Dr. Sabine Fuchs MPH
Karel Kostev
Wioletta Kotowa
Franz-Werner Dippel MSc

Insulin glargin und Exenatide bei Typ-2-Diabetes: Ein Kostenvergleich in Kombination mit oralen Antidiabetika

Abstract

Diese Studie untersuchte die Kosten einer Kombinationstherapie aus Exenatide (EXE) und einem oralen Antidiabetikum (OAD) versus einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) mit Insulin glargin (GLA) in der antihyperglykämischen Behandlung bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland auf der Basis von Versorgungsdaten. Es wurde eine historische Kohortenstudie mittels der repräsentativen IMS® Disease Analyzer Datenbank durchgeführt. Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetiker, die eine BOT mit GLA oder eine Kombinationstherapie mit EXE und OAD zwischen 1/2007 und 12/2008 begonnen hatten. Der Ressourcenverbrauch (Arztbesuche, Facharztüberweisungen und Hospitalisierungen) und die Kosten (direkte Kosten einer antihyperglykämischen Therapie und Kosten der Begleitmedikation) wurden für einen Zeitraum von 12 Monaten nach Therapiebeginn mit GLA/OAD (BOT) und EXE/OAD bestimmt. Mittels Regressionsanalyse wurden der adjustierte Ressourcenverbrauch und die adjustierten Kosten für GLA/OAD versus EXE/OAD berechnet. Die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA1c-Wert, Body-Mass-Index (BMI), Praxisschwerpunkt und Region wurden im Modell berücksichtigt. 1.934 Typ-2-Diabetiker wurden eingeschlossen, wovon 1.484 GLA/OAD erhielten und 450 Patienten mit EXE/OAD behandelt wurden. Die unadjustierten jährlichen direkten Kosten der antihyperglykämischen Therapie lagen bei 1.068 Euro für GLA/OAD und 1.740 Euro für EXE/OAD (Δ=672 Euro). Die adjustierten jährlichen direkten Kosten der antihyperglykämischen Therapie waren bei Typ-2-Diabetikern mit GLA/OAD niedriger als bei EXE/OAD; die Kostenersparnis betrug 640 Euro (p<0,0001) pro Patient und Jahr. Das Ergebnis dieser Analyse anhand von realen Versorgungsdaten zeigt, dass Kostenersparnisse durch das GLA/OAD-Behandlungsregime bei vergleichbarer Effektivität gegenüber EXE/OAD möglich sind. Nach Adjustierung blieb der Kostenvorteil von GLA gegenüber EXE bestehen. Daher könnte das GLA/OAD-Regime im Vergleich zur Kombinationstherapie aus EXE und OAD bei Typ-2-Diabetikern zu wesentlichen Einsparungen in Deutschland führen.

Keywords

Insulin glargin, basalunterstützte orale Therapie, Exenatide, orale Antidiabetika, Typ 2-Diabetes, Kostenvergleich, Deutschland

Typ-2-Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen. Derzeit sind etwa 7 Millionen Menschen in Deutschland davon betroffen (DiabetesDE 2009). Prognosen zufolge wird sich die weltweite Diabetesprävalenz bis zum Jahr 2030 verdoppeln (Wild 2004).
Der Leitbefund bei Typ-2-Diabetikern ist eine Hyperglykämie aufgrund einer unzureichenden Insulinsekretion der ß-Zellen verbunden mit einer Insulinresistenz des peripheren Gewebes. Der Typ-2-Diabetes ist mit typischen mikrovaskulären (z.B. Retinopathie, Nephropathie) und makrovaskulären (z.B. Schlaganfall und Myokardinfarkt) Komplikationen assoziiert. Der positive Effekt einer optimierten antihyperglykämischen Therapie auf die Reduktion von mikro- und makrovaskulären Spätfolgen konnte in Langzeitstudien belegt werden (UKPDS 1998; Holman 2008).

>> Im Allgemeinen wird der Typ-2-Diabetes zunächst mit nichtmedikamentösen Maßnahmen, wie Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und körperlicher Bewegung, behandelt. Führt dies nicht zu dem gewünschten Erfolg, erhalten die Patienten eine Pharmakotherapie mit oralen Antidiabetika (OAD). Ist die metabolische Kontrolle mittels Diät und OAD unzureichend, kann durch die zusätzliche Gabe von Insulin eine klinische Verbesserung erreicht werden (Holman 2007).

Die deutsche evidenzbasierte Behandlungsleitlinie zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes empfiehlt bereits bei einem Hb1Ac-Wert von 6,5 - 7,5% eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem zweiten OAD oder Exenatide. Bei einem Hb1Ac-Wert >7,5% wird eine Kombinationstherapie von OAD mit Insulin empfohlen (Matthaei 2009). Gemäß der internationalen Therapieleitlinie für Typ-2-Diabetiker stellt die basalunterstützte orale Therapie (BOT) die wirksamste Option zum Einstieg in die Insulintherapie dar (Nathan 2006).

In der OAD-Kombinationstherapie kommt zunehmend Exenatide (EXE) aus der Arzneimittel-Gruppe der Inkretin-Mimetika zum Einsatz. Das kürzlich eingeführte injizierbare GLP-1 Analogon EXE hemmt bei der Nahrungsaufnahme die Wirkung von Glukagon und erhöht die Menge des von der Bauchspeicheldrüse an das Blut abgegebenen Insulins. Dabei wird das Insulin in Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckerspiegels aus der Bauchspeicheldrüse ins Blut abgegeben (Lilly 2010). Klinische Studien belegen für die Kombination aus EXE und OAD (EXE/OAD) eine Reduktion des HbA1c-Wertes bei verminderter Hypoglykämierate (De Fronzo 2005; Kendall 2005).

Zur Einleitung der BOT wurde in der Vergangenheit meist NPH-Insulin (humanes Basalinsulin) eingesetzt. Jedoch kommt es bei der BOT mit NPH-Insulin aufgrund der intermediären, dosisabhängigen Wirkdauer (12-18 Std.) und eines ungleichmäßigen Wirkprofils vermehrt zu Hypoglykämien. Um die Limitationen von NPH-Insulin zu beheben wurden die beiden langwirksamen Insulinanaloga Glargin (≥ 24 Std.) und Detemir (16 bis 22 Std.) entwickelt. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sowie Metaanalysen zeigen eine geringere Hypoglykämiehäufigkeit unter einer BOT mit GLA gegenüber einer BOT mit NPH-Insulin bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung (Rosenstock 2005; Riddle 2003; Mullins 2007; Home 2010). Die Vorteile von GLA gegenüber NPH-Insulin spiegeln sich bereits im deutschen Versorgungsalltag wider. Eine aktuelle Studie zeigt, dass die meisten der Typ-2-Diabetiker in Deutschland mittlerweile eine BOT mit GLA erhalten (Kress 2009).

Hinsichtlich der klinischen Effektivität (RCT) gilt die Behandlung mit EXE/OAD einer Therapie mit GLA/OAD (BOT) als gleichwertig (Heine 2005, Barnett 2007). Der Nachweis einer vergleichbaren Wirksamkeit

Glossar

Basalunterstützte orale Therapie: Kombination aus einem langwirksamen Insulin (Basalinsulin) und einem oralen Antidiabetikum (Tablette). Humaninsulin: Insulin, das in Aufbau und Zusammensetzung dem menschlichen Insulinhormon völlig gleicht. Es wird heute biosynthetisch hergestellt. NPH-Insulin: intermediär wirksames Humaninsulin (12-18 Std.). Insulinanaloga: durch Veränderungen von Anzahl und Reihenfolge der Aminosäuren abgewandeltes Humaninsulin mit neuen Eigenschaften. Es gibt kurz- und langwirksame Varianten (z. B. Insulin glargin).
Legende: SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert, GLA= Insulin glargin, BOT= basalunterstützte orale Therapie, EXE= Exenatide, OAD= orale Antidiabetika.

über einen längeren Zeitraum sowie unter Alltagsbedingungen steht allerdings noch aus.

Für die Therapieentscheidung ist jedoch neben der klinischen Effektivität auch der Wirtschaftlichkeitsaspekt von Bedeutung. Die für das deutsche Gesundheitssystem durch Diabetes entstandenen direkten Kosten wurden für das Jahr 2001 auf 14,6 Milliarden Euro geschätzt (Köster 2006), Tendenz steigend (Weber 2006). Daher werden in dieser Studie die Kosten einer Kombinationstherapie aus EXE/OAD gegen die Kosten einer BOT mit GLA/OAD bei Typ-2-Diabetikern anhand von realen Versorgungsdaten in Deutschland verglichen.

Methoden

Diese historische Kohortenstudie wurde mittels der IMS®-Disease-Analyzer-Datenbank durchgeführt. Diese für Deutschland repräsentative Datenbank schließt Patientendaten aus Praxiscomputersystemen von ca. 3.000 niedergelassenen Ärzten ein (Becher 2009). Die Datenbank bietet pro Praxis eine vollständige Auflistung aller relevanten Patienteninformationen, Verordnungsdaten und Diagnosen (ICD-10-Klassifizierung und klartextliche Angaben) sowie Verbrauchs- und Labordaten. Der Medikamentenverbrauch wurde nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC) der „European Pharmaceutical Market Research Association" (EphMRA) ermittelt.

Es wurden Typ-2-Diabetiker eingeschlossen, die zwischen 01/2007 und 12/2008 eine GLA/OAD oder EXE/OAD Therapie begonnen hatten und deren Daten zwölf Monate vor und zwölf Monate nach Therapiebeginn dokumentiert waren. Das Patientenkollektiv wurde zudem durch folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

- Alle Patienten: zwölf Monate vor Therapiebeginn mindestens zwei Verordnungen eines OAD.
- GLA/OAD-Patienten: Vor Therapiebeginn mit dem Basalinsulin GLA und während des Beobachtungszeitraums keine Verschreibung von anderen Insulinen oder EXE.
- EXE/OAD-Patienten: Vor Therapiebeginn mit EXE und während des Beobachtungszeitraums keine Verabreichung eines Insulins oder Insulinanalogons.

Die Patientendaten mussten kontinuierlich dokumentiert sein. Zur Kontinuitätsprüfung wurde eine Mindestzahl von Arztbesuchen vor und nach Therapiebeginn definiert. Vor Therapiebeginn mussten die Patienten mindestens zwei Arztbesuche aufweisen, davon einen innerhalb eines Jahres vor Therapiebeginn. Im ersten Jahr nach Therapiebeginn mit entweder GLA oder EXE musste halbjährlich mindestens ein Arztbesuch erfolgen sowie ein weiterer Arztbesuch im zweiten Jahr nach Therapiebeginn.

Es wurden die Patientenmerkmale Alter, Geschlecht, Versicherungsstatus (gesetzlich/privat), Diabetesdauer, HbA1c-Wert (falls verfügbar), Body-Mass-Index (BMI, falls verfügbar), Region (Ost/West) und Schwerpunkt der Praxis (Allgemeinarzt/Facharzt) dokumentiert.

Ressourcenverbräuche und Kosten wurden für einen Zeitraum von 12 Monaten für GLA/OAD versus EXE/OAD ermittelt. Die direkten Kosten der antihyperglykämischen Therapie umfassten GLA, EXE, OAD, Blutzucker-Teststreifen, Zubehör (Pens), Verbrauchsmaterialien (Nadeln, Lanzetten) sowie die Gabe von Glukose (i.v.) bzw. Glukagon zur Behandlung von Hypoglykämien. Die direkten Kosten der nicht diabetischen Begleitmedikation, darunter Antihypertensiva (ATC Code C02, C03, C07, C08, C09), Lipidregulatoren (ATC C10), Antithrombotika (ATC B01) und Herztherapeutika/Blutgerinnungsmittel (ATC C01, B02) wurden für beide Vergleichskollektive erhoben. Weiterhin wurde die Anzahl von Hausarztvisiten, Facharztüberweisungen und Hospitalisierungen dokumentiert.

Die erhobenen Mengen und Kosten wurden mittels einer multivariaten Regressionsanalyse für die Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA1c-Wert, BMI-Wert, Region und Praxisschwerpunkt, adjustiert. Das Signifikanzniveau wurde bei p=0,05 festgesetzt.

Ergebnisse: Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 1.934 Patienten in die Datenbankanalyse eingeschlossen. 1.484 Patienten erhielten eine BOT aus GLA/OAD, 450 Patienten eine Kombinationstherapie aus EXE/OAD (Abb. 2).

Hinsichtlich der erhobenen Patientencharakteristika zeigten sich

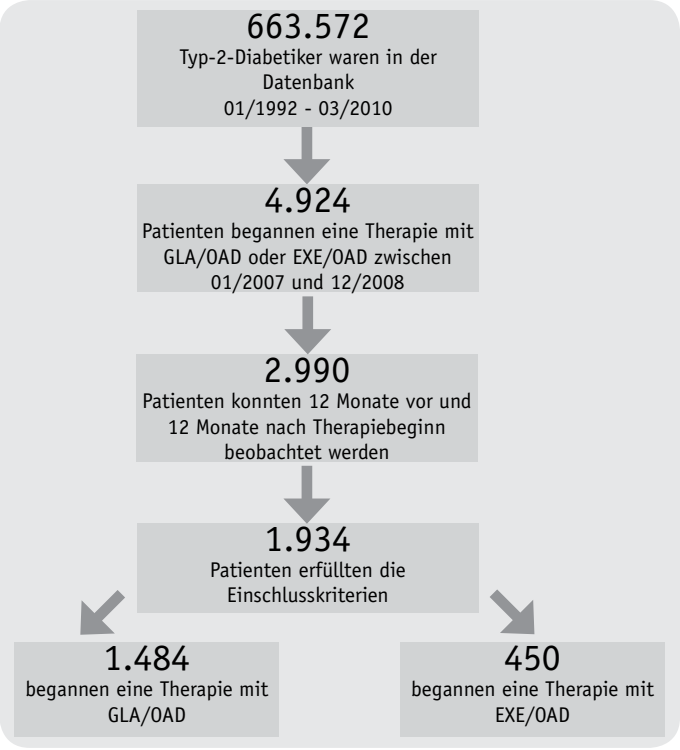


Abb 1: *Patientenselektion*

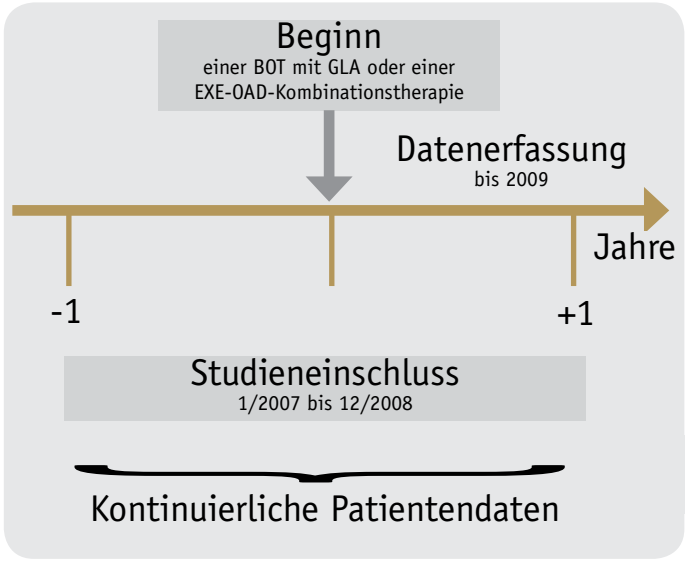


Abb 2: *Zeitstrahl*

signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven in Bezug auf Alter, Diabetesdauer, HbA1c-Wert, BMI, Versicherungsstatus und Praxisschwerpunkt. So hatten die Patienten in der GLA/OAD-Gruppe ein Durchschnittsalter von 70,2 Jahren gegenüber einem Durchschnittsalter von 58,1 Jahren in der EXE/OAD-Gruppe (p<0,0001). Die durchschnittliche Diabetesdauer lag mit 5,4 Jahren bei GLA/OAD-Patienten eineinhalb Jahre über der Diabetesdauer bei EXE/OAD-Patienten. Patienten der GLA/OAD-Gruppe wiesen im Durchschnitt höhere mittlere HbA1c- und niedrigere mittlere BMI-Werte (p<0,0001) auf. EXE/OAD-Patienten wurden häufiger in Praxen mit diabetologischem Schwerpunkt behandelt (57,8% vs. 18,8%; p<0,0001) und waren häufiger privat versichert (11,8% vs. 7,3%; p<0,0001) als GLA/OAD Patienten. In Bezug auf die Geschlechtsverteilung und die Praxisregion waren die beiden Patientengruppen vergleichbar (Tab. 1).

Ressourcenverbräuche:

In der unadjustierten Analyse kam es in der GLA/OAD-Gruppe durchschnittlich zu 27% mehr Hausarztvisiten als in der EXE/OAD-Gruppe.

Patientencharakteristika der Vergleichskollektive

Variable	GLA/OAD	EXE/OAD	p-Wert
Total (N / %)	1.484 [100,0%]	450 [100,0%]	
männlich (N / %)	788 [53,1%]	240 [53,3%]	0,93
privat versichert (N / %)	109 [7,3%]	53 [11,8%]	<0,0001
Alter (MW in Jahren / SD)	70,2 [11,4]	58,1 [10,8]	<0,0001
Diabetesdauer (MW in Jahren / SD)	5,4 [5,3]	3,9 [2,6]	<0,0001
Mittlerer HbA1c-Wert* (MW / SD)	7,6 [1,1]	7,3 [1,2]	<0,0001
Mittlerer BMI (MW / SD)**	30,7 [5,7]	35,6 [6,8]	<0,0001
Westdeutschland (N / %)	1.106 [74,5%]	343 [76,2%]	0,47
Praxis mit Schwerpunkt Diabetologie (N / %)	279 [18,8%]	260 [57,8%]	<0,0001

Tab. 1: *Patientencharakteristika der Vergleichskollektive; Quelle: IMS® Disease Analyzer. (Legende: * bekannt für 890 (60 %) und 263 (58 %) Patienten; ** bekannt für 282 (19 %) und 139 (31%) Patienten).*

Literatur

Barnett, A.H./Burger, J./Johns D./Brodows, R./Kendall, D.M./Roberts, A/Trautmann, M.E. (2007): Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. In: Clin Ther. 2007, 29(11):2333-48.

Becher, H./Kostev, K./Schröder-Bernhardi, D. (2009): Validity and representativeness of the „Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiology and pharmacoeconomy. In: Int J Clin Pharmacol Ther. 2009, 47(10):617-26.

Brändle, M./Erny-Albrecht, K.M./Goodall, G./Spinas, G.A./Streit, P./Valentine, W.J. (2009): Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. IN: Int J Clin Pharmacol Ther. 2009, 47(8):501-15

DeFronzo, R.A./Ratner, R.E./Han, J./Kim, D.D./Fineman, M.S./Baron, A.D. (2005): Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. In: Diabetes Care. 2005, 28(5):1092-100.

Dippel, F.-W./Schneider, T./Schöffski, O./Kleinfeld, A./Ponzel, R.: Insulin glargin: eine kostengünstige Alternative im Vergleich zu NPH-Insulin. In: Monitor Versorgungsforschung 06/09; S. 31-35.

Heine, R.J./Van Gaal, L.F./Johns, D./et al (2005): Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. In: Ann Intern Med 2005, 143:559-569.

Holman, R.R./Thorne, K.I./Farmer, A.J./Davies, M.J./Keenan, J.F./Paul, S./Levy, J.C. (2007): Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. In: N Engl J Med 2007, 357(17):1716-30.

Holman et al. (2008): 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. In: N Engl J Med 2008.

Home, PD./Fritsche, A./Schinzel, S./Massi-Benedetti, M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010;12:772-779.

Kendall, D.M./Riddle, M.C./Rosenstock, J./et al. (2005): Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005, 28: 1083-1091.

Köster, I./von Ferber1, L./Ihle P./Schubert I./Hauner H (2006): The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany - the CoDiM Study. In: Diabetologia. 2006, 49(7):1498-504.

Kress, S./Dippel, F.W./Kostev, K./, Pirk, O./Reichelt A./Kotowa W. (2009): Insulin glargin mit oralen Antidiabetika: Vorteilhafter Einstieg in die Insulintherapie. In: Diabetes Stoffw Herz 2009;18(5):377-85.

Matthaei, S./Bierwirth, R./Fritsche, A./Gallwitz, B./Häring, H.-U./Joost, H.-G./Kellerer, Ch./Kloos, T./Kunt, T./Nauck, M./et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. In: Diabetologie 2009, 5: 32-64.

Mittendorf, T./Smith-Palmer, J./Timlin, L./Happich, M./Goodall, G. (2009): Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. In: Diabetes Obes Metab. 2009, 11(11):1068-79.

Mullins, P./Sharplin, P./Yki-Jarvinen, H./Riddle, M.C./Haring, H.U. (2007): Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2007, 29(8): 1607-19.

Nathan, D.M./Buse, J.B./Davidson, M.B./Heine, R.J./Holman, R.R./Sherwin, R./Zinman, B. (2006): Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. In: Diabetes Care 2006, 29(8): 1963-72.

Riddle, M.C./Rosenstock, J./Gerich, J (2003): The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003, 26(11): 3080-6.

Rosenstock, J./Dailey, G./Massi-Benedetti, M./Fritsche, A./Lin, Z/Salzman, A. (2005): Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. In: Diabetes Care. 2005, 28(4):950-5.

Silverman, S.L (2009): From randomized controlled trials to observational studies. In: Am J Med 2009, 6(2):90-97.

Weber, C. et al. Cost of type 2 diabetes in Germany over 8 years (the ROSSO study No. 2) Journal of Medical Economics 2006;9:45-53.

Wild, S./Roglic, G./Green, A./Sicree, R./King H. (2004): Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. In: Diabetes Care, Volume 27, Number 5, 2004.

DiabetesDE (Hrsg.) (2009): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010: Mainz/Berlin: Kirchheim + Co. GmbH.

Lilly (2010): Fachinformation Byetta® - 5/10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen. In: http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep (abgerufen am: 25.06.2010).

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (2008): Intensive bloog-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes. (UKPDS 33). In: Lancet, 352:837-853.

Ebenso traten Krankenhauseinweisunge und Überweisungen an einen Facharzt jeweils häufiger bei GLA/OAD als bei EXE/OAD auf (Tab. 2).

Kosten:

Ressourcenverbräuche in den Vergleichskollektiven

Ressourcenverbräuche	GLA/OAD		EXE/OAD	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Hausarztvisiten	18,88	10,68	14,84	9,02
Krankenhaus-einweisungen	0,14	0,48	0,06	0,27
Überweisungen an Facharzt	3,67	4,09	3,2	4,83

Tab. 2: *Ressourcenverbräuche in den Vergleichskollektiven; Quelle: IMS® Disease Analyzer*

Die mittleren unadjustierten jährlichen Arzneimittelkosten der antihyperglykämischen Therapie waren 1.068 Euro (GLA/OAD) und 1.740 Euro (EXE/OAD). Die Kosten der nicht diabetischen Begleitmedikation lagen bei GLA/OAD-Patient höher (360 Euro) als bei EXE/OAD-Patienten (257 Euro). Dabei machten die Kosten für Antihypertensiva den größten Anteil aus (Tab. 3).

Die unadjustierten jährlichen Kosten der antihyperglykämischen Therapie bei EXE/OAD-Patienten setzten sich hauptsächlich aus den Kosten für EXE (68%), OAD (14%) und Blutzucker-Teststreifen (14%) zusammen. Wohingegen bei GLA/OAD-Patienten Blutzucker-Teststreifen den höchsten Kostenanteil bildete (41%), gefolgt von GLA (34%) und OAD (22%) (Abb. 3).

Jährliche Kosten der antihyperglykämischen Therapie und Begleitmedikation der Vergleichskollektive

Kosten der antihyperglykämischen Therapie	GLA/OAD		EXE/OAD	
	mittlerer AVP in Euro	SD	mittlerer AVP in Euro	SD
GLA	360,64	203,23	0	0
EXE	0	0	1175,97	553,32
OAD	233,37	279,14	250,33	284
Blutzucker-Teststreifen	436,34	491,04	243,18	371,61
Zubehör [Pens, Nadeln]	37,87	53,21	70,17	82,37
Glukose (i.v.)/Glukagon	0,07	1,49	0	0
Kosten der antihyperglykämischen Therapie gesamt	**1068,29**	**637,84**	**1739,65**	**799,41**
Kosten der nicht diabetischen Begleitmedikation				
Antihypertensiva	226,68	261,24	169,14	270,98
Lipidregulatoren	68,57	153,98	57,93	144,39
Antithrombotika	50,24	192,95	21,92	111,29
Herztherapeutika/Blutgerinnungsmittel	14,58	53,3	7,7	43,94
Kosten der nicht diabetischen Begleitmedikation gesamt	**360,06**	**419,31**	**256,69**	**362,19**

Tab. 3: *Ressourcenverbräuche in den Vergleichskollektiven, Quelle: IMS® Disease Analyzer*

Regressionsanalyse

In einer multivariaten Regressionsanalyse wurden die Ergebnisse für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA1c-Wert, BMI, Praxisschwerpunkt und Region adjustiert.

Es zeigte sich, dass die BOT mit GLA zu signifikanten jährlichen Einsparungen bei den direkten Kosten der antihyperglykämischen Therapie (Insulin, OAD, Teststreifen, Zubehör, Behandlung von Hypoglykämien) gegenüber einer EXE/OAD-Kombinationstherapie führte (-640 Euro; p<0,0001).

Dieser Kostenvorteil für GLA war insbesondere auf die Differenz der Kosten für GLA und EXE zurückzuführen (Δ=809 Euro; p<0,0001). Darüber hinaus wurde bei den Zubehörkosten ebenfalls ein Kostenvorteil von GLA/OAD gegenüber EXE/OAD festgestellt (Δ =37 Euro; p<0,0001). EXE/OAD-Patienten zeigten andererseits bei den adjustierten Kosten von Blutzucker-Teststreifen niedrigere Ausgaben als GLA/OAD-Patienten (Δ=203 Euro; p<0,0001). Für die Kosten der nicht diabetischen Begleitmedikation sowie für die OAD-Kosten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichskollektiven.

Hinsichtlich der Ressourcenverbräuche (Hausarztvisiten, Facharztüberweisungen und Hospitalisierungen) zeigte sich, dass in der adjustierten Analyse die GLA/OAD-Patienten weniger Hausarztvisiten und Facharztüberweisungen, jedoch mehr Krankenhauseinweisungen als EXE/OAD-Patienten aufwiesen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Tab. 4).

Diskussion

Die durchgeführte Analyse anhand von realen Versorgungsdaten zeigt, dass die adjustierten jährlichen Kosten der antihyperglykämischen Therapie von Typ-2-Diabetikern mit GLA/OAD unter denen

Differenzen der Kosten sowie der Ressourcenverbräuche

Kosten der antihyperglykämischen Therapie	GLA/OAD	
	adjustierter Unterschied zu EXE/OAD	p-Wert
Antidiabetika [GLA/EXE, OAD], Teststreifen, Zubehör] (Euro)	-640,18	<0,0001
GLA/EXE (Euro)	-808,62	<0,0001
OAD (Euro)	17,36	0,64
Blutzucker-Teststreifen (Euro)	203,42	<0,0001
Zubehör [Pens, Nadeln] (Euro)	-36,94	<0,0001
sonst. Medikamentenkosten (Euro)	-63,63	0,22
Ressourcenverbräuche		
Anzahl der Hausarztvisiten	-0,25	0,82
Anzahl der Hospitalisierungen	0,03	0,48
Anz. der Facharzt-Überweisungen	-0,31	0,47

Tab.4: *Differenzen der Ressourcenverbräuche, Quelle: IMS® Disease Analyzer*

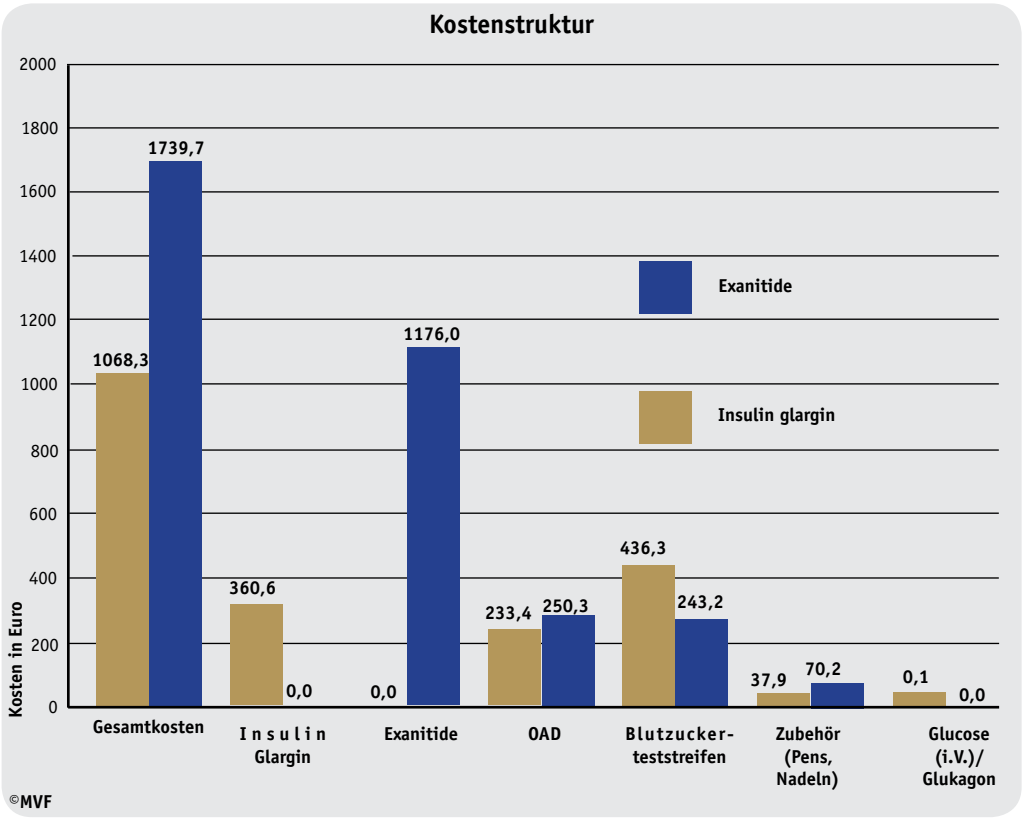


Abb 3: *Kostenstruktur*

einer EXE/OAD-Kombinationstherapie lagen (-640 Euro). Der Kostenunterschied war insbesondere auf die niedrigeren Arzneimittelkosten von GLA im Vergleich zu EXE zurückzuführen.

Nach dem Kenntnisstand der Autoren ist dies die erste Studie, die die Kosten von Typ-2-Diabetikern unter einer GLA/OAD und einer EXE/OAD in Deutschland auf Basis einer repräsentativen Datenbank miteinander vergleicht. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Datenbankanalyse müssen jedoch einige grundlegende Einschränkungen berücksichtigt werden. Da es sich um eine historische Kohortenstudie handelt, konnte keine Randomisierung der Patienten durchgeführt werden. Dies spiegelt sich in strukturellen Unterschieden der Patientengruppen wider. So waren die Patienten der EXE/OAD-Gruppe jünger, hatten eine kürzere Diabetesdauer, einen niedrigeren HbA1c-Wert, einen höheren BMI, waren häufiger privat versichert und wurden häufiger in einer diabetologischen Praxis behandelt als GLA/OAD-Patienten. Die Unterschiede in den genannten Basischarakteristika können nur zum Teil über die unterschiedlichen Verordnungsgewohnheiten erklärt werden. Gemäß der deutschen evidenzbasierten Behandlungsleitlinie wird die EXE/OAD-Kombinationstherapie bereits bei einem HbA1c-Wert von >6,5% empfohlen, während die BOT erst bei HbA1c-Werten >7,5% zur Anwendung kommen sollte (Matthaei 2009). Der höhere BMI-Wert in der EXE-Gruppe könnte durch die erwartete gewichtsreduzierende Wirkung von EXE bedingt sein. Es ist anzunehmen, dass ein Arzt einem übergewichtigen Patienten bei einem grenzwertigen HbA1c-Wert eher EXE als GLA verschreiben würde. Diese zum Teil nachvollziehbaren und erklärbaren Differenzen in den Basischarakteristika könnten auch den unterschiedlich hohen Ressourcenverbrauch beider Gruppen bedingen. Tatsächlich wurden in der GLA/OAD-Gruppe häufiger Arztbesuche, Facharztüberweisungen und Krankenhauseinweisungen dokumentiert. Dies könnte insbesondere durch den Altersunterschied (GLA-Patienten waren durchschnittlich 70,2 Jahre alt versus 58,1 Jahre in der EXE-Gruppe) bedingt sein, da anzunehmen ist, dass ältere Patienten mehr Begleiterkrankungen haben und daher vermehrt Arztbesuche und Krankenhauseinweisungen aufweisen. Weiterhin war auch der Verbrauch von Blutzucker-Teststreifen in beiden Gruppen unterschiedlich, da GLA-Patienten häufiger Selbstkontrollen des Blutzucker-Spiegel durchführen als Patienten, die nur mit OAD oder EXE/OAD behandelt werden. So fielen bei GLA-Patienten 436 Euro für Blutzucker-Teststreifen an, während EXE-Patienten nur Teststreifen für insgesamt 243 Euro verbrauchten. Trotz der genannten strukturellen Unterschiede der Vergleichskollektive zeigte sich bereits in der unadjustierten Analyse ein Kostenvorteil für GLA gegenüber EXE, der auch nach der multivariaten Regressionsanalyse, korrigiert für die genannten Unterschiede, bestehen blieb.

Zwei Kosten-Effektivitäts-Studien, die auf Basis eines validierten Diabetes-Modells Kosten und Nutzen von GLA/OAD und EXE/OAD in der Therapie von Typ-2-Diabetikern einander gegenüberstellen, kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Kosten einer BOT mit GLA unter denen der EXE/OAD-Kombinationstherapie liegen (Mittendorf 2009; Brändle 2009). Die deutsche Studie untersuchte GLA versus EXE bei Typ-2-Diabetikern über einen Zeitraum von 10 Jahren und kam zu dem Ergebnis, dass die 10-Jahres-Kosten mit EXE um 3.854 Euro pro Patient über den Kosten einer BOT mit GLA, bei vergleichbarer Lebensqualität und Überlebenszeit, lagen (Mittendorf 2009). Die Studie innerhalb des Schweizer Gesundheitssystems wurde über einen Zeithorizont von 35 Jahren modelliert. Ebenfalls war EXE teurer als GLA (CHF 8.378 pro Patient in 35 Jahren) bei gleicher Effektivität und Überlebenszeit (Brändle 2009). Grundsätzlich muss bei Modellierungs-Studien beachtet werden, dass Daten aus unterschiedlichen Quellen (epidemiologische Daten, Daten aus klinischen Studien und Kostendaten) in den Simulationsprozess einfließen. Im Vergleich zur vorliegenden Real-Life-Studie, die die tatsächliche Versorgungsrealität abbildet, kann daher mittels Modellierung nur eine bestmögliche Annäherung an den realen Versorgungsalltag erreicht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf ein Einsparpotenzial für das deutsche Gesundheitssystem durch die Anwendung von GLA in der BOT im Vergleich zur EXE/OAD-Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetikern hin. Trotz der diskutierten Limitationen dieser Untersuchung liefern Datenbankanalysen grundsätzlich wichtige Erkenntnisse, die zum Verständnis des realen Versorgungsgeschehens beitragen und für Entscheidungsträger im Gesundheitssystem eine wertvolle Ergänzung zu randomisierten kontrollierten Studien darstellen können (Silverman 2009).

Schlussfolgerung

Die BOT mit GLA ist hinsichtlich der klinischen Effektivität einer EXE/OAD-Kombinationstherapie mindestens als gleichwertig anzu-

sehen (Heine 2005; Barnett 2007). Aus gesundheitsökonomischer Sicht, basierend auf dieser Datenbankanalyse, ist die BOT mit GLA gegenüber der EXE/OAD-Kombinationstherapie bei gleicher Effektivität und geringeren Kosten demnach als überlegen zu betrachten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung favorisieren die BOT mit GLA, die im Vergleich zur EXE/OAD-Kombinationstherapie zu Einsparungen bei der Therapie des Typ-2-Diabetes in Deutschland führen könnte. <<

Keywords

Insulin glargine, basal supported oral therapy, exenatide, oral antidiabetic drugs, type-2-diabetes, cost comparison, Germany.

Autorenerklärung

S. Fuchs und W. Kotowa sind Mitarbeiterinnen der Abteilung Health Economics & Outcomes Research von IMS Nürnberg; K. Kostev ist Mitarbeiter der Abteilung Center of Excellence Patient Data von IMS Frankfurt; F.-W. Dippel ist Mitarbeiter der Abteilung Evidenzbasierte Medizin und Gesundheitsökonomie der Firma Sanofi-Aventis in Berlin. Die Durchführung der Studie erfolgte mit finanzieller Unterstützung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Cost comparison between insulin glargine and exenatide in type-2-diabetes both in combination with oral antidiabetics

This study investigated the costs of a combination therapy of exenatide (EXE) and an oral antidiabetic drug (OAD) versus a basal supported oral therapy (BOT) with insulin glargine (GLA) in type-2-diabetics in Germany based on real-life data. A historical cohort study was performed using the representative IMS® Disease Analyzer database. Type-2-diabetics who initiated a BOT with GLA or a combination therapy with EXE and OAD between 1/2007 and 12/2008 were included. Resource utilization (physician visits, referrals to specialists and hospital admissions) and costs (direct antihyperglycemic therapy costs and costs for co-medication) were determined for a time period of 12 months after initiation of therapy with GLA/OAD and EXE/OAD, respectively. Applying regression analysis, adjusted resource utilization and costs for GLA/OAD versus EXE/OAD were calculated. The variables age, gender, diabetes duration, HbA1c level, body mass index (BMI), type of physician and region were considered in the model. 1,934 type-2-diabetics were included, of which 1,484 received GLA/OAD and 450 patients were treated with EXE/OAD. The unadjusted annual direct antihyperglycemic therapy costs were 1,068 Euro for GLA/OAD and 1,740 Euro for EXE/OAD (Δ=672 Euro). The total adjusted annual direct antihyperglycemic therapy costs were lower in type-2-diabetics on GLA/OAD than on EXE/OAD; annual cost savings amounted to 640 Euro ($p<0.0001$) per patient. This cost comparison yielded substantial cost savings in favor of the GLA treatment regimen associated with equal efficacy compared to EXE. After adjustment the cost advantage of GLA remained stable. Therefore, the BOT based on GLA compared to a combination therapy of EXE and OAD in type-2-diabetics could lead to substantial cost savings in Germany.

Dr. Sabine Fuchs MPH
ist als Consultant für IMS/HEOR in Nürnberg tätig.
Der Schwerpunkt ihrer Arbeit liegt in der Durchführung und Publikation medizinisch-gesundheitsökonomischer Studien und in der gesundheitsökonomischen Evaluation (Modellierung und Kosten-Effektivitäts-Analysen). Sabine Fuchs ist promovierte Ärztin.
Kontakt: sfuchs@de.imshealth.com



Wioletta Kotowa
ist Senior Consultant und seit 2003 bei IMS HEOR tätig.
Sie beendete ihr Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Charkow (Ukraine) mit Auszeichnung, ist Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ) und des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM).
Kontakt: wkotowa@de.imshealth.com



Karel Kostev M.A.
ist als Senior Research Analyst im Centre of Excellence Patient Data bei IMS Health in Frankfurt tätig. Er ist für die Koordination und Durchführung der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Studien zuständig; sein Schwerpunkt liegt in der Diabetesforschung. Er promoviert zur Zeit zum Dr. rer. med. an der Universität Leipzig.
Kontakt: kkostev@deimshealth.com



Franz-Werner Dippel MSc
ist Projektleiter für Gesundheitsökonomie/Versorgungsforschung im Bereich Stoffwechsel (Diabetes) der Medizinschen Abteilung, Sanofi Aventis Deutschland GmbH.
Biologiestudium an der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität, Frankfurt.
Seit 1984 in verschiedenen Funktionen in der pharmazeutischen Industrie tätig.
Kontakt: franz-werner.dippel@sanofi-aventis.com

