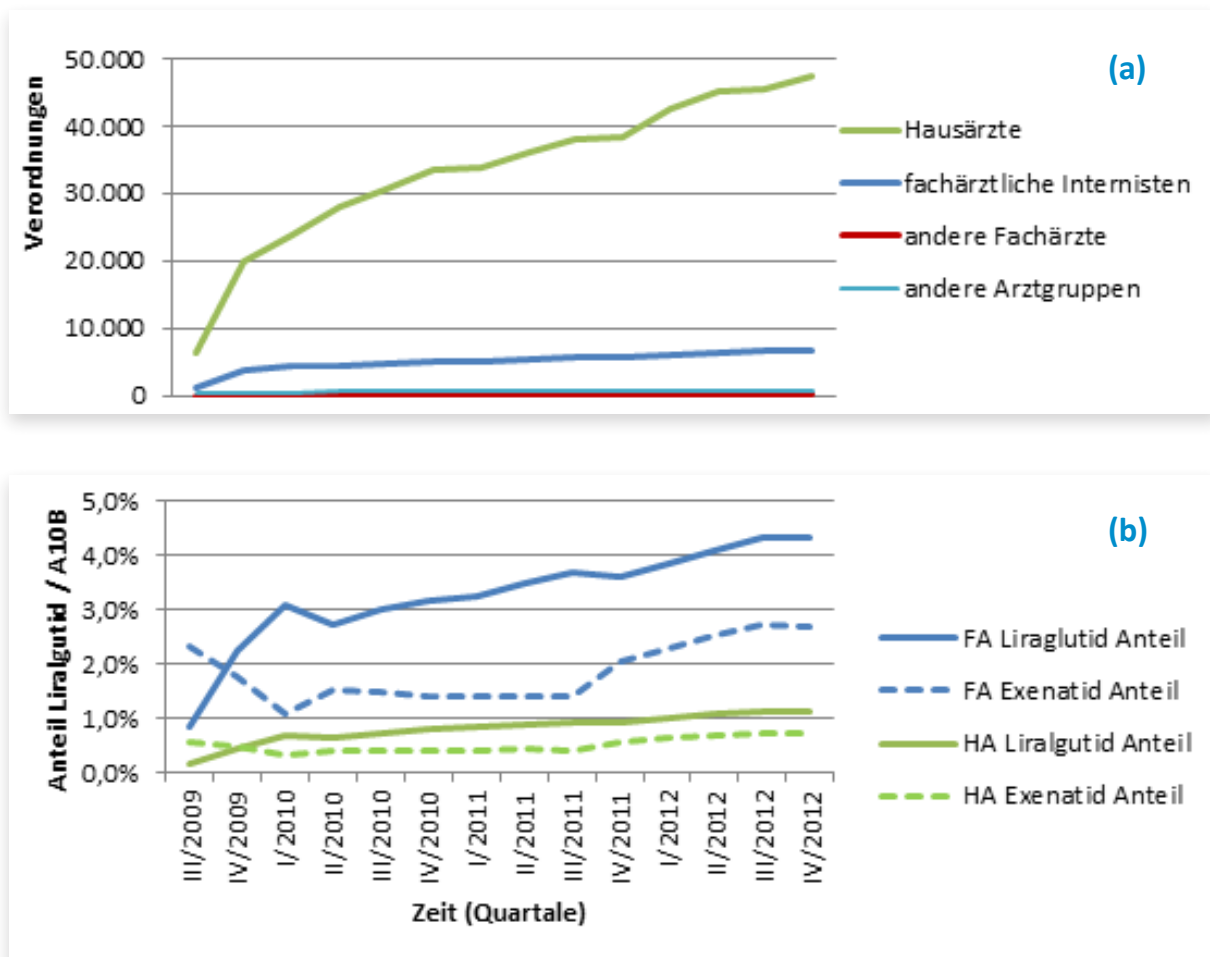


Abbildung 2: Liraglutid-Verordnungen durch zwei Fachgruppen (Hausärzte bzw. fachärztliche Internisten) nach Quartalen im Zeitraum vom 3. Quartal 2009 bis 4. Quartal 2012:
(a) Gesamtzahl der Liraglutid-Verordnungen im Quartal und
(b) Anteil der Liraglutid- und Exenatid-Verordnungen gemessen an den Antidiabetika exklusive Insuline (A10B) in %

der Vergleich des relativen Anteils von Liraglutid gemessen an allen A10B-Verordnungen, dass der Verordnungsanteil bei den fachärztlichen Internisten um ein Vielfaches höher war als bei den Hausärzten. Ab 2010 war der Verordnungsanteil etwa 2,8 Mal höher (siehe Abbildung 2b). Die für die Diabetesversorgung relevanten Facharztinternisten verordnen also insgesamt weniger Antidiabetika als die Hausärzte. Wenn sie allerdings orale Antidiabetika verordnen, verschreiben sie häufiger Liraglutid als die Hausärzte.

Sowohl die Hausärzte als auch die für die Diabetesversorgung relevanten Facharztinternisten verordneten ab 2010 etwa doppelt so viel Liraglutid wie Exenatid (Hausärzte durchschnittlich 1,8 Mal und fachärztliche Internisten 2,1 Mal so viel). Nach der Einführung des zweiten Exenatids Bydureon® im September 2011 verringerte sich bei den Facharztinternisten die Differenz (siehe Abbildung 2b).

KV-Bereichs- und Kreisebenen

Auf KV-Bereichsebene waren insbesondere im dritten Jahr nach der Markteinführung regionale Unterschiede erkennbar. Die Spanne des

Liraglutid-Verordnungsanteils je 1.000 Einwohner und Quartal reichte in 2012 von 0,34 in Bremen bis 1,33 in Mecklenburg-Vorpommern. Es fiel auf, dass in den neuen Bundesländern Liraglutid häufiger verordnet wurde als in den alten Ländern (siehe Tabelle 1).

Bremen	0,34	Saarland	0,65
Baden-Württemberg	0,41	Berlin	0,65
Schleswig-Holstein	0,47	Nordrhein	0,72
Hamburg	0,47	Thüringen	1,08
Niedersachsen	0,47	Brandenburg	1,09
Bayerns	0,53	Sachsen	1,16
Westfalen-Lippe	0,56	Sachsen-Anhalt	1,16
Rheinland-Pfalz	0,57	Mecklenburg-Vorpommern	1,33
Hessen	0,60		

Tabelle 1: Liraglutid-Anteil je 1.000 Einwohner je Quartal im Jahr 2012

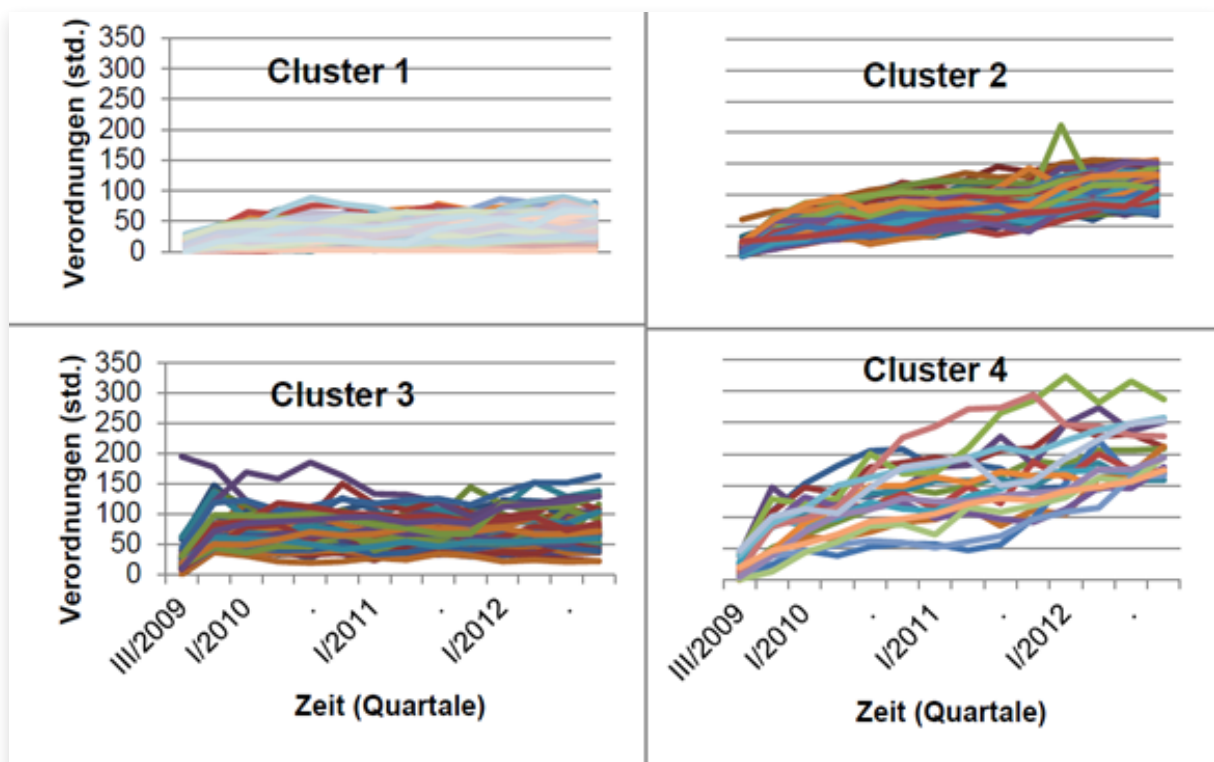


Abbildung 3: Darstellung der unterschiedlichen Verordnungsentwicklungen nach Markteinführung von Liraglutid in vier auf der Basis der Two-Step-Clusteranalyse gefundenen Clustern auf Kreisebene; altersstandardisierte Verordnungen pro 100.000 Einwohner (n=412 Kreise, davon als „Ausreißer“ nicht einbezogen n=4)

Regionale Besonderheiten waren auch auf Kreisebene erkennbar. Im ersten Jahr nach der Markteinführung war die altersstandardisierte Verordnungsrate in den meisten Kreisen noch sehr gering und auf einem ähnlichen Niveau. Allerdings stieg sie im Zeitverlauf in den neuen Bundesländern und im Rheinland etwas stärker an als in anderen Regionen. Die regionalen Unterschiede verringerten sich, wenn der Liraglutid-Anteil gemessen an den A10B-Verordnungen (Antidiabetika exklusive Insuline) oder der Liraglutid-Anteil je 100 Diabetiker anstelle der altersstandardisierten Verordnungsrate verwendet wurde. Im Kartenteil des Versorgungsatlas wurden diese drei Indikatoren für die folgenden Zeiträume kartografisch dargestellt: Quartal III/2009-II/2010, Quartal III/2010-II/2011 und Quartal III/2011-II/2012.

Verordnungsentwicklung auf Kreisebene

Clusterbildung

Vier Cluster stellten die optimale Gruppenanzahl zur Unterscheidung der Verordnungsentwicklungen auf Kreisebene dar.

Abbildung 3 zeigt die auf Basis der Two-Step-Clusteranalyse gefundenen Cluster. Es sind sowohl die ähnlichen Verordnungsverläufe innerhalb der Cluster als auch die Unterschiede zwischen den Clustern erkennbar.

Charakterisierung der Cluster

Der Vergleich der Clustermittelwerte der gesundheitsbezogenen und soziodemografischen Faktoren zeigte ähnliche Werte für die Cluster 1 und 3 bzw. die Cluster 2 und 4. Die Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich signifikant. Dieselbe Aufteilung war auch bei der Variable zur Unterscheidung zwischen alten und neuen Bundesländern erkennbar (siehe Tabelle 2).

Insgesamt waren in den Clustern 1 und 3 die sozialen und gesundheitlichen Belastungen der Bevölkerung eher gering, der Anteil an Diabetikern war im Vergleich zur anderen Gruppe niedrig.

Es befanden sich überwiegend Kreise der alten Bundesländer in dieser Gruppe. Hingegen war die Bevölkerung der Kreise von Cluster 2 und 4 durch signifikant höhere soziale und gesundheitliche Belastungen gekennzeichnet. Sowohl der Anteil an Diabetikern als auch der an Adipösen war deutlich höher. Viele Kreise dieser Gruppe lagen in den neuen Bundesländern.

Außerdem waren clusterspezifische Unterschiede in Bezug auf die ambulanten, vertragsärztlichen Versorgungsstrukturen erkennbar. Es waren signifikant mehr Diabetologen, Hausärzte und für die Diabetesversorgung relevante Facharztinternisten (je 100.000 Einwohner) in den Kreisen der Cluster 3 und 4 tätig als in den Kreisen der Cluster 1 und 2.

Insgesamt fällt auf, dass 70 % der westdeutschen Kreise zu Cluster 1 (n=245, „gleichbleibend niedriges Niveau“) gehörten und über 65 % der ostdeutschen Kreise zu Cluster 2 (n=92, „geringer Anstieg“). Diese beiden Cluster stellten somit die am weitesten verbreiteten, „typischen“ Verordnungsentwicklungen dar. Während die Verordnungsrate in Cluster 1 langfristig auf dem gleichen, eher niedrigen Niveau blieb, stieg sie in Cluster 2 gering an. Alle Stadtstaaten konnten Cluster 1 zugeordnet werden. Cluster 3 und 4 (n=52 bzw. n=19) sind im Vergleich dazu als besondere Verordnungsverläufe mit überdurchschnittlichen Verordnungsentwicklungen anzusehen. In den meisten Bundesländern befanden sich maximal 20 % der Kreise in diesen beiden Clustern, bei Cluster 3 waren es im Saarland mit 50 %, in Rheinland Pfalz (31 %) und Bayern (23 %) jedoch mehr. 86 % der Kreise aus Cluster 3 gehörten zu den alten Bundesländern und grenzen zum Teil räumlich aneinander. So gab es zum Beispiel in Nieder- und Oberbayern an der österreichischen Grenze ein Band von Kreisen, die zu Cluster 3 gehörten. Die Kreise aus Cluster 4 waren diffus über Deutschland verteilt, sodass für diese keine Zusammenhänge mit der geografischen Lage erkennbar waren (siehe Abbildung 4).

Kreise pro Cluster und Beschreibung des Verordnungsverlaufs	Cluster 1 N=245 Gleichbleibend niedriges Niveau		Cluster 2 N=92 Geringer Anstieg		Cluster 3 N=52 Zunächst Anstieg, danach gleichblei- bendes Niveau		Cluster 4 N=19 Ausgeprägter, kontinuierlicher Anstieg	
Abhängige Variablen der Regression								
	n	%	n	%	n	%	n	%
Diabetiker ^{1,2}		17,87		21,77		18,72		21,37
Adipöse ^{1,2} [28]		15,97		18,72		15,84		18,09
Adipöse Diabetiker ^{1,2} [28]		3,12		4,35		3,28		4,22
SGX ¹ [29]		-0,33		0,81		-0,28		0,84
Ost-West ¹		0,07		0,61		0,08		0,42
West (0)	226	92,2	36	39,1	45	86,5	10	52,6
Ost (1)	19	7,8	56	60,9	7	13,5	9	47,4
Kreistypen nach BBSR [31]								
1 = Kernstädte	39	15,9	15	16,3	13	25,0	3	15,8
2 = Verdichtetes Umland	110	44,9	27	29,3	19	36,5	4	21,1
3 = Ländliches Umland	49	20,0	26	28,3	6	11,5	4	21,1
4 = ländlicher Raum	47	19,2	24	26,1	14	26,9	8	42,1
UX ¹ [29]		-0,04		-0,18		0,39		0,41
Primär versorgungsrelevante Ärzte bei Diabetes ^{1,3}		73,28		73,07		80,40		87,47
Hausärzte ^{1,3}		64,03		63,09		67,10		70,91
Fachärztliche Internisten ^{1,3}		9,26		9,98		13,29		16,56
Diabetologen ^{1,3} [23]		1,14		1,09		1,92		2,02
Universitätsklinikum im Kreis ¹ [30]		0,07		0,1		0,1		0,11
Nein (0)	227	92,7	83	90,2	47	90,4	17	89,5
Ja (1)	18	7,3	9	9,8	5	9,6	2	10,5
Nähe zum nächsten Universitätsklinikum (m) ¹ [30]		46.519		44.341		47.911		43.834
¹ Clusterbezogener Mittelwert								
² Erkrankte Personen je 100 Einwohner								
³ Ärzte je 100.000 Einwohner								

Tabelle 2: Verordnungsentwicklung von Liraglutid nach Markteinführung in vier Clustern auf Kreisebene: Beschreibung und Vergleich der Clustermittelwerte mittels diverser gesundheitsbezogener, soziodemografischer, versorgungsstrukturbezogener und geografischer Einflussfaktoren (n / % (falls nicht anders angegeben))

Multinomiale logistische Regressionsmodelle

Die Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsmodelle sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die bereits bei der stratifizierten Betrachtung beobachteten clusterspezifischen Unterschiede konnten unterstützt werden. So war beispielsweise die Wahrscheinlichkeit von Kreisen der neuen Bundesländer um ein vielfaches höher, einem Cluster mit steigenden Verordnungszahlen (Cluster 2 und 4) zugeordnet zu werden. Ebenso erhöhte sich mit steigender Krankheitslast die Chance, den Clustern 2 oder 4 und nicht dem Referenzcluster 1 („gleichbleibend niedriges Niveau“) zugeordnet zu werden. Hingegen stieg mit jedem weiteren ambulant tätigen Arzt (je 100.000 Einwohner) die Chance, den Clustern 3 oder 4 zugeordnet zu werden. Die Variable zu den KV-Bereichen musste ausgeschlossen werden, da Kollinearitäten zwischen den einzelnen KV-Bereichsvariablen bestanden.

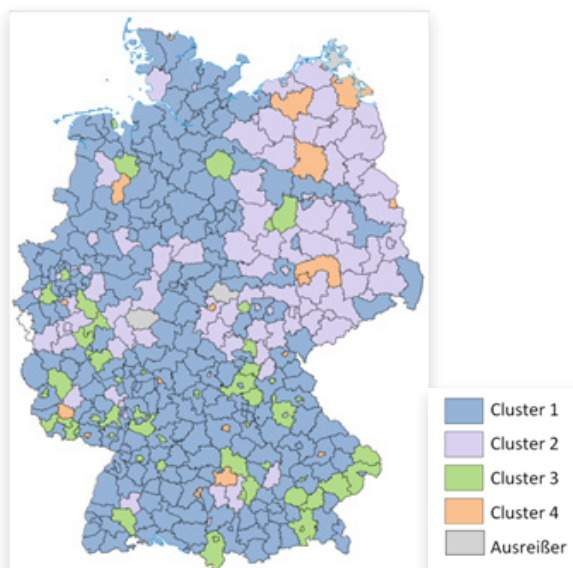


Abbildung 4: Verordnungsentwicklung von Liraglutid nach Markteinführung auf Kreisebene: Kartografische Darstellung der Kreise nach Clusterzugehörigkeit (vier Cluster auf Basis der Two-Step-Clusteranalyse)

	Signifikanzniveau (p)	Cluster 2 (OR)	3 (OR)	4 (OR)
Diabetiker ¹	0,000	1,535 (1,395-1,689)	1,132 (1,012-1,246)	1,480 (1,271-1,724)
Adipöse ¹	0,000	1,329 (1,220-1,448)		1,256 (1,083-1,445)
adipöse Diabetiker ¹	0,000	2,624 (2,020-3,408)		2,488 (1,724-3,589)
SGX	0,000	3,679 (2,71-4,994)		3,779 (2,286-6,248)
Ost-West	0,000	20,863 (10,928-39,829)		9,754 (3,463-27,472)
Kreistyp	0,036	--		--
1= Kernstädte		0,481 (0,252-0,918)		0,214 (0,061-0,744)
2= Verdichtetes Umland		--		--
3= Ländliches Umland		--		--
4= ländlicher Raum		--		--
UX	0,003		1,454 (1,111-1,903)	
Primär versorgungsrelevante Ärzte bei Diabetes ²	0,000		1,048 (1,023-1,072)	1,079 (1,045-1,115)
Hausärzte ²	0,000		1,054 (1,014-1,095)	1,105 (1,048-1,166)
Fachärztliche Internisten ²	0,000		1,107 (1,057-1,159)	1,168 (1,096-1,244)
Diabetologen ²	0,000		1,553 (1,249-1,931)	1,614 (1,183-2,203)
Universitätsklinikum im Kreis	0,854			
Nähe zum nächsten Universitätsklinikum (m)	0,852			

¹ Erkrankte Personen je 100 Einwohner
² Ärzte je 100.000 Einwohner

Tabelle 3: Verordnungsentwicklung von Liraglutid nach Markteinführung in vier Clustern auf Kreisebene: Odds Ratios (OR) mit Konfidenzintervallen für die Korrelation zwischen Clusterzugehörigkeit (Verordnungsentwicklung) und den Einflussvariablen (soziodemografische, versorgungs- und gesundheitsbezogene sowie geografische Indikatoren), univariabel

Die Ergebnisse der multivariablen Regressionsmodelle sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Bei beiden Modellen hatten der Anteil der Diabetiker und der Diabetologen einen signifikanten Einfluss auf die Clusterzugehörigkeit. Hingegen hatte die Dichte der primär versorgungsrelevanten Ärzte bei Diabetes nur noch bei Cluster 4 einen signifikanten Effekt. Dieser war aber wesentlich geringer ausgeprägt als der Effekt durch die Diabetologen. Der bei der univariablen Regression beobachtete Einfluss der Variable zur Unterscheidung zwischen alten und neuen Bundesländern hatte sich verändert. In Bezug

auf die Clusterzugehörigkeit zu Cluster 2 war er in Modell 1 um ein vielfaches stärker geworden. Allerdings war der Effekt bei Cluster 4 nicht mehr signifikant. Hingegen wurde der Einfluss des SGX bei Modell 2 stärker. Bei Kreisen mit einem hohen SGX (entspricht hohen sozialen und gesundheitlichen Belastungen) war die Wahrscheinlichkeit doppelt so hoch, zum Cluster 2 bzw. 4 (als zum Referenzcluster „gleichbleibend niedriges Niveau“) zu gehören. Die beiden Variablen, die die Urbanität des Kreises charakterisieren, wiesen in keinem der beiden Modelle einen Einfluss auf.

	Signifikanz	Cluster 2 (OR)	Cluster 3 (OR)	Cluster 4 (OR)
Modell 1				
Diabetiker ¹	0,004	1,196 (1,011-1,414)	1,272 (1,069-1,513)	1,431 (1,083-1,891)
Adipöse ¹	0,736			
Diabetologen ²	0,003	1,480 (1,113-1,968)	1,440 (1,098-1,888)	1,681 (1,134-2,491)
Primär versorgungsrelevante Ärzte bei Diabetes ²	0,004			1,083 (1,035-1,133)
Ost-West	0,000	10,643 (3,139-36,080)		
Kreistyp	0,903			
Modell 2				
Diabetiker ¹	0,000	1,345 (1,172-1,543)	1,290 (1,096-1,518)	1,362 (1,041-1,782)
Adipöse ¹	0,968			
Diabetologen	0,005	1,390 (1,055-1,831)	1,415 (1,090-1,837)	1,724 (1,154-2,577)
Primär versorgungsrelevante Ärzte bei Diabetes ²	0,006			1,071 (1,021-1,123)
SGX	0,000	2,079 (1,311-3,298)		2,385 (1,025-5,552)
UX	0,907			
¹ Erkrankte Personen je 100 Einwohner				
² Ärzte je 100.000 Einwohner				

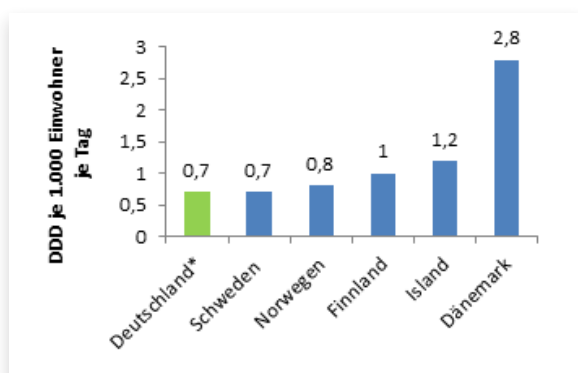
Tabelle 4: Verordnungsentwicklung von Liraglutid nach Markteinführung in vier Clustern auf Kreisebene: Odds Ratios (OR) mit Konfidenzintervallen für die Korrelation zwischen Clusterzugehörigkeit (Verordnungsentwicklung) und Einflussvariablen (soziodemografische, versorgungs- und gesundheitsbezogene sowie geografische Indikatoren), multivariabel, anhand von zwei Grundmodellen

Diskussion

Internationaler Vergleich und Verordnungverhalten auf Bundesebene

Bereits im ersten halben Jahr nach der Markteinführung von Liraglutid wurden über 30.000 Verordnungen veranlasst. Obwohl der Wirkstoff erst Mitte des Jahres verfügbar war, hat das GLP-1-Analogen 2009 von allen Neueinführungen dieses Jahres die dritthöchsten Verordnungszahlen [6].

Ein ausgeprägter Anstieg der Liraglutid-Verordnungen war auch in anderen Ländern erkennbar. Pottgård et al. untersuchten die Verordnungsentwicklung von Liraglutid in Dänemark und fanden stark steigende Verordnungszahlen während des gesamten Beobachtungszeitraums (2009 bis 2012) vor. Während die Anzahl an zusätzlichen Verordnungen (je Quartal) in Deutschland nach dem ersten halben Jahr nach der Markteinführung deutlich sank, nahm die für Dänemark berechnete Inzidenzrate (je Quartal je 1.000 Personenjahre) ab 2011/2012 zwar etwas ab, blieb jedoch auf einem wesentlich höheren Niveau als in Deutschland [32]. Auch in England stiegen die Verordnungszahlen bis 2012/2013 stark an [33]. Verglichen mit der Verordnungsentwicklung in Dänemark und England ist der Zeitraum der rapide ansteigenden Verordnungszahlen in Deutschland also eher kurz und das insgesamt erreichte Niveau niedriger.



* nur ambulante Verordnungen bei gesetzlich Versicherten (GKV)

Abbildung 5: Vergleich der 2012 verordneten DDDs je 1.000 Einwohner je Tag von Deutschland, Schweden, Norwegen, Finnland, Island, Dänemark [34-38]

Im Vergleich zu den nordeuropäischen Ländern wie Deutschland bei den in 2012 verordneten DDDs von Liraglutid je 1.000 Einwohner und Quartal ein ähnliches Verordnungsniveau wie Schweden und Norwegen auf (siehe Abbildung 5). Allerdings bezieht sich die für Deutschland berechnete Rate nur auf die ambulanten Verordnungen, während in den anderen Ländern sowohl die ambulant als auch die stationär verordneten DDDs berücksichtigt wurden. Arzneiverordnungsdaten aus Dänemark zeigen jedoch, dass weniger als ein Prozent der Verordnungen aus dem stationären Bereich stammen [32]. Dies ist ein Hinweis, dass Verordnungsmengen von Liraglutid im ambulanten Bereich wesentlich größer sind als im stationären Bereich. Eine direkte Übertragung dieses Wertes auf Deutschland ist jedoch nicht sinnvoll, da Unterschiede bezüglich der Aufgabenverteilung des ambulanten und stationären Sektors existieren. Ein direkter Vergleich der in 2012 im ambulanten Bereich verordneten DDDs zeigte aber, dass der Anteil an Liraglutid je A10B-Verordnung in Dänemark mit 8,3 % deutlich höher lag als in Deutschland mit 1,3 % [32].

Mögliche Gründe für den raschen Anstieg können das bereits bekannte Wirkprinzip der GLP-1-Analoga und die vereinfachte Anwendung gegenüber dem 2007 eingeführten Exenatid sein. Denn im Gegensatz zum Exenatid Byetta®, das zweimal täglich injiziert werden muss, muss Liraglutid nur einmal täglich injiziert werden. Diese These wird durch die beobachtete Verordnungsentwicklung der beiden Wirkstoffe bestärkt: Während die Verordnungsmengen von Liraglutid nach der Markteinführung stark stiegen, sanken die von Exenatid.

Möglicherweise sind die Verordnungsentwicklungsunterschiede auch ein Hinweis dafür, dass ärztlicherseits mehr dem auf die Diabetesforschung spezialisierten pharmazeutischen Unternehmen Novo Nordisk Pharma GmbH vertraut wird. Im Gegensatz dazu hat das Pharmaunternehmen Lilly Deutschland GmbH keinen Produktschwerpunkt für Antidiabetika, sondern bietet eine breite Produktpalette an Arzneimitteln an. Diese Entwicklung wurde bereits bei einer anderen Wirkstoffgruppe für Diabetiker beobachtet. Bezogen auf die Verordnungsmengen übertraf das 1999 eingeführte kurzwirksame Insulinanalogon Insulin aspart (NovoRapid®) von Novo Nordisk

das bereits 1996 eingeführte Präparat von Lilly Insulin lispro (Humalog®) [39]. Nach einer Studie von Miller et al. führte die Einführung von Liraglutid nicht zu einem anderen Verschreibungsverhalten bei den deutschen Ärzten. Die Patienten, die Liraglutid bzw. Exenatid einnahmen, unterschieden sich laut der Studie nur geringfügig bezüglich klinischer und demografischer Faktoren [40].

Es ist unklar, welchen Effekt externe Einflussfaktoren auf die Verordnungsentwicklung von Liraglutid hatten. Der sehr ausgeprägte Anstieg der Liraglutid-Verordnungen unmittelbar im ersten halben Jahr nach Markteinführung deutet aber darauf hin, dass insbesondere vor und während der Einführungsphase viele Marketingmaßnahmen durchgeführt wurden. Eventuell haben auch Diabetiker selbst Einfluss auf die Verordnungsentwicklung von Liraglutid genommen. Eine nicht-repräsentative Online-Befragung unter Diabetespatienten ergab, dass 96 % der Teilnehmer Liraglutid gegenüber Exenatid bevorzugen, da sie den Nutzen des Medikaments höher einschätzen [41]. Daher kann auch eine aktive Patientennachfrage dazu geführt haben, dass ab 2010 mehr Liraglutid als Exenatid verordnet wurde. Ob die G-BA-Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise 2008 einen Steuerungseffekt hatte, konnte aufgrund der vorhandenen Datenlage (Sekundärdaten) nicht geklärt werden. Unklar bleibt auch, welchen Einfluss die Budgetvorgaben für Arzneimittel auf das Ordnungsverhalten der Ärzte hatten. Die vergleichsweise niedrigen Ordnungszuwächse in den Quartalen I/2011 und IV/2011 könnten vermuten lassen, dass sie mit Budgetvorgaben zusammen hängen könnten. Es ist jedoch auch möglich, dass in diesen Quartalen weniger GKV-Rezepte geschrieben wurden, da viele Praxen aufgrund von Ferien während der Feiertage zum Jahreswechsel geschlossen waren. Bzgl. dieser Fragen sind tiefere Untersuchungen notwendig, die über Sekundärdatenanalysen hinausgehen und andere Studiendesigns und Datenquellen erfordern.

Vergleich des Ordnungsverhaltens von Haus- und Fachärzten

Seit der Markteinführung wird Liraglutid sowohl von Hausärzten als auch von fachärztlichen Internisten verordnet, wobei es sich bei letzteren

fast ausschließlich um die Gruppe der für die Diabetesversorgung relevanten Fachinternisten handelt. Die hohe Zahl an Verordnungen von Hausärzten unterstreicht, dass die meisten Diabetiker vom Hausarzt medizinisch versorgt werden. Andere Facharztgruppen verordnen Liraglutid nur in Ausnahmefällen. In Bezug auf die Präferenz eines GLP-1-Analogons sind keine fachgruppenspezifischen Unterschiede erkennbar, sowohl Hausärzte als auch fachärztliche Internisten bevorzugten Liraglutid gegenüber Exenatid. Allerdings ist das Ordnungsniveau gemessen an den A10B-Verordnungen bei den für die Diabetesversorgung relevanten Facharztinternisten wesentlich höher. Vermutlich behandeln die fachärztlichen Internisten kompliziertere, schwer einstellbare Diabetesfälle und verordnen deshalb vergleichsweise häufiger Liraglutid. Möglicherweise haben die Arztgruppen auch aufgrund der unterschiedlichen Ausbildungsinhalte und Patientenschwerpunkte unterschiedliche Kenntnisstände bzgl. neuer Arzneimittel.

Da es für Diabetologen in den in dieser Studie verfügbaren Sekundärdaten keine spezielle Fachgruppenkennung gibt und sich sowohl Hausärzte als auch Fachärzte entsprechend weiterbilden können, konnte die Verordnungsentwicklung bei den Diabetologen nicht spezifisch untersucht werden. Ebenfalls war es nicht möglich, Verordnungen, die von diabetologischen Schwerpunktpraxen ausgestellt wurden, zu identifizieren. Regionale Untersuchungen aus dem Bereich der KV Westfalen-Lippe aus dem Jahr 2014 zeigen jedoch, dass bei diabetologischen Schwerpunktpraxen der Anteil an Verordnungen von anderen Antidiabetika, exklusive Insuline (ATC-Code A10BX, dazu gehört u. a. Liraglutid) höher war als bei Praxen, die sich nicht spezialisiert haben [42].

Verordnungsentwicklungen im regionalen Vergleich

Auf Kreisebene konnte festgestellt werden, dass ca. 70 % der Kreise der alten Bundesländer ein gleichbleibendes Ordnungsniveau aufwiesen (Cluster 1), während es in ca. 65 % der Kreise der neuen Bundesländer einen geringen Anstieg gab (Cluster 2). Darüber hinaus gab es Kreise mit besonderen Ordnungsverläufen. Insgesamt konnten aufgrund der unterschiedlichen

Verordnungsentwicklungen vier Cluster identifiziert werden, die sich bezüglich soziodemografischer, versorgungs- und gesundheitsbezogener Charakteristika unterscheiden.

In den Kreisen, die ein gleichbleibendes Verordnungsniveau aufwiesen (Cluster 1), war der durchschnittliche Gesundheitszustand der Bevölkerung relativ gut und die Dichte der versorgungsrelevanten Ärzte bei Diabetes eher gering.

Hingegen ist die Bevölkerung der Kreise, die einen geringen Verordnungsanstieg zeigten (Cluster 2) durch verschiedene soziale und gesundheitliche Belastungen gekennzeichnet. Sowohl der Anteil an Patienten mit Diabetes als auch mit Adipositas an der Gesamtbevölkerung ist deutlich höher als in Cluster 1. Die Arztdichte ist allerdings auf einem ähnlichen Niveau wie in Cluster 1. Es ist davon auszugehen, dass die in den Kreisen des Clusters 2 tätigen Diabetologen fast 25 % mehr Diabetiker versorgen als diejenigen im Cluster 1.

Der Effekt wird noch deutlicher, wenn anstelle der kreisbezogenen Clustereinteilung zwischen den alten und neuen Bundesländern unterschieden wird. In den alten Bundesländern liegt der SGX durchschnittlich bei -0,4, was auf ein vergleichsweise hohes soziodemografisches und gesundheitliches Niveau dieses Indikators hinweist. Etwa 1,4 Diabetologen pro 100.000 Einwohner versorgen dort knapp 6.200 Diabetiker. Ein Diabetologe ist somit für durchschnittlich etwa 4.400 Diabetiker zuständig.

In den neuen Bundesländern liegen mit einem durchschnittlichen SGX von 1,5 vergleichsweise stärkere soziale und gesundheitliche Belastungen vor. Es leben dort ca. 9.500 Diabetiker je 100.000 Einwohner, die von durchschnittlich 0,64 Diabetologen pro 100.000 Einwohner versorgt werden. Damit entfallen etwa 14.900 Diabetiker auf einen Diabetologen. Verglichen mit den alten Bundesländern muss der Diabetologe in den neuen Bundesländern mehr als dreimal so viele Diabetiker versorgen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Variation der Versorgungsgrundlagen die Unterschiede bei der Verordnungsentwicklung von Liraglutid beeinflussen, wobei dieser Anteil in der aktuellen Studie methodisch bedingt und aufgrund der verfügbaren Datengrundlagen nicht bestimmt

werden konnte. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass Studien zur Verordnung auch bei anderen Wirkstoffen auf Variationen bei der Arzneimittelwahl zwischen den alten und neuen Bundesländern hinweisen [43].

Das Cluster 3 ist durch gleichbleibende Verordnungsmengen auf einem relativ hohen Niveau gekennzeichnet. Es befinden sich hauptsächlich Kreise der alten Bundesländer darin, die einen hohen Urbanitätsgrad und eine hohe Arztdichte aufweisen. Die Bevölkerung in den Kreisen dieses Clusters hat einen vergleichsweise eher guten Gesundheitsstatus. Wahrscheinlich stellt Cluster 3 eine Sonderform von Cluster 1 dar. Die dort vermutlich gut entwickelten Versorgungsstrukturen können ein möglicher Grund für die besondere Verordnungsentwicklung sein. Denn mit jedem tätigen Diabetologen steigt die Wahrscheinlichkeit eines Kreises um mehr als 60 %, zu Cluster 3 zugeordnet zu werden. Außerdem fällt auf, dass die Kreise dieses Clusters im Gegensatz zu Cluster 4 zum Teil räumlich beieinander liegen. In diesem Zusammenhang kann die Hypothese diskutiert werden, dass die Diabetologen dieser Regionen enger zusammenarbeiten und sich z. B. in Qualitätszirkeln über neue Behandlungsmethoden austauschen. Der räumliche Zusammenhang von Kreisen dieses Clusters kann außerdem ein Hinweis darauf sein, dass dort in der Einführungsphase ein intensiveres Pharmamarketing betrieben wurde. Da jedoch keine Daten zu den Marketing-Aktivitäten von Novo Nordisk vorliegen, bleibt unklar, auf welche Weise und in welchen Regionen das Pharmaunternehmen Einfluss auf die Verordnungsentwicklung genommen haben könnte. Weitere Studien wären notwendig, um diese Fragestellung zu beantworten, allerdings sind die Möglichkeiten dazu durch fehlende Datenverfügbarkeit eingeschränkt.

In Cluster 4 befinden sich die Kreise mit eher kontinuierlichen und stärker ansteigenden Verordnungszahlen. Diese liegen räumlich nicht zusammen, sondern stellen sich als einzelne, diffus in ganz Deutschland verteilte Kreise dar. Die hohen Standardabweichungen zeigen, dass sich die Kreise dieses Clusters stark unterscheiden. Insgesamt hat die Bevölkerung dieser Kreise aber eher hohe gesundheitliche Belastungen. Mit durchschnittlich 87 primär versorgungsrelevanten Ärzten je 100.000 Einwohner ist auch die

Anzahl an Vertragsärzten, die von Diabetikern aufgesucht werden können, überdurchschnittlich hoch. Die Analysen zeigen, dass die Dichte an primär versorgungsrelevanten Ärzten bei Diabetes einen positiven Einfluss auf die Clusterzugehörigkeit hat, allerdings ist der Effekt der Diabetologen noch stärker ausgeprägt.

Die Gesamtauswertung der vier Cluster zeigt, dass gesundheitsbezogene und soziodemografische Charakteristika der jeweiligen Bevölkerung und die vorhandenen Versorgungsstrukturen einer Region zum Teil starke Assoziationen mit den regional unterschiedlichen Verordnungsentwicklungen von Liraglutid aufweisen. Der Einfluss anderer möglicher Faktoren wie die Nähe zu Universitätskliniken oder der UX als Indikator für den Urbanisierungsgrad einer Region waren in multivariablen Modellen ohne Einfluss.

Stärken & Limitationen

Dies ist die erste deutsche Studie, in der die Verordnungsentwicklung von Liraglutid auf Bundes-, KV-Bereichs- und Kreisebene analysiert wurde. Es wurden aktuelle Daten aus den Jahren 2009 bis 2012 ausgewertet. Als Datenbasis wurden die bundesweit vorliegenden, kassenübergreifenden Arzneiverordnungsdaten der GKV-Versicherten verwendet. Zur Studienpopulation gehörten alle gesetzlich versicherten Personen (ca. 70 Millionen Menschen). Alternativ könnte zukünftig bei der Berechnung der Liraglutid-Verordnungsraten für den Nenner nicht die Gesamtbevölkerung, sondern die GKV-Bevölkerung (z. B. über den VDA-Datensatz) gewählt werden. Aufgrund der verwendeten Datengrundlage konnte das Liraglutid-Volumen, das im stationären Sektor verordnet wurde, in den Analysen nicht berücksichtigt werden. Liraglutid ist zwar ein Arzneimittel, das eher im ambulanten Bereich verordnet wird, allerdings bleibt offen, wieviel Liraglutid in Krankenhäusern verordnet wurde und ob es auch im stationären Bereich regionale Unterschiede gab. Insbesondere ist unklar, ob und in welchem Umfang im stationären Bereich Erstverordnungen von Liraglutid stattgefunden haben und ob diese dann im ambulanten Bereich weitergeführt wurden. Weitere Informationen, wie z. B. das Geschlecht des Patienten fehlten bei den Arzneiverordnungsdaten, sodass

bei der Verordnungsraten von Liraglutid keine Geschlechtsstandardisierung durchgeführt werden konnte. Sekundärdaten haben zudem den Nachteil, dass nur Korrelationen festgestellt, Kausalitäten dagegen methodisch bedingt nicht oder nur eingeschränkt nachgewiesen werden können.

Die AVD-Daten beinhalten alle ambulant ausgestellten Rezepte, die von den Betroffenen in der Apotheke eingelöst wurden. Die tatsächliche Liraglutid-Verordnungsraten der Ärzte wird über den berechneten Werten liegen, da möglicherweise nicht alle Patienten ihre Rezepte auch einlösen. Allerdings wird das bevölkerungswirksame Liraglutid-Volumen eher geringer sein, da nicht alle Patienten regelmäßig ihre Medikamente einnehmen.

Die Zielgruppe des Wirkstoffs sind gemäß vorliegenden Empfehlungen adipöse Typ 2-Diabetiker, bei denen mit oralen Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte. In dieser Studie konnte jedoch nicht geklärt werden, ob diese Patientengruppe tatsächlich das Medikament erhalten hat. Eine direkte Korrelation der Verordnungsentwicklung mit dem Anteil der Diabetiker an der Bevölkerung konnte zumindest nicht gezeigt werden. Zukünftige Analysen zu dieser Fragestellung sollten Aspekte wie die Erkrankungsschwere, Multimorbidität und Multimedikation sowie die ärztlichen Leistungsdichte d. h. auch der nicht-medikamentösen Behandlungsmaßnahmen berücksichtigen.

Es ist davon auszugehen, dass einige wichtige Einflussfaktoren nicht in die Regressionsgleichung mit aufgenommen wurden, da die Vorhersagequote für Cluster 3 bei beiden Modellen bei 10 % lag. Eine wichtige fehlende Variable sind z. B. die regionalen Pharma-Marketing-Aufwendungen. Es war jedoch nicht möglich, Informationen und Daten dazu zu erhalten. Die je nach Modell schwankenden Odds-Ratios zeigen zudem, dass viele der erklärenden Variablen miteinander korrelieren. Es bestehen z. B. starke Zusammenhänge zwischen dem Anteil der Diabetiker und der Unterscheidung zwischen alten und neuen Bundesländern, dem SGX bzw. dem Adipositasanteil. Außerdem sind einige Variablen zum Gesundheitszustand der Bevölkerung Schätzwerte. Der Vergleich mit anderen Datenquellen zeigt jedoch, dass diese Variablen sehr realitätsnah geschätzt wurden [28].

Zusammenfassung & Schlussfolgerung

Liraglutid weist während des gesamten Untersuchungszeitraums steigende Verordnungsmengen auf. Der hohe Verordnungszuwachs unmittelbar nach der Markteinführung deutet darauf hin, dass Liraglutid ärztlicherseits als risikoarm eingeschätzt und früh angenommen wurde. Der G-BA hatte aufgrund der unklaren Nutzen-Schaden-Bilanz und der hohen Kosten empfohlen, Liraglutid nur in Ausnahmefällen zu verordnen [9]. Eine ähnliche Verordnungsentwicklung wurde auch in anderen europäischen Ländern wie Dänemark und Großbritannien beobachtet. Im nordeuropäischen Vergleich waren die Verordnungsmengen in Deutschland sogar unterdurchschnittlich.

Auf Kreisebene wurden vier unterschiedliche Verordnungsentwicklungen beobachtet. Diese unterschieden sich in Bezug auf den Verordnungsverlauf und die -intensität. Die verschiedenen Verordnungsentwicklungen sind wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Voraussetzungen zurückzuführen, denn der Gesundheitszustand der Bevölkerung (Morbidität) und die Versorgungsstrukturen (Arztdichte) einschließlich der Diabetologendichte variieren regional. In Kreisen mit einem gleichbleibenden Verordnungsniveau war der Gesundheitszustand der Bevölkerung relativ gut und die Arztdichte eher gering. Hingegen war in Kreisen mit einem geringen Verordnungsanstieg die Bevölkerung durch verschiedene soziale und gesundheitliche Belastungen gekennzeichnet und es gab im Verhältnis eine geringe Arztdichte. Es ist davon auszugehen, dass die in den Kreisen des Clusters 2 tätigen Diabetologen fast 25 % mehr Diabetiker versorgen als diejenigen im Cluster 1. Die Kreise, die eher kontinuierlichen und stärker ansteigenden Verordnungszahlen aufwiesen, lagen räumlich nicht zusammen, sondern stellten sich als einzelne, diffus in ganz Deutschland verteilte Kreise dar.

Mit der vorhandenen Datenstruktur und den angewandten Methoden konnte nicht ermittelt werden, welchen Einfluss Kliniken als Impulsgeber bei der Therapieeinstellung haben. Ein möglicher Einfluss des Pharmamarketings auf die Verordnungsentwicklung konnte mit

den vorhandenen Daten nicht untersucht werden. Weitere Analysen sind notwendig, um diese Fragestellung zu klären. Dazu werden auch andere Datenquellen als die in dieser Studie genutzten Sekundärdaten und erweiterte methodische Zugänge benötigt. Außerdem sollte die Verordnungsentwicklung anderer Medikamente analysiert werden, um zu prüfen, ob die Beobachtungen auch für andere Arzneimittel zutreffen oder einen Einzelfall darstellen. Der Einfluss der frühen Nutzenbewertung als neues Steuerungsinstrument des G-BA auf den Verordnungsverlauf neuer Arzneimittel sollte ebenfalls untersucht werden.

Literatur

1. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Arzneiverordnungsreport 2014, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2014
2. Cassel D. Im Visier der Kostendämpfung. Arzneimittel-Innovationen: Chancen, Risiken und Nebenwirkungen des AMNOG. GGW 2011, 11 (1): 15-24
3. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C: Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 5/6: 668-677
4. Köster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert. Direct costs of diabetes mellitus in Germany – CoDiM 2000-2007. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011, 119(6): 377-385
5. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. GBE kompakt 2(3). Robert Koch-Institut. Berlin, 2011
6. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Arzneiverordnungsreport 2010, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2010
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Liraglutid. Wirkstoff aktuell Ausgabe 1/2011. Link: <http://www.kbv.de/media/sp/Liraglutid.pdf>

8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) Victoza (Liraglutid). Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36 (5): 115-117
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweise zu Exenatide. Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008, BAnz. Nr. 181 (S. 4 261) vom 27.11.2008
10. Commission de la Transparence der Haute Autorité de Santé (HAS). Victoza. Link: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_900484/en/victoza (letzter Zugriff am 10.09.2015)
11. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves New Treatment for Type 2 Diabetes. Link: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm198638.htm> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
12. Scottish Medicines Consortium (SMC). Briefing Note: liraglutide (Victoza). Link: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/585_09_liraglutide___Victoza_/Brief_Note_liraglutide__Victoza_ (letzter Zugriff am 10.09.2015)
13. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen DDD. Köln, 2015. Link: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
14. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr [2005-2014]. Berlin, 2015. Link: http://wido.de/amtl_atc-code.html (letzter Zugriff am 10.09.2015)
15. John S, Kopetsch T. Das elektronische Gesundheitsinformationssystem (eGIS) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung – die Basis für eine übergreifende Versorgungsplanung, in: Strobl J, Blaschke T und Griebner G. Angewandte Geoinformatik 2011, Herbert Wichmann Verlag, VDE Verlag GmbH, Berlin/Offenbach, 2011
16. Kopetsch T, John S. Das elektronische Gesundheitsinformationssystem der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bundesgesundheitsbl 2014, 57 (2): 207-214
17. Destatis Statistisches Bundesamt. Bevölkerung der Jahre 2009-2012. Link: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/ThemaBevoelkerung.html> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
18. Sundmacher L, Ozegowski, S. Bedarfsplanung - Ziehen Privatpatienten Ärzte an? Gesundheit und Gesellschaft 2013, 16(12): 31-35
19. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KM6- Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte). Berlin, 2014. Link: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156::bmg (letzter Zugriff am 10.09.2015)
20. Robert Koch-Institut. GEDA-Studie. Daten und Fakten. Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, 2014
21. Grobe TG, Klingenberg A, Steinmann S, Szecsenyi. BARMER GEK Arztreport 2015. Band 30. BARMER GEK, Berlin, 2015
22. Czihal T, von Stillfried D, Schallock M. Regionale Mitversorgungsbeziehungen in der ambulanten Versorgung. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2012. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/22/Mitversorgung_Bericht.pdf (letzter Zugriff am 10.09.2015)
23. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Zertifizierte Arztpraxen/Kliniken. Link: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/zertifizierte-arztpraxenkliniken.html> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
24. Mangiapane S, Schulz M, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J, v Stillfried D. Erläuterungen

- zum Beitrag Fachärztliche Internisten je 100.000 Einwohner im Jahr 2011. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsstrukturen/?tab=6&uid=45> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
25. Schulz M, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J, Mangiapane S, v Stillfried D. Vertragsärzte und -psychotherapeuten je 100.000 Einwohner 2010 bis 2012 (nach Arztgruppen). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/versorgungsstrukturen/?tab=6&uid=20> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Bundesarztregister. Berlin, 2015. Link: http://www.kbv.de/html/themen_2826.php (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 27. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arztzahlen. Berlin, 2015. Link: <http://www.kbv.de/html/421.php> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 28. Kroll L, Lampert T. Regionalisierung von Gesundheitsindikatoren. Ergebnisse aus der GEDA-Studie 2009. Bundesgesundheitsbl 2012; 55 (1): 129-140
 29. Schulz M, Czihal T, Erhart M, von Stillfried D. Korrelation zwischen räumlichen Sozialstrukturfaktoren und Indikatoren des medizinischen Versorgungsbedarfs. Gesundheitswesen 2015; DOI: 10.1055/s-0034-1396888 (epub ahead of print)
 30. Verband der Uniklinika Deutschlands (VUD). Mitglieder. Link: <http://www.uniklinika.de/vud.php/cat/3/title/Mitglieder> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 31. Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung im Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung (BBSR). Karte Zusammengefasste Kreistypen, Stand 2009. Bonn, Link: http://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/Raumbeobachtung/Raumabgrenzungen/SiedlungsstrukturelleGebietstypen/Kreistypen_zus/Downloadangebote.html;jsessionid=1C82D291D6D1C85F246F8A9BFC48CDF0.live2051?nn=442908 (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 32. Pottegård A., Bjerregaard B, Larsen M, Larsen K, Hallas J, Knop F, Moreno S. Use of exenatide and liraglutide in Denmark: a drug utilization study. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70(2): 205-214
 33. Health & Social Care Information Centre (HSCIC). Prescribing for Diabetes. England 2005-06 to 2013-12. Link: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB14681> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 34. Danish National Institute for Health Data and Disease Control (Statens Serum Institut). Link: <http://www.medstat.dk/en/> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 35. Swedish National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen). Statistikdatabas för läkemedel. Link: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 36. Finnish Medicines Agency (fimea). Link: <http://www.fimea.fi/medicines> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 37. Icelandic Medicines Agency (IMA). Statistics: Drug Consumption in Island 2008-2013. Link: <http://www.ima.is/publications/statistics/> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 38. Norwegian Institute of Public Health. Link: <http://www.legemiddelforbruk.no> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 39. Telgheder M. Novo Nordisk greift Lilly an: Mehr Wettbewerb bei Diabetes-Mitteln. Handelsblatt, 01.04.2008, Link: <http://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/novo-nordisk-greift-lilly-an-mehr-wettbewerb-bei-diabetes-mitteln/2940974.html> (letzter Zugriff am 10.09.2015)
 40. Miller L, Burudpakdee C, Zagar A, Bhosle, M, Reaney M, Schabert V, Bruhn D: Exenatide BID and liraglutide QD treatment patterns among type 2 diabetes patients in Germany, in: J med econ 2012; 15(4): 746-757

41. Polster M, Zanutto E, McDonald S, Conner C, Hammer M. A comparison of preferences for two GLP-1 products – liraglutide and exenatide – for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Econ* 2010; 13(4): 655-661
42. Flume M (KVWL, Dortmund): persönliche Mitteilung (2015)
43. Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Entwicklung der ambulanten Antibiotikaverordnungen im Zeitraum 2008 bis 2012 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) - Versorgungsatlas. Berlin, 2014. Link: http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/50/VA_50_2014_Antibiotika_imZeitverlauf_2008bis2012_Bericht.pdf (letzter Zugriff am 10.09.2015)