Antidiabetika in der „Real World“

Burkhard Göke

München

Ausgangsbetrachtung

- Diabeteserkrankungen nehmen zu
- Morbidität steigt und kostet viel Geld
- Wirksame Interventionen zur Primär- und Sekundärintervention werden notwendig
- Zahlreiche Antidiabetika sind verfügbar und werden in Leitlinien betrachtet
- Ihre Wertigkeit ist zum Teil umstritten

Kritik an den Leitlinien

Nach den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin ist für die Durchführung einer therapeutischen Maßnahme der Beweis für deren Nutzen und Sicherheit aus der Sicht des Patienten, d.h. anhand von patient-oriented outcomes, einzufordern. Das verfügbare Wissen ebenso wie ein Mangel an entsprechenden Erkenntnissen sind dem Patienten darzustellen, um ihm/ihr eine an seinen Vorstellungen orientierte informierte Entscheidung darüber zu ermöglichen, ob er besagte Behandlung durchführen (lassen) will oder nicht. Die Anwendung von Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin wird am Beispiel der antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes verdeutlicht. Für die überwiegende Mehrzahl der in Deutschland unter Verwendung von oralen Antidiabetika durchgeführten Behandlungen gibt es keinen Nachweis von Wirksamkeit im Sinne der Verhinderung vaskulärer Folgeschäden oder von langfristiger Sicherheit. Eine Vielzahl von Konsensus-Empfehlungen, Leitlinien oder Leitfäden im Bereich der Diabetologie entsprechen nicht den Forderungen der Evidenz-basierten Medizin. Diese Defizite sollten transparent gemacht werden, um den Patienten, der Öffentlichkeit und der Ärzteschaft die Möglichkeit zu geben, sich entsprechend informiert – zwischen den auf unterschiedlichen Ebenen begründeten Behandlungen zu entscheiden.

M. Berger:
EBM in der klinischen Diabetologie
Diab Stoffw 2000; 9:343

Welt
22.06.2005 / S. 1

Diabetes: 27 Milliarden Euro verschwendet

Studie belegt, daß durch mehr Bewegung und gesunde Ernährung Milliarden-Therapiekosten eingespart werden könnten

VON HEIKE JÄNZ

München – Mit einer wirksamen Vorbeugung von Diabetes könnten in Deutschland jährlich 27 Milliarden Euro eingespart werden. Das ist das Ergebnis einer Studie der Felix-Burda-Stiftung und der Managementberatung Booz Allen Hamilton. Mehr als 40 führende Vertreter aus Medizin, Präventionsforschung und Gesundheitspolitik – darunter Professor Karl Lauterbach, gesundheitsökonomischer Berater der Bundesregierung, und Professor Martin Halle vom Münchner Universitätsklinikum rechts der Isar – haben die Gesundheitsvorsorge in Deutschland überprüft. Dabei haben die Experten teure Mängel entdeckt: Derzeit leiden hierzulande rund sechs Millionen Menschen an Diabetes. Behandlung und Folgeerkrankungen kosten jedes Jahr 5000 Euro pro Patient. Daraus ergibt sich eine Summe von 30 Milliarden Euro. Mediziner gehen davon aus, daß rund 90 Prozent der Diabetesfälle durch gesunde Ernährung und ausreichende Bewegung vermieden werden könnten. Damit lägen die möglichen Einsparungen bei 27 Milliarden Euro. Zum Vergleich: Das entspricht gut einem Zehntel des gesamten Bundeshaushalts.

Auf Deutschland werde eine riesige Kostenlawine zurollen, heißt es in der Studie, sofern sich nichts ändere. Denn während 1960 nur 0,6 Prozent der Bevölkerung an Diabetes litten, sind es heute schon acht bis zehn Prozent. Im Jahr 2020 wird sich die Zahl der Erkrankten auf elf Millionen fast verdoppelt haben.

Die Autoren der Studie fordern eine übergeordnete Institution, die sowohl Daten sammeln als auch Vorbeugungsprogramme kontrollieren solle. „Außerdem müssen wir mehr Anreize für Prävention schaffen", meint Christa Maar, Vorsitzende der Felix Burda Stiftung. „Die Kassen sollten einheitlich Bonuspunkte für gesunde Ernährung und gleichbleibendes Körpergewicht vergeben."

Diabetes verschlingt 27 Milliarden Euro zuviel

Studie der Felix-Burda-Stiftung deckt Mißstände in der Gesundheitsvorsorge Deutschlands auf

VON HEIKE JÄNZ

München – Mit einer wirksamen Vorbeugung von Diabetes könnten jährlich 27 Milliarden Euro in Deutschland eingespart werden. Das haben führende Experten aus Deutschland in einer aktuellen Studie der Felix-Burda-Stiftung und der Management- und Technologieberatung Booz Allen Hamilton herausgefunden. Derzeit leiden hierzulande rund sechs Millionen Menschen an Diabetes, jeder einzelne Fall kostet jedes Jahr 5000 Euro. Daraus ergeben sich jährlich Summen von 30 Milliarden Euro. Mediziner gehen davon aus, daß rund 90 Prozent der Diabetesfälle durch einfache Maßnahmen wie gesunde Ernährung und ausreichende Bewegung vermieden werden könnten. Damit lägen die möglichen Einsparungen bei 27 Milliarden Euro.

Um bei ständig steigenden Zahlen von Erkrankungsfällen eine Kostenexplosion zu verhindern, fordern die Experten nun gesetzliche und politische Maßnahmen. „Süßigkeitenautomaten in Schulen und Fernsehwerbung für Dickmacher im Nachmittagsprogramm sollten verboten werden", verlangt Christa Maar, Vorsitzende der Felix-Burda-Stiftung.

Solche „dirigistischen" Schritte hingegen hält Professor Wolfgang Kerner, Vorsitzender der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, für wenig sinnvoll. „Wir müssen Kinder und Erwachsene aufklären, schon in der Schule informieren und bei Risikopatienten mit Übergewicht regelmäßig den Blutzukker kontrollieren." Nach seiner Einschätzung wissen rund zwei Millionen Menschen in Deutschland gar nicht, daß sie an Diabetes leiden, weil sie nicht zum Arzt gehen. „Vor allem die Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck und Herzinfarkt sind aber teuer", so Wolfgang Kerner. „Deswegen sollten die Krankenkassen ihre Mitglieder stärker dafür belohnen, wenn sie nicht zunehmen." Auch Christa Maar befürwortet einheitliche Bonuspunkte aller Kassen für ein konstantes Gewicht.

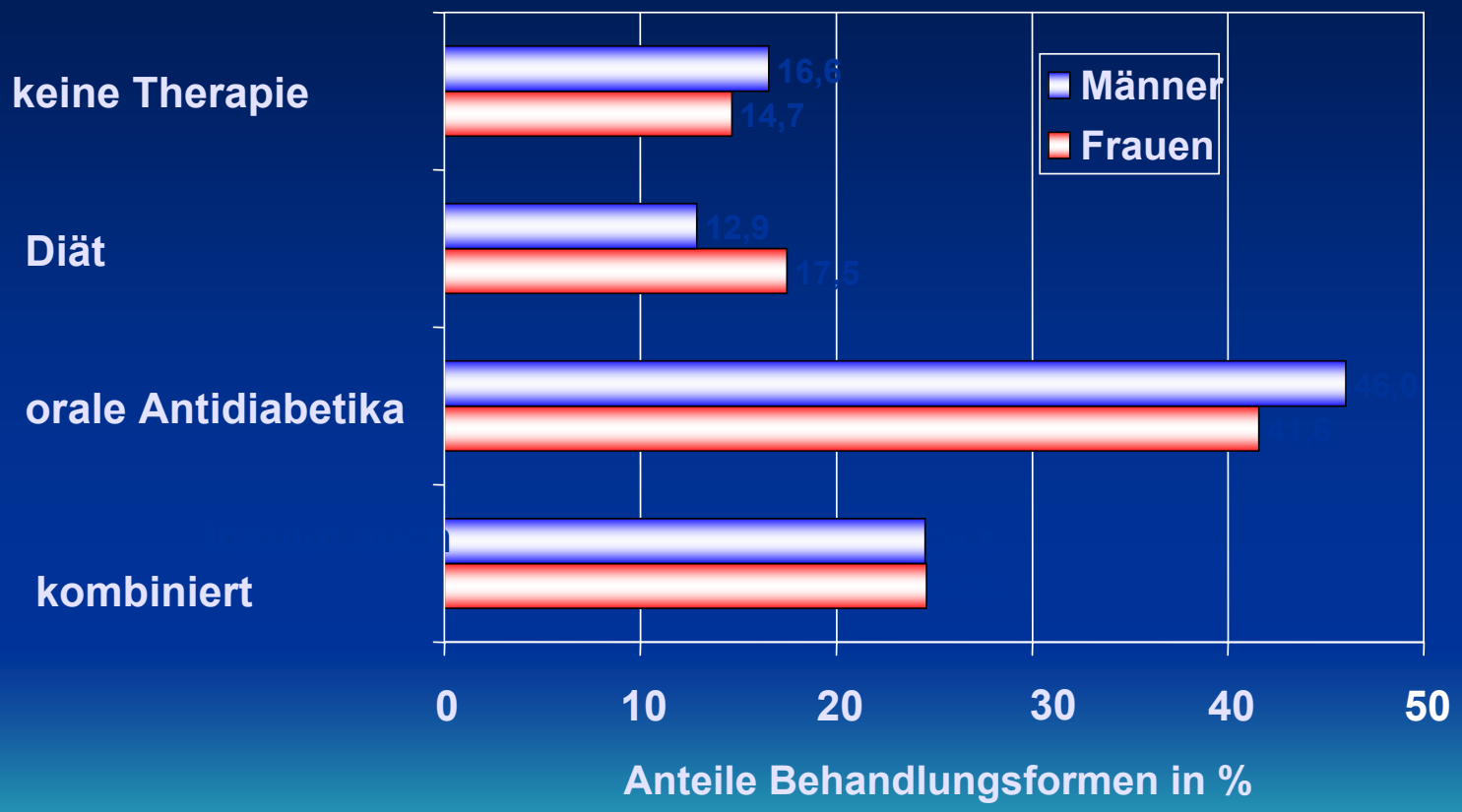
Wie hilfreich etwa die Früherkennung von Diabetes in der Schwangerschaft sein kann, veröffentlichten australische Mediziner von der Universität Adelaide vergangene Woche im „New England Journal of Medicine". Sie untersuchten 1000 Frauen, bei denen im Rahmen der Schwangerschaft erhöhte Blutzuckerwerte aufgefallen waren. Die eine Hälfte erhielt daraufhin eine normale Versorgung. Bei den übrigen 500 Frauen hingegen untersuchten die Ärzte täglich die Zuckerwerte, berieten sie bei der Ernährung und verordneten bei Bedarf sogar Insulin.

Die Gruppe der Frauen, die eine Therapie erhielten, hatten deutlich weniger Komplikationen während ihrer Schwangerschaft: Das Geburtsgewicht ihrer Kinder ließ sich senken, und auch Knochenbrüche oder Nervenlähmungen der Neugeborenen traten seltener auf. Während es in der Behandlungsgruppe nur bei einem Prozent Komplikationen gab, waren es bei den Frauen ohne Therapie vier Prozent. Auch die Frauen selbst litten nach der Geburt weniger an Wochenbettdepressionen, wenn ihr Diabetes behandelt wurde.

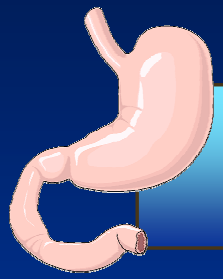
„Diese Untersuchung beweist, daß strenge Blutzuckerkontrollen und eine nachfolgende Therapie die Geburtsrisiken effektiv senken können und deswegen unbedingt notwendig sind", bekräftigt auch Wolfgang Kerner die Ergebnisse.

Das Konzeptproblem in der Diabetesbehandlung

Anteil der Behandlungsformen bei als Diabetiker ärztlich eingestuften Probanden (BGS '98, Thefeld 1999)



Angriffspunkte oraler Antidiabetika

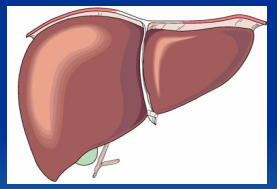


α-GH

gastrointestinale KH-Resorption

Met-formin

hepatische Glukose-produktion



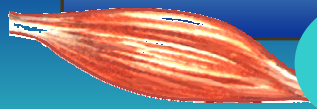
Hyper-glykämie

SH

SH-Analoga

Insulin-Sekretion

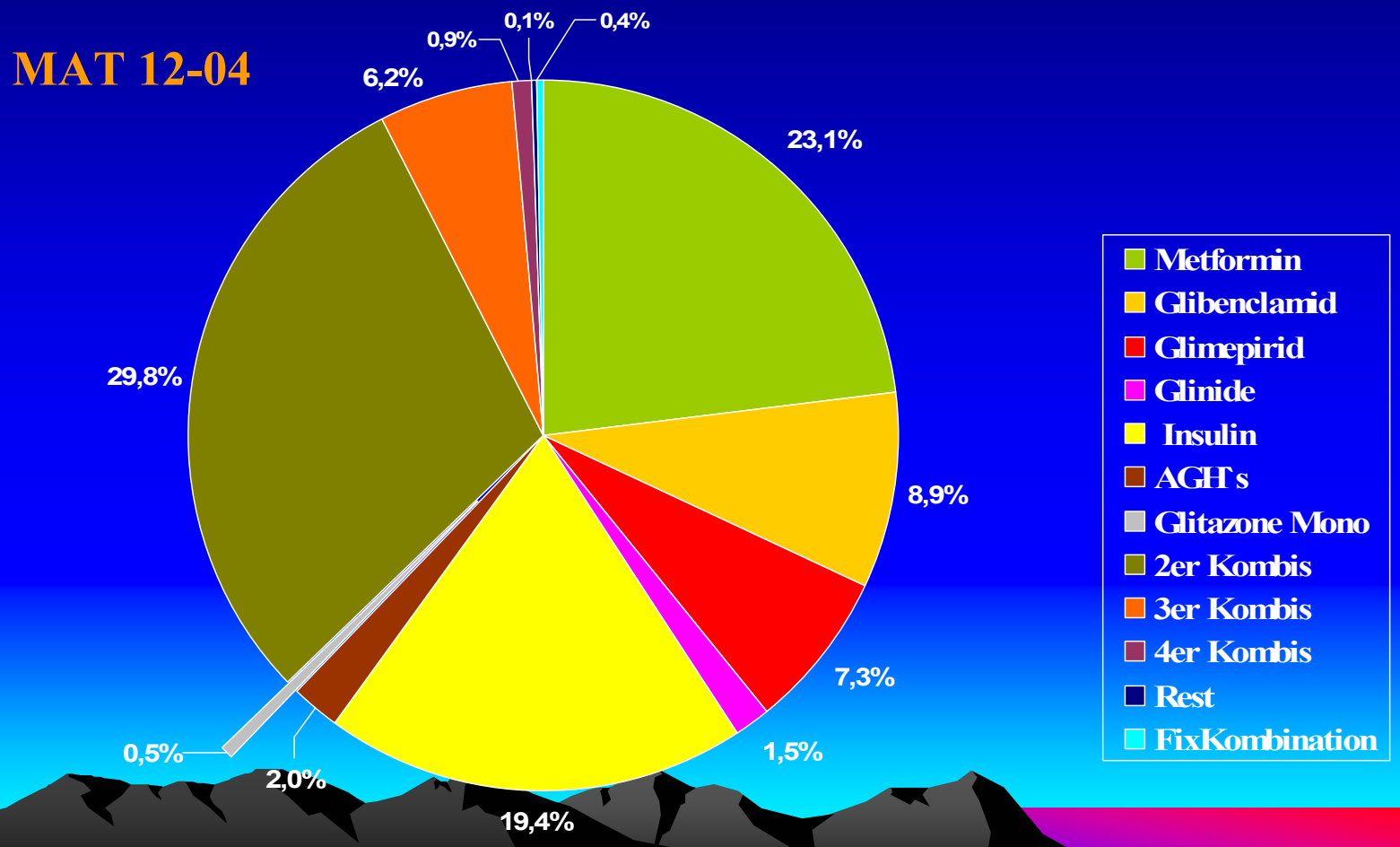
periphere Glukose-Aufnahme



Met-formin

Glita-zone

Behandlung des **Type 2** in Deutschland



Quelle :Disease Analyzer / MAT 12-04, **Monika Braun**

Post-UKPDS Glycaemic Goals for Delivery of Better Longterm Care

	HbA_{1C} %	FPG mmol/L
ADA [1]	< 7	< 6.7 (120)*
IDF (Europe) [2]	≤ 6.5	≤ 6.0 (110)*

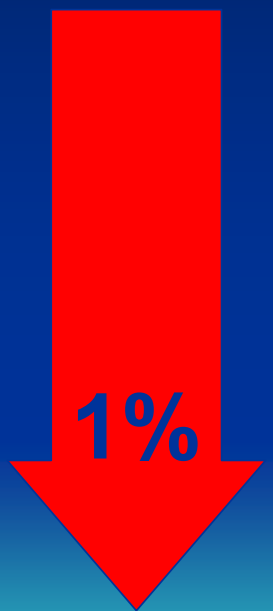
*mg/dl

[1] *Diabetes Care 1999; 22(Suppl 1):S1-S114.*
[2] *Diabetic Medicine 1999; 16: 716-30.*

Bessere Kontrolle bedeutet Riskoreduktion bei den KompliKationen

EVERY 1% reduction in HBA_{1C}

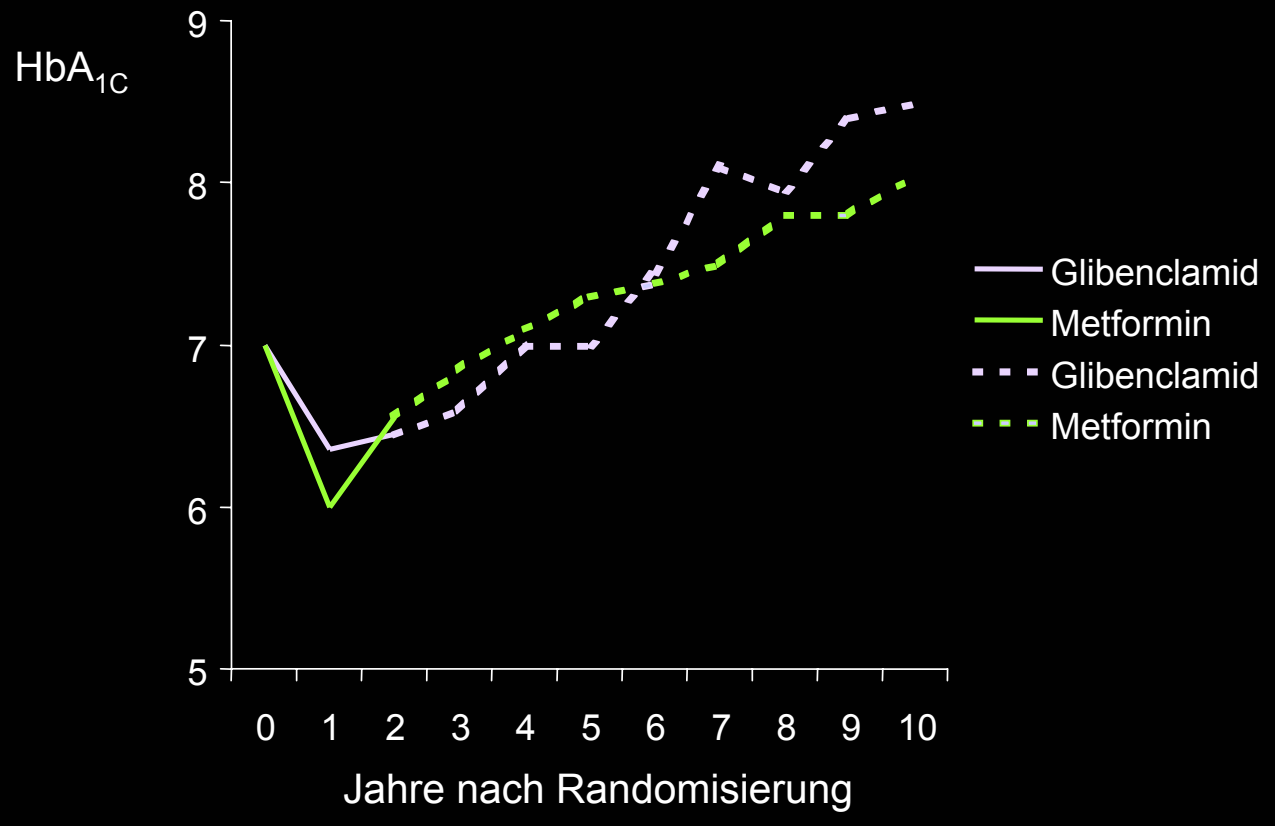
REDUCED RISK* *p<0.0001



Deaths from diabetes	-21%
Heart attacks	-14%
Microvascular complications	-37%
Peripheral vascular disorders	-43%

UKPDS 35. BMJ 2000; 321: 405-12.

UKPDS: HbA_{1C}-Wert unter konventioneller und intensivierter Therapie



UKPDS 33 & UKPDS 34, Lancet 352 (1998) 837-865

Glycaemic control
Proportion of patients attaining treatment goal (UKPDS 49)

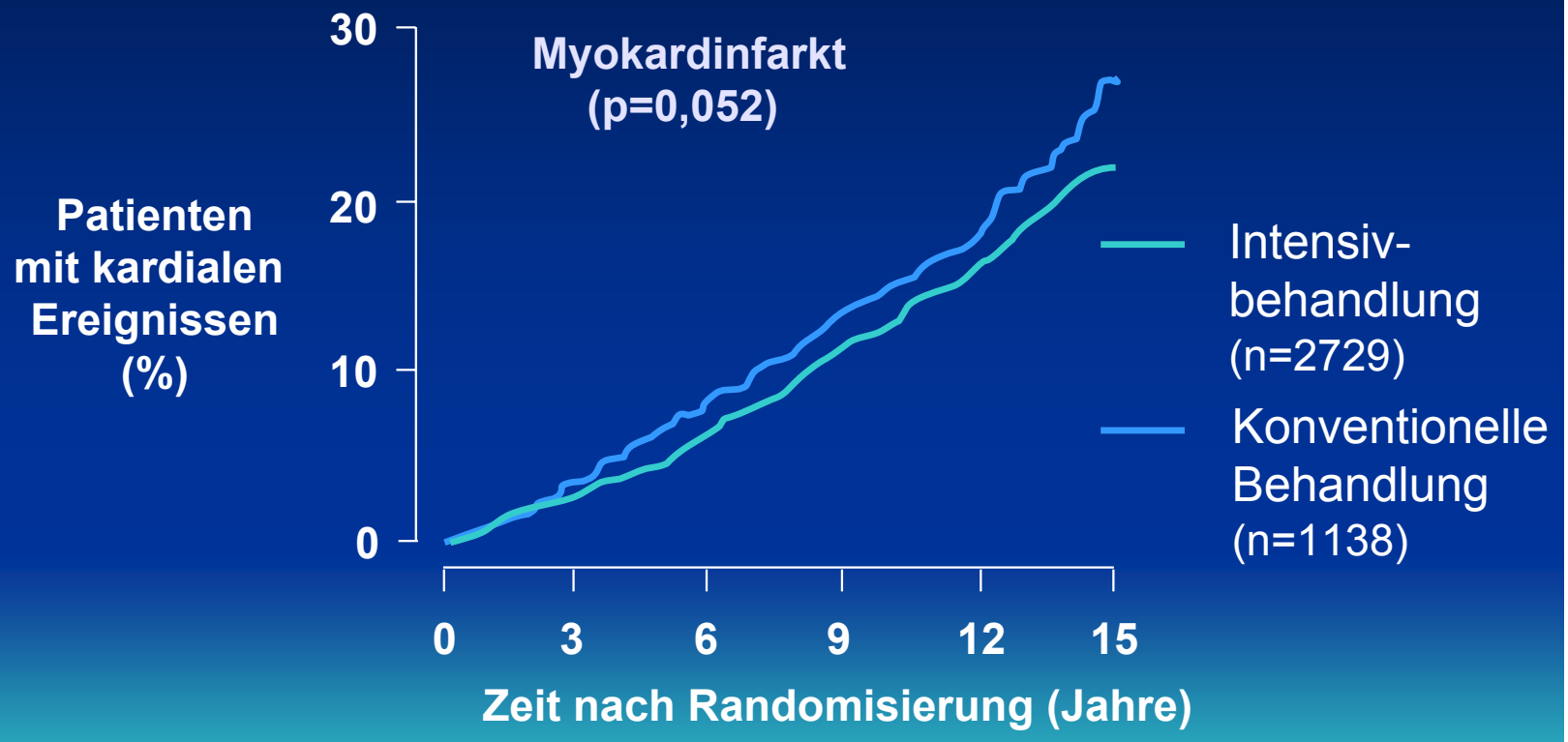
	HbA_{1c} <7%		
	3 years	6 years	9 years
Diet	25%	12%	9%
Insulin	47%	37%	28%
SUs	50%	34%	24%
Metformin*	44%	34%	13%

*obese patients

JAMA 1999; 281: 2005-2012

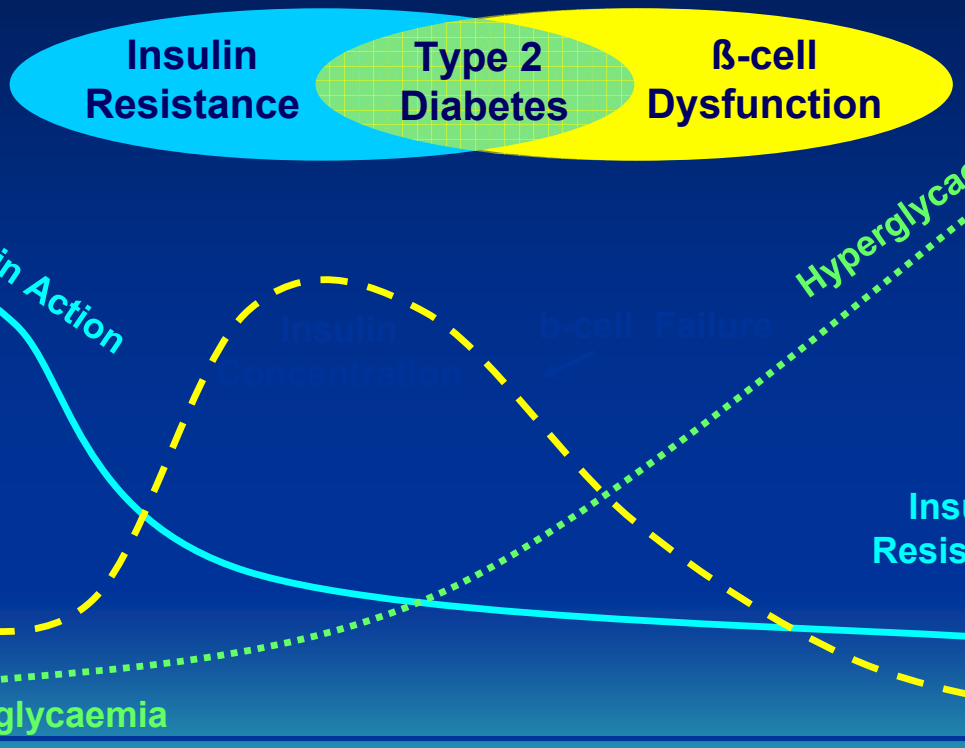
UKPDS

Blutzuckerkontrolle durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz akuter Myokardinfarkte bei Typ-2-Diabetikern



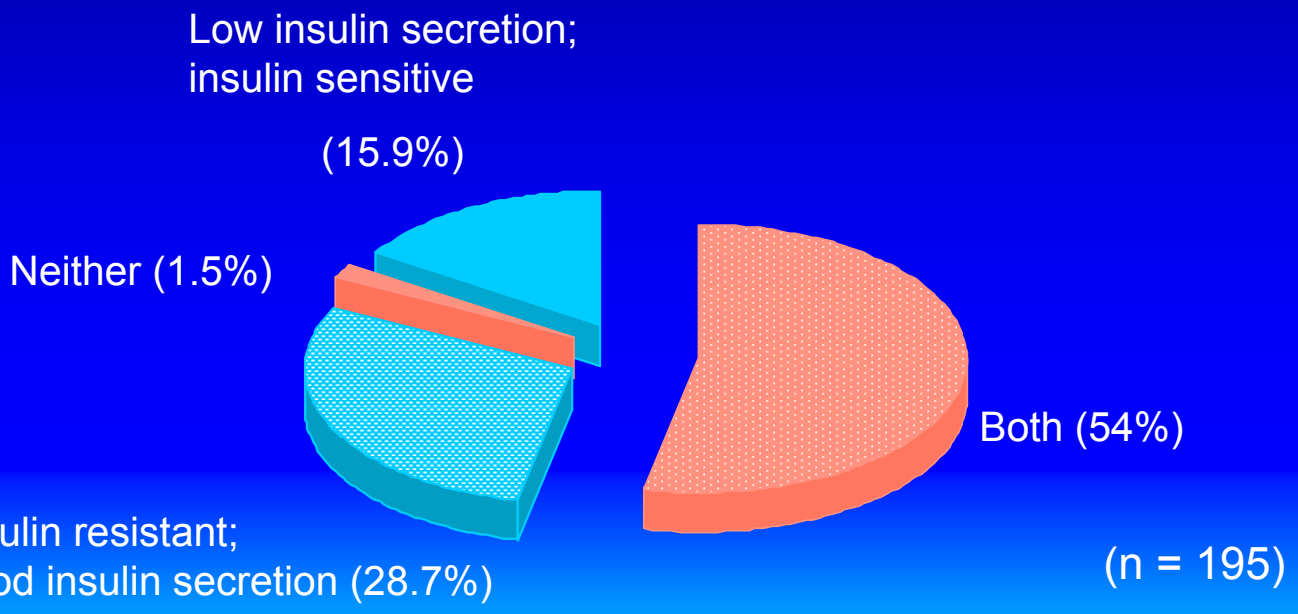
UKPDS-Group, Lancet (1998) 352: 837-853

Type 2 DM: Treating a Moving Target



Based on DeFronzo Diabetes Care 1992;15:318-68

Distribution by metabolic status among converters to type 2 diabetes

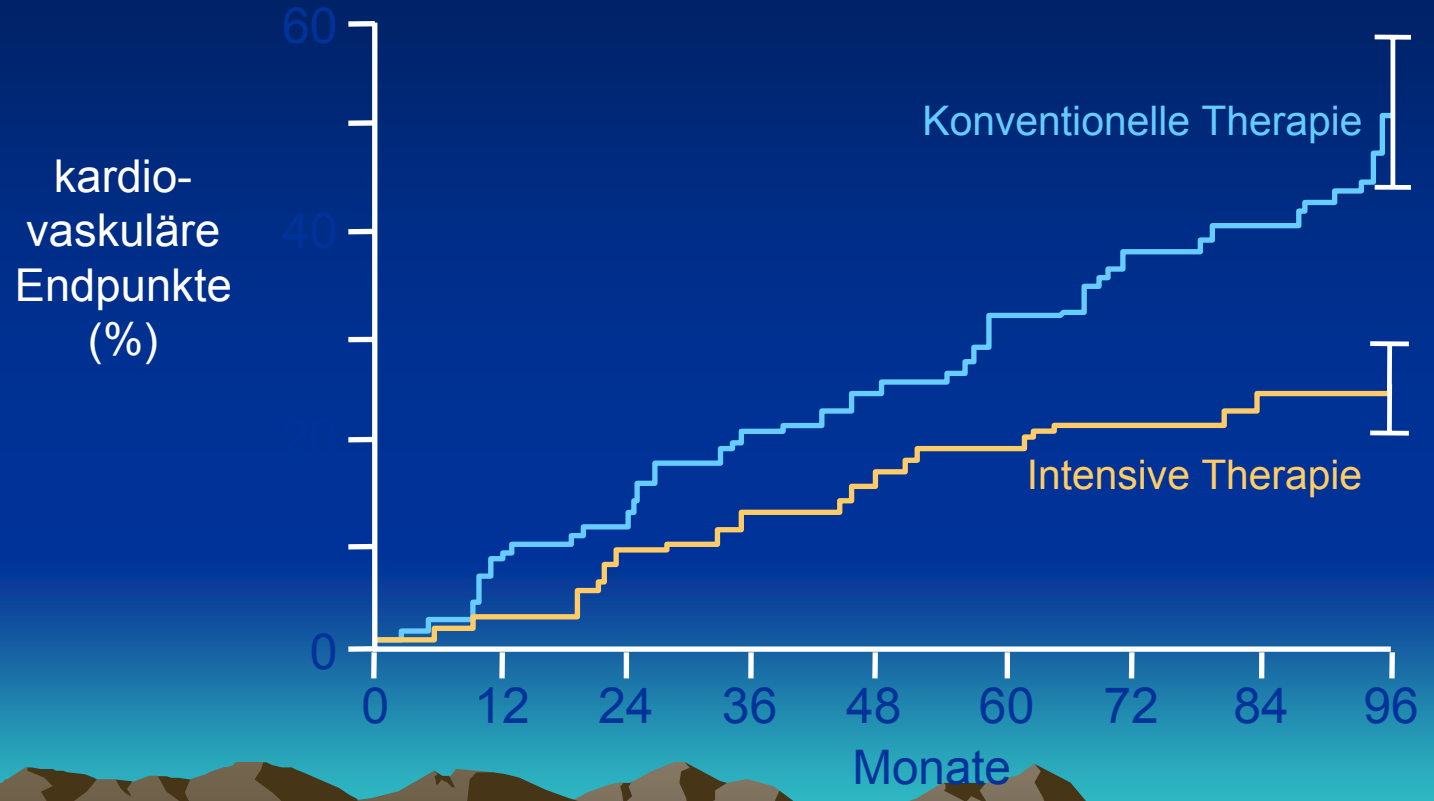


Haffner et al. Circulation 2000;101:975–980.

Interventionsstudien: Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetes

Klinischer Endpunkt	UKPDS Metformin n=753	UKPDS Su's/Ins n=3867	UKPDS Captopril Atenolol n=1148	HOT Felodipin Aspirin n=1501	4S Simvastatin n=202	HOPE Ramipril n=3577
Diabetes-assoziierter Tod	42%	10%	32%	67%	36%	37%
Gesamt-Mortalität	36%	6%	18%	43%	43%	24%
Myokardinfarkt	39%	16%	21%	51%	55%	22%
Tödlicher Myokardinfarkt	50%	6%	28%	-	-	-
Insult	41%	(+) 11%	44%	30%	62%	33%
Tödlicher Insult	25%	(+) 17%	58%	-	-	-
Follow-up (Jahre)	10,7	10,7	8,4	3,8	5,4	4,5

Auswirkung einer intensiven Therapie aller Risikofaktoren auf die KHK-Rate bei Diabetes Typ 2



Gaede N. Engl. J. Med. 2003: 383-393

Die PROactive-Studie
PROspective PioglitAzone Clinical Trial In MacroVascular Events

- Placebokontrollierte Doppelblindstudie
- 5238 Patienten mit Typ-2-Diabetes und mindestens einem kardiovaskulären Ereignis in der Vorgeschichte (=Hochrisiko-Population)

- Beobachtungszeit: 2,5 - 4 Jahre

- Fragestellung:
- Kann ein Glitazon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskuären Risiko erneute Ereignisse verhindern?

Charbonnel B. et al., Diabetes Care 27: 1647-1653, 2004

Die PROactive-Studie
Primary endpoint

- Zeit bis zum Eintreten von:
  - Tod
  - Myokardinfarkt
  - Schlaganfall
  - Akutes Koronarsyndrom
  - Herzkatheter / Bypass – Operationen
  - Unterschenkel- / Beinamputationen
  - PTA oder Bypass der Beinarterien

Charbonnel B. et al., Diabetes Care 27: 1647-1653, 2004

Die PROactive-Studie

Principal secondary endpoint

- Zeit bis zum Eintreten von:
  - Tod
  - Myokardinfarkt
  - Schlaganfall
  - Akutes Koronarsyndrom
  - Herzkatheter / Bypass – Operationen
  - Unterschenkel- / Beinamputationen
  - PTA oder Bypass der Beinarterien

Quelle: Symposium EASD-Tagung Athen, 12.09.2005

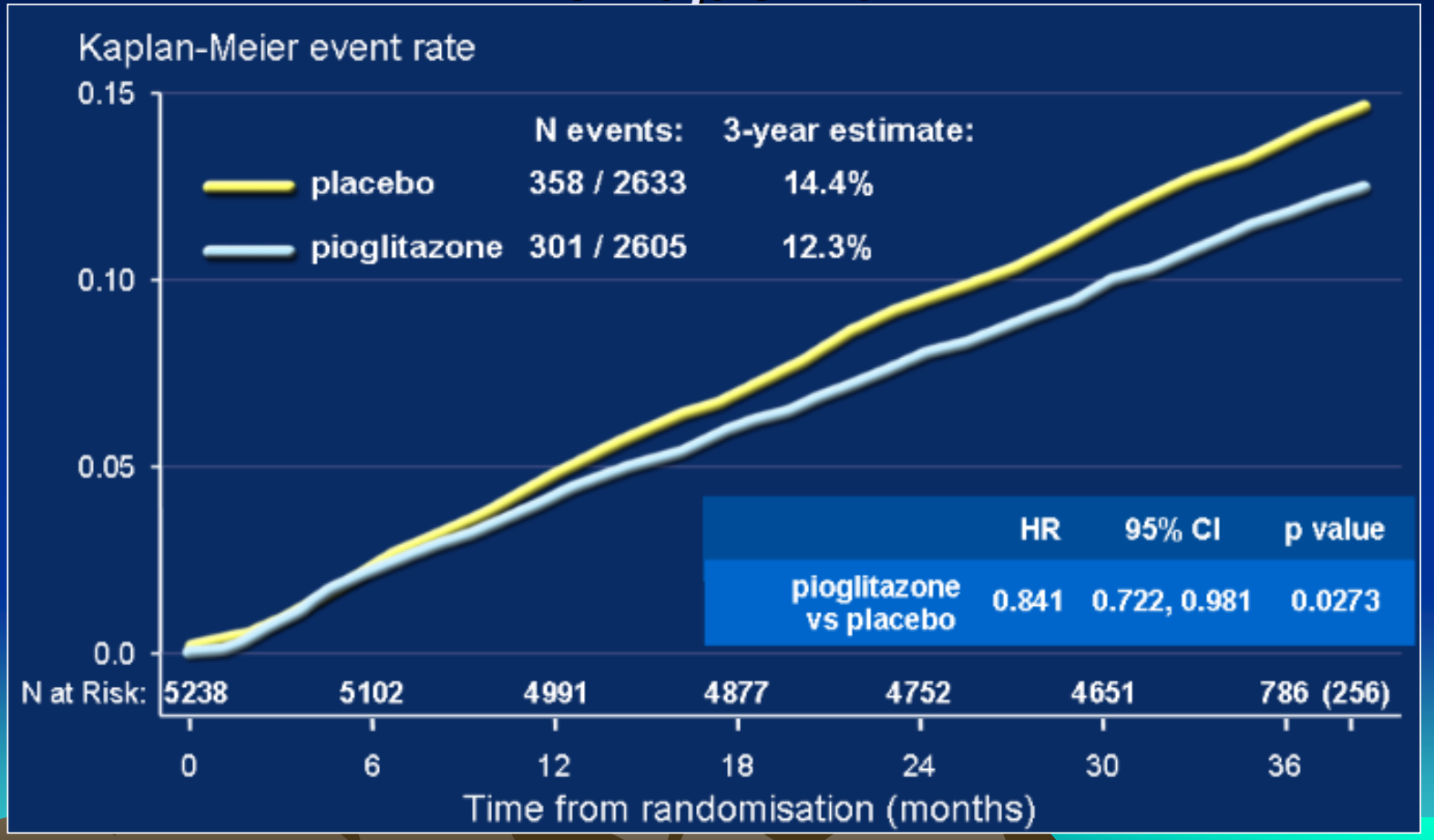
Die PROactive-Studie

Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte

	Pioglitazon %	Placebo %	Relatives Risiko	P
Primary endpoint	21,0	23,5	**-10%**	0,095
Principal secondary endpoint	12,3	14,4	**-16%**	0,027 (signifikant)

Quelle: Symposium EASD-Tagung Athen, 12.09.2005

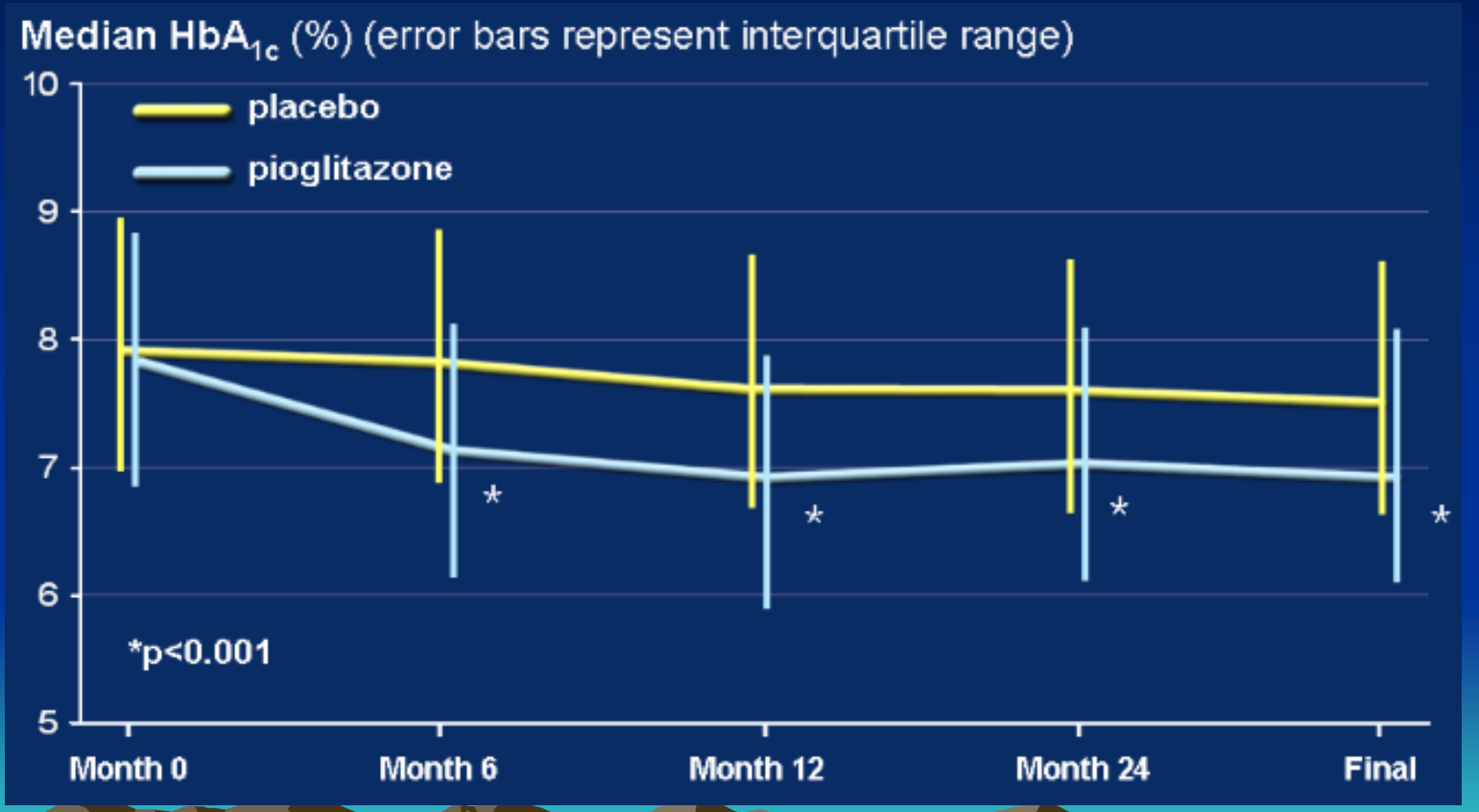
Zeitverlauf *Principal secondary endpoint*



Quelle: Symposium EASD-Tagung Athen, 12.09.2005

Die PROactive-Studie

Besserer HbA_{1c} in der Glitazon-Gruppe*

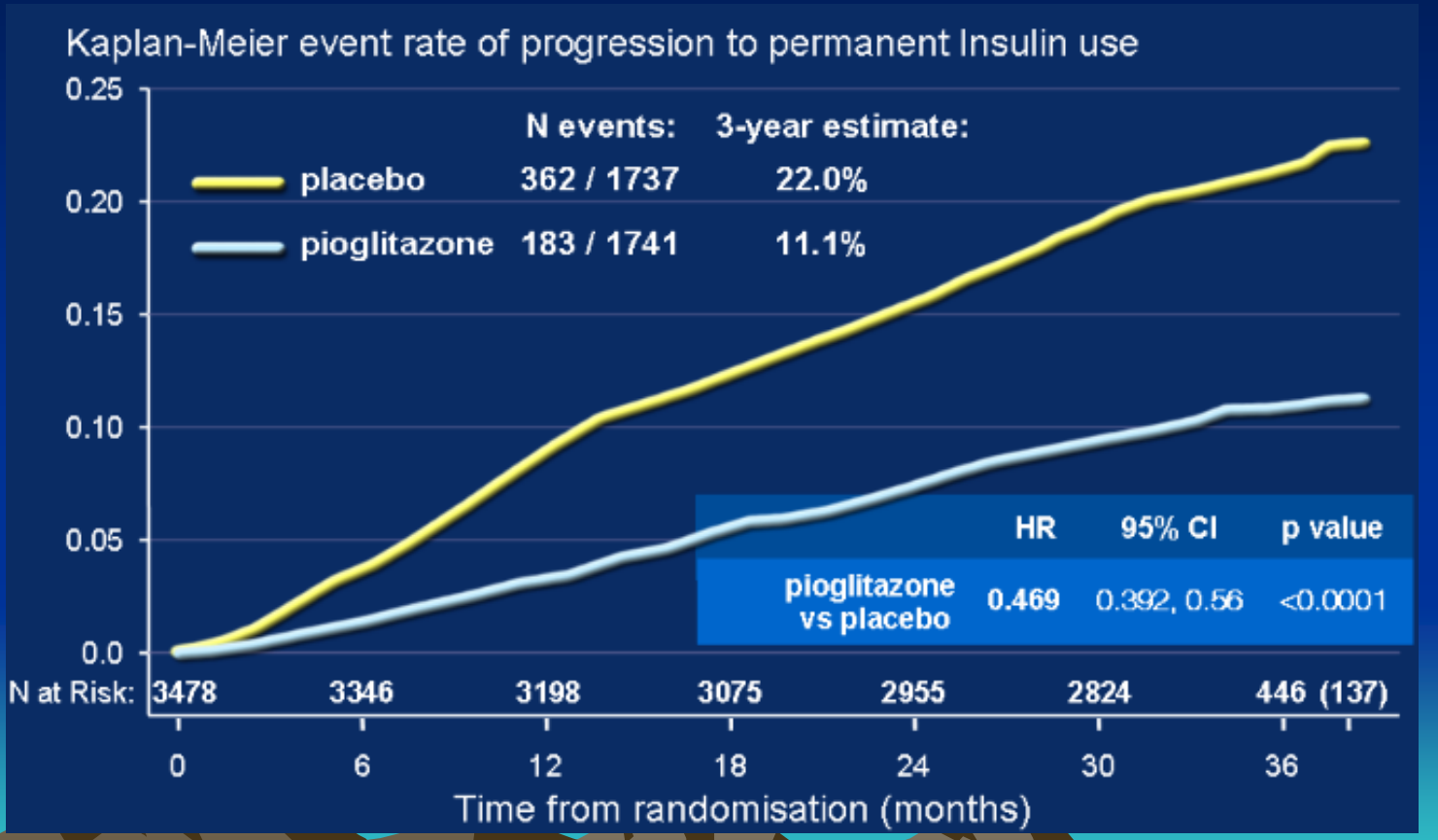


*trotz gleicher Blutzuckerziele im Studienprotokoll

Quelle: Symposium EASD-Tagung Athen, 12.09.2005

Die PROactive-Studie

50% weniger Progression zu Insulin mit Glitazon



Quelle: Symposium EASD-Tagung Athen, 12.09.2005

Löchrige Leitplanken für vielbeschäftigte Ärzte

FAZ 17.8.05

Wie die amerikanischen Mediziner in dem Zusammenhang beklagen, beziehen sich medizinische Leitlinien in der Regel nur auf das eigene und damit begrenzte Fachgebiet. Vergessen werde dabei, daß Erkrankungen vielfach nicht allein kommen. Hochrechnungen zufolge dürfte hierzulande und in anderen Industrienationen rund die Hälfte aller über 65 Jahre alten Personen von drei oder mehr chronischen Leiden betroffen sein. Für ein bestimmtes Fachgebiet formulierte medizinische Empfehlungen sollten daher immer auch mögliche Begleiterkrankungen berücksichtigen, so die Autoren. Nicht nur die Zahl an Tabletten allein sei dabei häufig unzumutbar. Die gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneien könne überdies teilweise schwerwiegende Wechselwirkungen hervorrufen.

Stand: August 2005

Diabetes-Le	Diagnostik der diabet			**05/2004**
Definition, Kl Diabetes mel	Diagnostik der diabet Makulopat			**05/2004**
Epidemiologi mellitus in D	Diagnostik Herzerkran			**02/2005**
Diagnostik, T der Neuropat und Typ 2 (Z senso-motori Neuropathie)	Therapie d			
	Antihyperg mellitus Ty			ellt werden.
Diagnostik u Diabetes mel	Prävention und Therapie der Adipositas	H. Hauner	**05/2003** Update 2005*	**02/2005**

Warum Leitlinien nicht befolgt werden:

- Mangelnde Kenntnis
- Übertragbarkeit auf den Einzelpatienten
- Furcht vor NW neuer Therapien
- Mangelnde Patienten-Adherance
- Unbehagen vor Einengung / Manipulation der ärztlichen Entscheidung
- Rechtliche Konsequenzen ?
- Ökonomische Zwänge
- Komplexität / Vielzahl der Leitlinien mit z.T. widersprüchlichen Empfehlungen

Real-World Trials to Answer Real-World Questions

Nick Freemantle,[1] *Lawrence Blonde,*[2] *Bjorn Bolinder,*[3] *Robert A. Gerber,*[4] *F.D. Richard Hobbs,*[1] *Luc Martinez*[5] and *Stuart Ross*[6]

Currently, there is a discrepancy between clinical trials designed to assess the efficacy and safety of a new medication under investigation and the real-life questions that need to be addressed regarding the clinical use of the medication by patients, healthcare professionals and society. The data necessary to obtain regulatory approval may be of limited relevance to policy makers when calculating economic parameters such as value for money or cost effectiveness.

Pharmacoeconomics 2005; 23 (8): 747-754
1170-7690/05/0008-0747/$34.95/0

Real World Studien

- Daten randomisierter, kontrollierter Doppelblindstudien sind begrenzt durch:
  - Definierte Studienpopulationen
  - Streng kontrollierte Studienbedingungen
  - Studienziele nach Zulassungskriterien (Sicherheit, Effizienz, Qualität)

Real World Studien

- Real World Ansatz in der Heart Protection Study (Lancet 2002)
- „Patients who met the inclusion criteria were the patients I see in large numbers in my clinic…“

Real World Studien

- Sollten nicht in erster Linie „confirmatory trials“ abbilden, die für Zulassungen benötigt werden,
- sondern gesundheitspolitische Fragen beantworten und zur Effizienz und Kosteneffektivität neuer Behandlungs-konzepten in der Praxis Daten liefern.

Grundsätzliche Forderung

- Real World Studien müssen die interne und externe Validität maximieren, um abzusichern, dass die untersuchte Intervention allgemein in der Population und über spezifisch vordefinierte Parameter hinaus Nutzen hat.
- Somit wird statt klassischer Dichotomie ein variables Kontinuum im Design notwendig.

Praktischer Studienansatz

- Jeder Patient sollte stets möglichst gut behandelt sein.
- Der Studienarzt berät den Patienten kontinuierlich und die Behandlungstrategie wird ständig den Erfordernissen angepasst.
- Klinische / ökonomische Daten sind praxisnah.

BRIEF REPORT

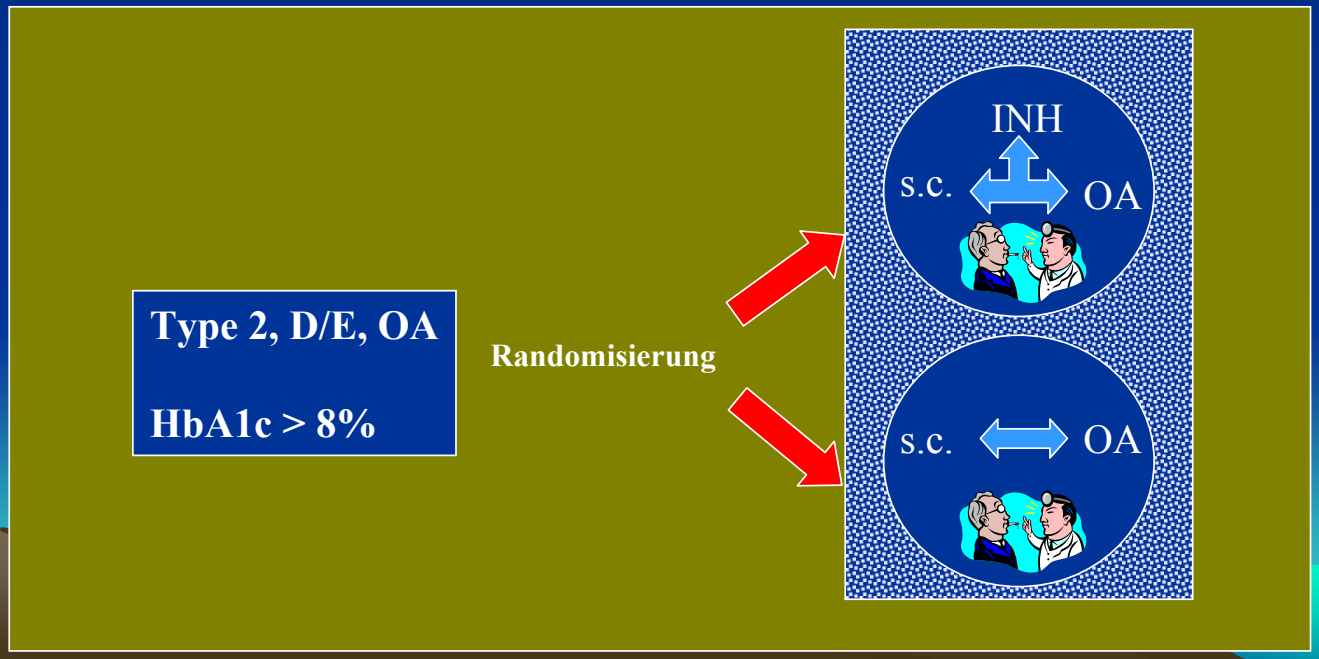
Availability of Inhaled Insulin Promotes Greater Perceived Acceptance of Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes

NICK FEENANTLE, PHD[1]
LAWRENCE BLONDE, MD[2]
DIDIER DANOT, MD[3]
MARCUS HOMPESCH, MD[4]
ROBERT BOGERTSEN, MD, PHD[5]
F.D. RICHARD HOBBS, FRCGP, FRCP, FMEDSCI[1]
LUC MARTINEZ, MD[3]
STUART ROSS, MB, CHB, FRCP[6]
BJÖRN BOLINDER, MD[7]
ELMAR STRIDDE, MD[8]

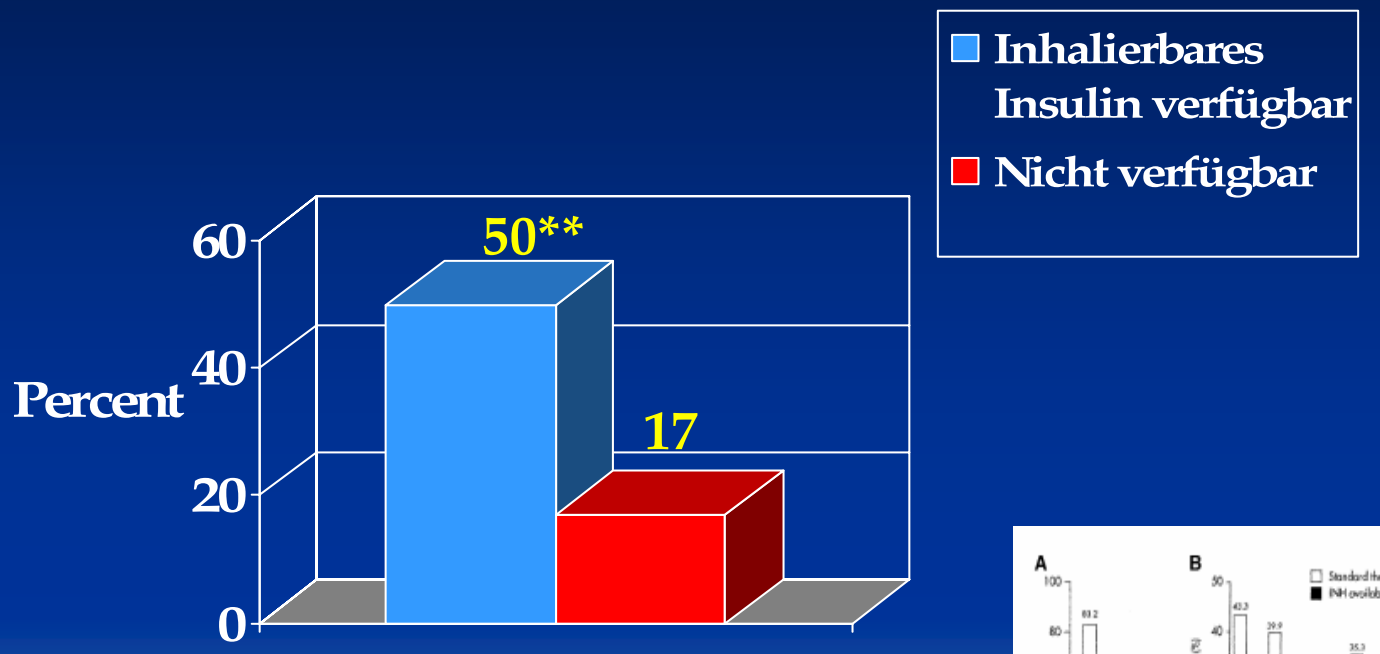
The primary outcome was the proportion of patients in each group choosing insulin therapy. It was analyzed using Fisher's exact test and described using the odds ratio (OR) and 95% CIs. The Wilcoxon rank-sum test was used for treatment preferences data.

Study Design

- 2 theoretische Therapieangebote
  - Inklusive inhalierbarem Insulin
  - Exklusive inhalierbarem Insulin



Präferenzen zu Insulin



Patienten mit Insulinwunsch in %

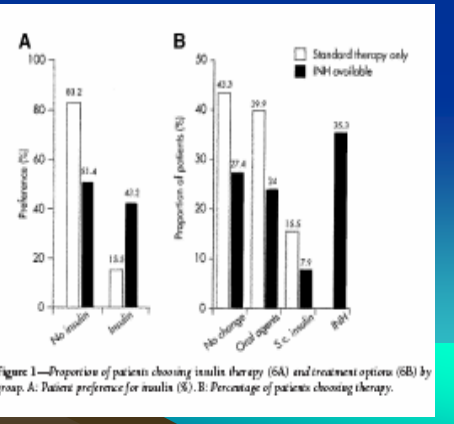
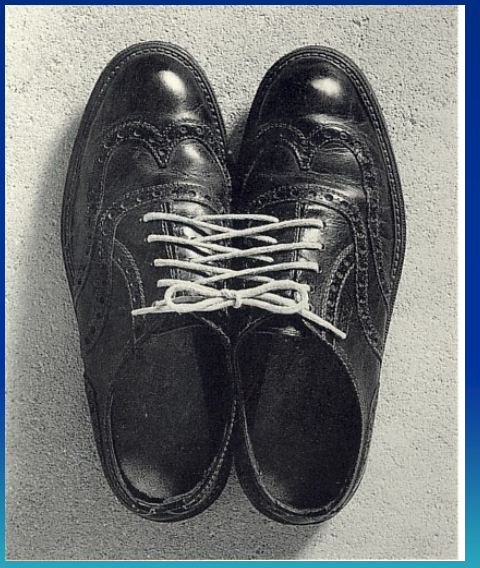


Figure 1—Proportion of patients choosing insulin therapy (6A) and treatment options (6B) by group. A: Patient preference for insulin (%). B: Percentage of patients choosing therapy.

** Umfasst auch 8% an Patienten mit Wunsch nach Insulin s.c.

Therapieforschung für Diabetes in der Real World