Prof. Dr. Karel Kostev
Veronique Katsenos
Timo Rockel

Veränderungen in der Behandlung T2D-Patienten in hausärztlichen Praxen vor und nach Einführung neuer Arzneimittel

Zusammenfassung

In diesem Artikel ist eine Analyse der Veränderungen bei in Hausarztpraxen behandelten Typ-2-Diabetespatienten (T2DM) vor (2006) und nach (2010, 2014) der Einführung neuer Arzneimittel vorgestellt. Patienten mit T2DM in den Jahren 2006, 2010 und 2014 wurden für die Studie rekrutiert. Als demografische Daten wurden Alter, Geschlecht und Art der Krankenversicherung (privat/gesetzlich) erhoben. Arzneimittelverordnung, Durchschnittskosten pro Patient, HbA1c-Werte, makrovaskuläre Komplikationen und Zeitraum vor der ersten Insulinverordnung wurden analysiert. Insgesamt wurden 64.098 T2DM-Patienten für das Jahr 2006, 77.219 T2DM-Patienten für das Jahr 2010 und 85.004 T2DM-Patienten für das Jahr 2014 in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter (65,9-66,9 Jahre), der Anteil der Männer (50,8 %-53,8 %) und der Anteil der privat versicherten Patienten (6,6 %-7,2 %) unterschieden sich signifikant für jedes der drei Jahre. Es gab einen 1,25-fachen Anstieg in den Gesamtkosten pro Patient, verbunden mit einem Anstieg in den Kosten für die Verwendung neuer Arzneimittel und einem Rückgang der Kosten für die Verwendung alter Arzneimittel. Die HbA1c-Werte waren im Jahr 2014 etwas besser als in den Jahren 2006 und 2010. Der Anteil der makrovaskulären Komplikationen nahm im Laufe der Zeit deutlich ab und sank von 27,4 % im Jahr 2006 auf 24,6 % im Jahr 2014. Der durchschnittliche Zeitraum vor der ersten Insulinbehandlung stieg von 1225 Tagen im Jahr 2006 auf 1406 Tage im Jahr 2014.

Schlussfolgerung: Die neuen Arzneimittel, die in dieser Studie untersucht wurden, wirkten sich positiv auf die HbA1c-Werte, die makrovaskulären Komplikationen und die durchschnittliche Zeit vor der ersten Insulinbehandlung aus.

Schlüsselwörter

Typ-2-Diabetes, neue Arzneimittel, DPP-4, Insulin

Für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind seit Jahrzehnten im Einsatz und können entweder als Monotherapie oder als Teil von Kombinationstherapien verwendet werden [12–14]. Seit Mitte der 2000er Jahre sind zahlreiche neue Arzneimittel für die Behandlung von T2DM auf dem Markt, die weniger Nebenwirkungen als Metformin und Sulfonylharnstoffe verursachen: Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten und Inhibitoren des Natrium/Glukose-Cotransporter 2 (SGLT2). Ihr Einsatz in Europa wurde im Jahr 2007 bzw. 2009 und 2013 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) genehmigt [15–17]. Während DPP-4-Inhibitoren und GLP-1 die Freisetzung von Insulin anregen und die von Glukagon hemmen, beeinflussen die SGLT2-Inhibitoren die renale Reabsorption von Glukose [18–20]. Obgleich diese drei Wirkstoffklassen unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen, verhindern sie alle Hyperglykämien und regulieren den HbA1c-Wert von Patienten mit T2DM [18,19,21]. Obwohl solche Arzneimittel ihre Wirkung bereits unter Beweis gestellt haben, hängt der Erfolg dieser Therapien nicht nur von den Medikamenten selbst, sondern auch von der Compliance [22], Ernährung [23], dem Management und den Behandlungsstrategien ab [24,25]. Ziel dieser Studie war es daher, die Veränderungen in einer deutschen T2DM-Population vor (2006) und nach (2010, 2014) der Einführung dieser neuen Arzneimittel zu analysieren, um ein besseres Verständnis ihrer Wirkungen zu gewinnen.

>> Die Disease Analyzer-Datenbank (IMS HEALTH) enthält Informationen zu Arzneimittelverordnungen, Diagnosen, grundlegenden medizinischen und demografischen Daten zusammen, die direkt und in anonymisierter Form von den Computersystemen bei niedergelassenen Ärzten geliefert werden [26]. Diagnosen (ICD-10), Verordnungen (Anatomisch-therapeutisch-chemisches (ATC) Klassifikationssystem) und die Qualität der Daten werden von IMS auf der Grundlage einer Reihe von Kriterien überwacht (z. B. Vollständigkeit der Dokumentation, Verknüpfung von Diagnosen und Verordnungen).

Die in Deutschland zur Auswahl der Arztpraxen verwendeten Stichprobenverfahren waren angemessen, um eine repräsentative Datenbank niedergelassener Ärzte zu schaffen [26]. Die Verordnungsstatistiken für mehrere Arzneimittel ähnelten weitgehend den Daten in verschiedenen pharmazeutischen Verordnungsberichten [26]. Die Altersgruppen für bestimmte Diagnosen im Disease Analyzer stimmten ebenfalls sehr gut mit denen in entsprechenden Krankheitsregistern überein [26].

Studienpopulation

Patienten mit T2DM (ICD 10: E11) in den Jahren 2006, 2010 und 2014 wurden in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wurden in 561 hausärztlichen Praxen in der IMS Disease Analyzer-Datenbank identifiziert. 64.098, 77.219 und 85.004 Probanden standen jeweils für die Jahre 2006, 2010 und 2014 zur Verfügung.

Studienvariablen

Als demografische Daten wurden Alter, Geschlecht und Art der Krankenversicherung (privat oder gesetzlich) erhoben. Für jeden Patienten wurden die Verordnungen bestimmt und in drei verschiedene Gruppen eingeordnet: 1) Insulinbehandlung, 2) alte OADs (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Glinde, Glitazone) und 3) neue OADs (DPP-4, GLP-1, SGLT-2). Die Behandlungskosten pro Patient wurden als Summe der Apothekenverkaufspreise für jede Verordnung im jeweiligen Jahr berechnet.

Diabetes

Diabetes ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit einer geschätzten weltweiten Prävalenz von rund 8.3 % [1]. In Europa leiden etwa 60 Millionen Menschen an Diabetes (10,3 % der Männer und 9,6 % der Frauen über 25) [2]. 90 % der Diabetespatienten leiden an Typ-2-Diabetes (T2DM) [3]. T2DM hat gravierende Auswirkungen auf die Gesundheit und die Wirtschaft in Europa. Diese Krankheit geht bekanntermaßen mit mehreren anderen Krankheiten einher, darunter Retinopathie [4], Nephropathie [5], Neuropathie [6], Atherosklerose [7], kardiovaskuläre Erkrankungen [8], Schlaganfall [9] und zerebrovaskuläre Erkrankungen [10]. Erst kürzlich ergab eine von Nwaneri durchgeführte Metaanalyse von 35 Studien, dass T2DM und seine Komplikationen, insbesondere Schlaganfall, die Sterblichkeitsrate verdoppeln [11].

Charakteristika von T2DM-Patienten in deutschen Hausarztpraxen				
Variable	**2006**	**2010**	**2014**	**P-Wert**
N	64098	77219	85004	
Alter, Mittelwert (SD)	65,9 (13,4)	66,4 (13,6)	66,9 (14,0)	<0,0001
Männlich (%)	50,8	52,5	53,8	<0,0001
Privatversicherung (%)	6,6	6,9	7,2	<0,0001

Tab. 1: Charakteristika von T2DM-Patienten in deutschen Hausarztpraxen.

Die durchschnittlichen HbA1C-Werte wurden bestimmt und ihre Verteilung für die Jahre 2006, 2010 und 2014 ermittelt. Der Anteil der Patienten mit makrovaskulären Komplikationen wurde ebenfalls analysiert. Zu den makrovaskuläre Komplikationen zählten die folgenden Krankheiten: Myokardinfarkt (I21, I22, I23, I25.2), Angina pectoris (I20), koronare Herzkrankheit (I24, I25), Schlaganfall (I63, I64), transitorische ischämische Attacke (TIA: G45) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAD: I73.9, E11.5). Alle Komplikationen waren vor dem jeweiligen Jahr mindestens einmal dokumentiert worden. Die Komplikationen nach der T2DM-Diagnose wurden ebenfalls einbezogen. Zum Schluss wurden Patienten mit einer ersten Insulinverordnung im Jahr 2006, 2010 oder 2014 analysiert und die Zeit zwischen der ersten oralen Antidiabetikabehandlung (OAD) und der ersten Insulinverordnung berechnet.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 angegeben. Insgesamt wurden 64.098 T2DM-Patienten für das Jahr 2006, 77.219 T2DM-Patienten für das Jahr 2010 und 85.004 T2DM-Patienten für das Jahr 2014 in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter (zwischen 65,9 und 66,9 Jahre), der Anteil der Männer (zwischen 50,8 % und 53,8 %) und der Anteil der privat versicherten Patienten (zwischen 6,6 % und 7,2 %) unterschieden sich für jedes der drei Jahre deutlich (p<0,0001 für die drei Variablen).

Veränderungen bei T2DM-Patienten

Die Anteile der neuen oralen Antidiabetika (OAD), alten OAD und Insulinbehandlung bei T2DM-Patienten in den Jahren 2006, 2010 und 2014 sind in Abbildung 1 dargestellt. Der Anteil der neuen OAD nahm im Laufe der Zeit wesentlich zu (von 0 % auf 17,6 %, p<0,0001). Der Anteil der alten OAD nahm parallel dazu ab (von 61,4 % auf 44,4 %, p<0,001)). Der Anteil der mit Insulin behandelten Patienten veränderte sich zwischen 2006 und 2014 nicht wesentlich und bewegte sich zwischen 36,5 % und 38,6 %. Interessanterweise erhielten in den Jahren 2006, 2010 und 2014 jeweils 6,9 %, 7,7 % und 0,2 % der Patienten Glitazone.

Die Gesamt- und arzneimittelspezifischen Kosten pro Patient sind in Abbildung 2 zu finden. Die Gesamtkosten stiegen zwischen 2006 und 2014 deutlich, von 351,70 Euro auf 440,60 Euro (1,25-fache Erhöhung, p<0,001). Die Kosten für die neue OAD-Behandlung stiegen ebenfalls deutlich, von 0 Euro auf 144,60 Euro, bei gleichzeitigem Rückgang der Kosten für die alte OAD-Behandlung. Diese sanken von 112,20 Euro auf 45,60 Euro (p<0,001 in beiden Fällen). Die Kosten im Zusammenhang mit der Insulinbehandlung veränderten sich nicht wesentlich und bewegten sich zwischen 238,3 Euro und 250,40 Euro. 9,7 %, 7,7 % und 0,3 % der Gesamtkosten standen jeweils im Zusammenhang mit der Verordnung von Glitazonen.

Die Verteilungen der HbA1c-Werte von T2DM-Patienten in den Jahren 2006, 2010 und 2014 sind in Abbildung 3 enthalten. Fünf verschiedene Gruppen wurden betrachtet: HbA1c<6,5; 6,5<HbA1c<7,0; 7,0<HbA1c<7,5; 7,5<HbA1c<9,0 und 9,0<HbA1c. Für jede Gruppe zeigten sich erhebliche Unterschiede zwischen den Jahren 2006 und 2014 (alle p-Werte unter 0,003), vor allem aber für die Gruppe mit HbA1c-Werten unter 6,5 (26,4 % im Jahr 2006 im Vergleich zu 29,4 % im Jahr 2014)

Die Anteile der T2DM-Patienten mit makrovaskulären Komplikationen sind in Abbildung 4 dargestellt. Der Anteil der makrovaskulären Komplikationen nahm im Laufe der Zeit von 27,4 % im Jahr 2006 auf 25,7 % im Jahr 2010 (p<0,001) und von 25,7 % im Jahr 2010 auf 24,6 % im Jahr 2014 (p<0,001) ab.

Abbildung 5 zeigt die durchschnittliche Zeit zwischen der ersten OAD-Behandlung und der ersten Insulinverordnung. Dieser Zeitraum war in den Jahren 2010 (Mittelwert=1298 Tage, SD=1126 Tage) und 2014 (Mittelwert=1406 Tage, SD=1190 Tage) länger als im Jahr 2006 (Mittelwert=1225 Tage, SD=1120 Tage) (p=0,0037).

Diskussion

Diese deutsche Datenbankstudie hat gezeigt, dass die Zahl der Verordnungen für neue T2DM-Arzneimittel zwischen 2006 und 2014 zugenommen hat. Die vermehrte Anwendung dieser Arzneimittel ging mit einem Anstieg der Kosten pro Patient, einer leichten Abnahme der HbA1c-Werte, einer Abnahme des Anteils der Patienten mit makrovaskulären Komplikationen und einem Anstieg der mittleren Dauer bis zur ersten Insulinbehandlung einher.

Die Wirkung der DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf die HbA1c-Werte im Blut wurde bereits in mehreren Studien untersucht. In der Regel liefen diese Studien über einen Zeitraum von mehreren Wochen, wobei einige einen Zeitraum von mehr als 52 Wochen umfassten. Die Studien analysierten die Wirkung der entsprechenden Moleküle, sowohl als Monotherapien als auch als Teil von Kombinationstherapien zusammen mit anderen OAD. Davidson analysierte im Jahr 2009 eine Reihe dieser Studien und zeigte, dass die Verwendung von DPP-4-Inhibitoren mit konsequenten Verringerungen der HbA1c-Werte im Blut in den Wochen 12, 18, 24, 30 und 52 einher geht [27]. Interessanterweise haben

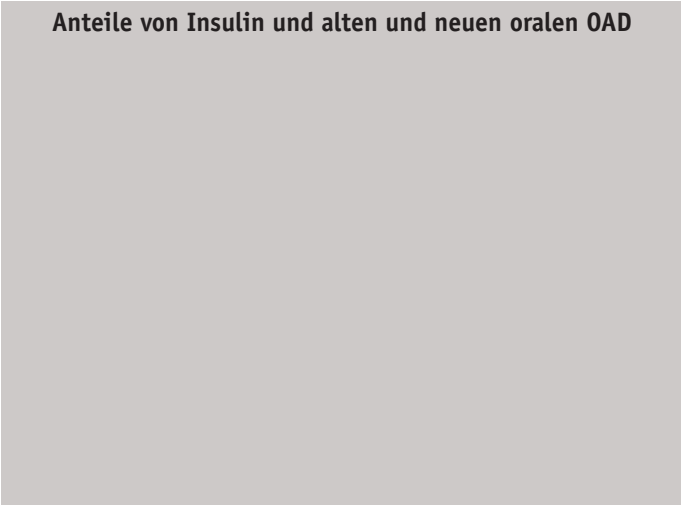


Abb. 1: Anteile von Insulin und alten und neuen oralen OADs in deutschen Hausarztpraxen in 2006, 2010 und 2014.

DPP-4-Inhibitoren, anders als Sulfonylharnstoffe [28,29] und Thiazolidindione [30], keinen signifikanten Einfluss auf das Gewicht. Wie DPP-4-Inhibitoren verringern GLP-1-Rezeptor-Agonisten die HbA1c-Werte und bewirken dabei eine Reduzierung von bis zu 1,5 % nach 30 Wochen [27]. Außerdem führt die Verwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten, insbesondere von Exendin-4-Agonisten, zu einem Gewichtsverlust von zwischen -3.8 kg nach 15 Wochen und -3,7 kg nach 30 Wochen, wenn Exenatide einmal wöchentlich eingenommen wird. Da SGLT2-Inhibitoren erst nach DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten kommerzialisiert wurden, zeigten sich deren Auswirkungen auf die HbA1c-Werte erst einige Jahre später, vor allem in den Studien von Rosenstock et al. [31]. Diese analysierten die Wirkungen von Dapagliflozin und zeigten, dass dieses neue Arzneimittel nach 24 Wochen zu einer Reduktion der HbA1c-Werte von -0,97 % führt und die durch Thiazolidindion verursachte Gewichtszunahme in gewissem Umfang verhindert, wenn es zusammen mit Thiazolidindion verordnet wird [31].

Es ist wichtig, im Auge zu behalten, dass wir die gesamte in der Disease Analyzer-Datenbank verfügbare T2DM-Population betrachtet haben und nicht nur jene T2DM-Patienten, die mit den neuen Arzneimitteln behandelt wurden. Es war möglich, die Veränderungen, die mit der Verordnung der neuen Arzneimittel einhergingen, zu analysieren, da die Verwendung dieser Arzneimittel zwischen 2006 und 2014 wesentlich zunahm. Unsere Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein, obwohl die in unserer Studie beobachteten Abnahmen der HbA1c-Werte in der Gesamtpopulation der Diabetes-Patienten nur mäßig waren (29,4 % der Patienten hatten im Jahr 2014 HbA1c-Werte unter 6,5 im Vergleich zu 26,4 % im Jahr 2006), was darauf hindeutet, dass die im Jahr 2006 verwendeten, älteren Arzneimittel bereits sehr gut wirksam waren.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Arbeit ist, dass der Anteil der makrovaskulären Komplikationen im Laufe der Zeit abnahm, obwohl ein Kausalzusammenhang aufgrund des Studiendesigns nicht nachgewiesen werden kann. Mehrere Autoren haben die positive Wirkung von DPP-4-Inhibitoren auf das Herz-Kreislauf-System analysiert [32-34]. Interessanterweise haben auch GLP-1-Rezeptor-

Literatur

1. Diabetes: facts and figures. Int. Diabetes Fed, idf.org 2015, accessed on 07.10.15.
2. WHO: Data and statistics. euro.who.int 2015, accessed on 07.10.15.
2. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.
4. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R: Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care 2004, 27:s84–s87. [doi: 10.2337/diacare.27.2007.S84] [PMID: 14693935]
5. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005, 28:164–176. [PMID: 15616252]
6. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, et al.: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005, 28:956–962. [PMID: 15793206]
7. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002, 287:2570–2581. [PMID: 12020339]
8. Laakso M: Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. J. Intern. Med. 2001, 249:225–235. [PMID: 11285042]
9. Sander D, Sander K, Poppert H: Review: Stroke in type 2 diabetes. Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2008, 8:222–229. [doi: 10.1177/1474651408096677]
10. Dalal PM, Parab PV: Cerebrovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Neurol. India 2002, 50:380–385. [PMID: 12577084]
11. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D: Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2013, doi:10.1177/1474651413495703. [doi: 10.1177/1474651413495703]
12. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, Liebermeister H, Schneider J, Hirche H: Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. Diabète Métabolisme 1991, 17:224–231. [PMID: 1936481]
13. Zimmerman BR: SULFONYLUREAS. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1997, 26:511–522. [doi: 10.1016/S0889-8529(05)70264-4]
14. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: An Update. Ann. Intern. Med. 2002, 137:25–33. [doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009]
15. European Medicines Agency: Galvus (Vildagliptin). http://www.ema.europa.eu 2015.
16. European Medicines Agency: Victoza (Liraglutide). http://www.ema.europa.eu 2015.
17. European Medicines Agency: Invokana (Canagliflozin). http://www.ema.europa.eu 2015.
18. Chao EC, Henry RR: SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9:551–559. [doi: 10.1038/nrd3180] [PMID: 20508640]
19. Dicker D: DPP-4 Inhibitors Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Care 2011, 34:S276–S278. [doi: 10.2337/dc11-s229] [PMID: 21525468]
20. Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8:728–742. [doi: 10.1038/nrendo.2012.140]
21. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S, on behalf of the LEAD-1 SU study group: Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet. Med. 2009, 26:268–278. [doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x]
22. Rombopoulos G, Hatzikou M, Athanasiadis A, Elisaf M: Treatment Compliance with Fixed-Dose Combination of Vildagliptin/Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 24-Week Observational Study. Int. J. Endocrinol. 2015. [doi: 10.1155/2015/251485] [PMID: 26089879]
23. Jonasson L, Guldbrand H, Lundberg AK, Nystrom FH: Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet. Ann. Med. 2014, 46:182–187. [doi: 10.3109/07853890.2014.894286] [PMID: 24779961]
24. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009, 32:193–203. [doi: 10.2337/dc08-9025] [PMID: 18945920]
25. Cauch-Dudek K, Victor JC, Sigmond M, Shah BR: Disparities in attendance at diabetes self-management education programs after diagnosis in



Abb. 2: Therapiekosten pro Patient in den Jahren 2006, 2010 und 2014.

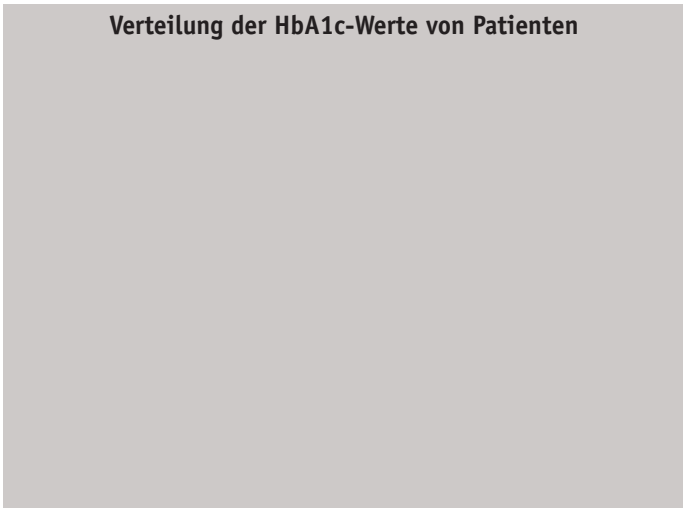


Abb. 3: Verteilung der HbA1c-Werte von Patienten in den Jahren 2006, 2010 und 2014.

Ontario, Canada: a cohort study. BMC Public Health 2013, 13:85. [doi: 10.1186/1471-2458-13-85] [PMID: 23360373]
26. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D: Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2009, 47:617–626. [PMID: 19825325]
27. Davidson JA: Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. Cleve. Clin. J. Med. 2009, 76 Suppl 5:S28–38. [doi: 10.3949/ccjm.76.s5.05] [PMID: 19952301]
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet Lond. Engl. 1998, 352:837–853. [PMID: 9742976]
29. Nichols GA, Gomez-Caminero A: Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. Diabetes Obes. Metab. 2007, 9:96–102. [doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00580.x] [PMID: 17199724]
30. Fonseca V: Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. Am. J. Med. 2003, 115 Suppl 8A:42S–48S. [PMID: 14678865]
31. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF: Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes Care 2012, 35:1473–1478. [doi: 10.2337/dc11-1693] [PMID: 22446170]
32. Ye Y, Keyes KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y: The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010, 298:H1454–1465. [doi: 10.1152/ajpheart.00867.2009] [PMID: 20207816]
33. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP: DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. Circ. Cardiovasc. Imaging 2010, 3:195–201. [doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.899377] [PMID: 20075143]
34. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA, Herman GA: Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. J. Clin. Pharmacol. 2008, 48:592–598. [doi: 10.1177/0091270008316885] [PMID: 18353996]
35. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M: Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet Lond. Engl. 2010, 375:2234–2243. [doi: 10.1016/S0140-6736(10)60406-0] [PMID: 20609969]
36. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R: Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. Am. J. Hypertens. 2010, 23:334–339. [doi: 10.1038/ajh.2009.245] [PMID: 20019672]
37. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J: Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2013, 15:853–862. [doi: 10.1111/dom.12127] [PMID: 23668478]
38. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ, EMPA-REG BP Investigators: Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2015, 38:420–428. [doi: 10.2337/dc14-1096] [PMID: 25271206]
39. Evans JMM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD: Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006, 49:930–936. [doi: 10.1007/s00125-006-0176-9] [PMID: 16525843]
40. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. Diabetes Care 2010, 33:1389–1394. [doi: 10.2337/dc09-2082] [PMID: 20508232]
41. Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L: Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012, 35:1126–1132. [doi: 10.2337/dc11-2048] [PMID: 22432106]
42. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB: Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. Diabetes Care 2010, 33:428–433. [doi: 10.2337/dc09-1499] [PMID: 20103558]
43. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, Dworak M, Bader G, Giani G: Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. Diabetes Obes. Metab. 2013, 15:55–61. [doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x] [PMID: 22862879]
44. Cramer JA: A systematic review of adherence with medications for diabetes. Diabetes Care 2004, 27:1218–1224. [PMID: 15111553]
45. Genovese S, Tedeschi D: Effects of vildagliptin/metformin therapy on patient-reported outcomes: work productivity, patient satisfaction, and resource utilization. Adv. Ther. 2013, 30:152–164. [doi: 10.1007/s12325-013-0001-z] [PMID: 23430354]
46. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R: Healthcare costs of the combination of metformin/dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared with metformin/other oral antidiabetes agents in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. Diabetes Technol. Ther. 2014, 16:722–727. [doi: 10.1089/dia.2014.0091] [PMID: 25089916]

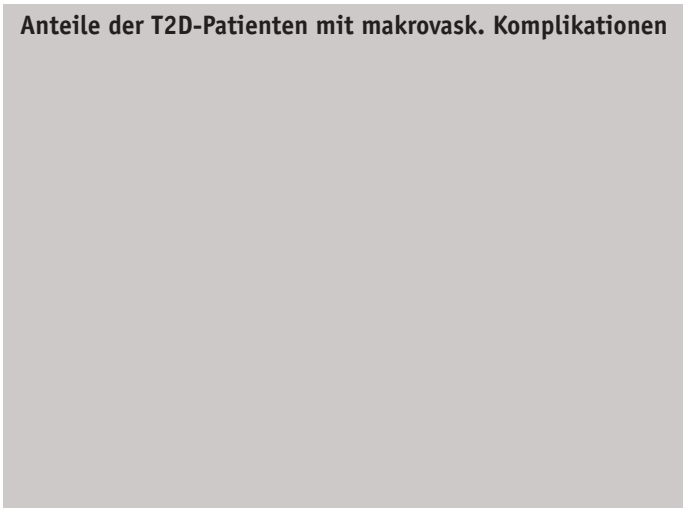


Abb. 2: Anteile der Typ-2-Diabetes-Patienten mit makrovaskulären Komplikationen in den Jahren 2006, 2010 und 2014.

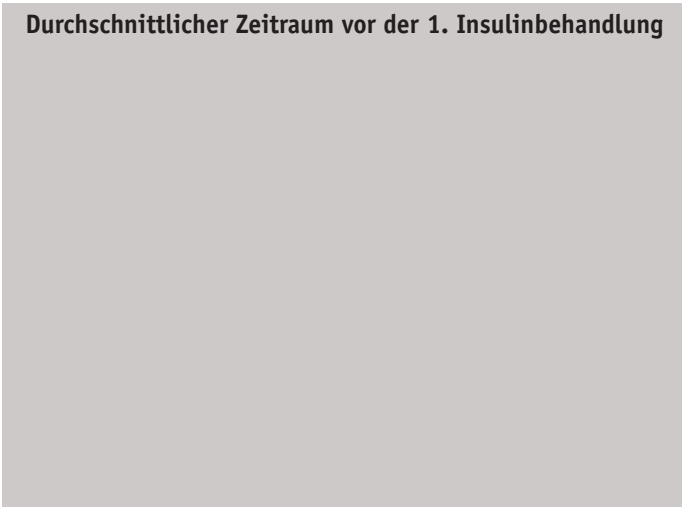


Abb. 3: Durchschnittlicher Zeitraum vor der ersten Insulinbehandlung bei Typ-2-Diabetes-Patienten in den Jahren 2006, 2010 und 2014..

Agonisten [35,36] und SGLT2-Inhibitoren [37,38] positive Auswirkungen auf die Herzfrequenz und den Blutdruck. Im Gegensatz dazu hat eine umstrittene Studie gezeigt, dass das unbereinigte Risiko der kardiovaskulären Mortalität verglichen mit einer Metformin-Monotherapie bei Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen um das Dreifache erhöht ist [39].

Es ist allgemein bekannt, dass makrovaskuläre Komplikationen durch Hypoglykämien verursacht werden können [40]. Zhao et al. haben in einer 44.261 T2DM-Patienten umfassenden Studie gezeigt, dass Hypoglykämien mit einem zweifach erhöhten Risiko für makrovaskuläre Komplikationen verbunden sind [41]. Da T2DM mit Insulinmangel und Insulinresistenz einher geht, welche das Auftreten von Hyperglykämien begünstigen, können verschiedene Antidiabetika, wie z. B. Insulin, Sulfonyharnstoffe und Repaglinid, Hypoglykämien verursachen [42]. Im Gegensatz dazu führt die Verwendung von DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht zu niedrigem Blutzucker [42]. Rathmann et al konnten zeigen, dass Hyperglykämien nach zwei Behandlungsjahren bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten wesentlich häufiger auftreten als bei mit DPP-4-Inhibitoren behandelten Patienten[43]. In Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur zeigten die Autoren außerdem, dass Hypoglykämien mit makrovaskulären Komplikationen einhergehen [43]. Zu guter Letzt fanden sie heraus, dass das Risiko von makrovaskulären Ereignissen bei mit DPP-4-Inhibitoren behandelten Patienten um 26 % niedriger war als bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten [43].. Obwohl unsere Studie sich nicht mit der Entwicklung von Hypoglykämien im Laufe der Zeit beschäftigte, ist davon auszugehen, dass die Abnahme des Anteils der makrovaskulären Komplikationen mit einer Abnahme an Patienten mit Hypoglykämien in Verbindung steht. Abschließend ist es wichtig, sich daran zu erinnern, dass Schwankungen der HbA1c-Werte nicht notwendigerweise auf Hyper- oder Hypoglykämien hinweisen.

Wir beobachteten auch, dass die Verwendung dieser neuen Arzneimittel mit einer längeren mittleren Dauer vor der ersten Insulinbehandlung einher ging. Obwohl eine Verzögerung der Insulintherapie die Entwicklung von langfristigen Folgen des T2DM, vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, beschleunigen könnte, könnte unser Ergebnis darauf hinweisen, dass die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung bei Patienten, die mit den neuen Arzneimitteln behandelt wurden, weniger stark ausgeprägt war, als bei Patienten, die die alten Arzneimittel verwendeten, und dass die Patienten mit ihrer Behandlung zufrieden waren. In der Tat ist die Compliance aufgrund der Chronizität der Krankheit ein wichtiger Aspekt im Umgang mit T2DM. Nichtsdestotrotz zeigte eine im Jahr 2004 veröffentlichte Meta-Analyse, dass die Gesamtadhärenzrate für OAD zwischen 36 % und 93 % liegt und abnimmt, wenn die Therapien kombiniert oder Mehrfachdosen verabreicht werden, und dass ca. 25 % der Patienten die von ihrem Hausarzt verschriebenen Arzneimittel nicht einnehmen [44]. Neben der Tatsache, dass DPP-4-Inhibitoren nicht zu wesentlichen Nebenwirkungen, wie Hypoglykämien, führen, sind sie orale Arzneimittel, was zur Erhöhung der Compliance beitragen und das Patientenmanagement verbessern kann [43]. Obwohl es uns nicht möglich war, die Kosteneinsparungen zu schätzen, die sich aus der Verwendung dieser neuen Arzneimittel in Deutschland ergeben, ist bereits bekannt, dass die Verordnung dieser Antidiabetika in anderen Ländern die Kosten für Patienten und Gesundheitssysteme senkt [45,46].

Retrospektive Datenbankanalysen zur Primärversorgung sind generell durch die Validität und Vollständigkeit der Daten, auf denen sie basieren, begrenzt. Die vorliegende Studie unterliegt mehreren Einschränkungen, die an dieser Stelle Erwähnung finden sollten. Zunächst standen keine validen Informationen zur Diabetesdauer zur Verfügung. Darüber hinaus stützte sich die Beurteilung von Komplikationen und Komorbiditäten ausschließlich auf die von Hausärzten angegebenen ICD-Codes. Daten zum sozioökonomischen Status (wie z. B. Bildung, Einkommen) und zu lebensstilbedingten Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität) waren ebenfalls nicht verfügbar. Leider war die Dokumentation der Hypoglykämie ebenfalls unzureichend und konnte nicht verwendet werden, obwohl die Reduktion von Hypoglykämien eine der wichtigsten Wirkungen innovativer antihyperglykämischer Wirkstoffe ist. Zu guter Letzt basierte unsere Berechnung der Therapiekosten auf der Summe der Apothekenverkaufspreise, die sich aufgrund von Verträgen zwischen gesetzlichen Krankenkassen und Herstellern deutlich von den tatsächlichen Erstattungspreisen unterscheiden können, was zu niedrigeren Kosten führt.

Abschließend weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass neue T2DM-Arzneimittel eine positive Wirkung auf die HbA1c-Werte, makrovaskuläre Komplikationen und die durchschnittliche Zeit vor der ersten Insulinbehandlung haben. Obwohl weitere Langzeitdaten

benötigt werden, um diese Erkenntnisse zu untermauern, können solche Arzneimittel, insbesondere DPP-4-Inhibitoren, in Zukunft gute Alternativen zu Sulfonylharnstoffen als Behandlungen zweiter Wahl darstellen. <<

Titel (engl.)

Abstract: (engl.).

Keywords

TBA, TBA

Autorenerklärung

Die Untersuchung wx

Prof. Dr. Karel Kostevos
ist Senior Research Advisor bei IMS Health in Frankfurt. Er hat Soziologie und Statistik studiert, in der Medizin promoviert und lehrt epidemiologische und medizinische Fächer an der Hochschule Fresenius und an der Universität in Marburg. Sein Arbeitsschwerpunkt ist die Versorgungsforschung im Bereich der chronischen Erkrankungen.
Kontakt: kkostev@de.imshealth.com



Veronique Katsenos
ist Funktion Gesundheitsökonomie an der Hochschule Fresenius, Idstein
kurze Vita

Kontakt: xx@xx.de

Timo Rockel
ist Funktion Real World Evidence bei IMS Health
kurze Vita

Kontakt: xx@xx.de