

Persönliche PDF-Datei für Stefan Gölz, Alexander Eckert, Fran Jürgen Wosch, Inge Hugenberg, Manuela Karl, Jochen Seufert, Heike Nun-Boetzel, Siegfried Wagner, Rosemarie Weber-Lauffer, Karsten Milek, et al.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

**Verordnung von Antidiabetika
und glykämische Kontrolle bei
Erwachsenen mit Diabetes
mellitus Typ 2 im zeitlichen
Verlauf: Auswertung aus dem
DPV-Register aus den Jahren
2005 bis 2021**

Diabetologie und Stoff- wechsel

2023

488–498

10.1055/a-2025-0018

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Diabetologie und Stoffwechsel* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 1861-9002

Verordnung von Antidiabetika und glykämische Kontrolle bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im zeitlichen Verlauf: Auswertung aus dem DPV-Register aus den Jahren 2005 bis 2021

Prescription of antidiabetic compounds and glycemic control in adults with type 2 diabetes: Data of the DPV-Registry from 2005 to 2021

Autorinnen/Autoren

Stefan Gözl¹, Alexander Eckert², Fran Jürgen Wosch³, Inge Hugenberg⁴, Manuela Karl⁵, Jochen Seufert⁶, Heike Nun-Boetzel⁷, Siegfried Wagner⁸, Rosemarie Weber-Lauffer⁹, Karsten Milek¹⁰, Michael Naudorf¹¹, Reinhard Walter Holl¹²

Institute

- 1 Diabetes Schwerpunktpraxis, amedes MVZ für Diabetologie Esslingen, Esslingen, Germany
- 2 Institut für Epidemiology und medizinische Biometrie, Universität Ulm, Ulm, Germany
- 3 Diabetespraxis Wosch, Diabetespraxis Wosch, Hanau, Germany
- 4 Innere Klinik, RoMed Klinik Prien am Chiemsee, Prien am Chiemsee, Germany
- 5 Diabetologische Schwerpunktpraxis, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Rosenheim, Germany
- 6 Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany
- 7 Klinik für Innere Medizin, Katholisches Krankenhaus Dortmund West, Dortmund, Germany
- 8 Klinik für Innere Medizin II, Donausar Klinikum Deggendorf, Deggendorf, Germany
- 9 Diabetologie, Diabetes Schwerpunkt Praxis, Karlsruhe, Germany
- 10 Diabeteschulungszentrum und Schwerpunktpraxis Hohenmölsen – Weißenfels, Diabeteschulungszentrum und Schwerpunktpraxis Hohenmölsen – Weißenfels, Hohenmölsen, Germany
- 11 Zert. Diabetologikum DDG, Diabetes Zentrum Lindlar, Lindlar, Germany
- 12 ZIBMT, Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm, Germany

Schlüsselwörter

Antidiabetika, DPV-Register, Glykämische Kontrolle

Key words

antidiabetic agents, registry, glycemic control

eingereicht 25.10.2022

akzeptiert nach Revision 31.01.2023

Artikel online veröffentlicht 27.06.2023

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18: 488–498

DOI 10.1055/a-2025-0018

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Stefan Gözl

Diabetes Schwerpunktpraxis, amedes MVZ für Diabetologie Esslingen, Schelztorstr. 42, 73728 Esslingen, Germany
goelz@diabetes-esslingen.de

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Auswertung aus dem DPV-Register wird der Einsatz von unterschiedlichen Antidiabetika zwischen den Jahren 2005 bis 2021 ausgewertet und analysiert. Es konnten Daten von insgesamt 405 790 Menschen mit Diabetes ausgewertet werden (2 464 078 Beobachtungsjahre). Die Population (53,4% männlich) war im Median 70,91 Jahre alt bei einer medianen Diabetesdauer von ca. 9 Jahren. Im Laufe des Auswertungszeitraumes nahm der Anteil der über 80-jährigen kontinuierlich zu.

Seitens der Therapie nahm der Anteil der lediglich mit Insulin behandelten Patienten ebenso ab wie der Anteil der lediglich mit Lebensstil behandelten Patienten. Metformin wurde tendenziell zunehmend häufiger eingesetzt. Für Sulfonylharnstoffe zeigte sich eine komplette gegensätzliche Entwicklung gegenüber den DPP-IV-Inhibitoren mit einer Zunahme dieser seit 2007 etablierten Substanzgruppe. Seit ungefähr 2015 zeigen sich deutlich zunehmende Verordnungshäufigkeiten für SGLT-2-Inhibitoren sowie GLP-1-Rezeptoragonisten bei gleichzeitig zu erkennendem allmählichem Rückgang der DPP-IV-Inhibitorverordnungen.

Während der Anteil der Metformin-Verordnungen im Beobachtungszeitraum in allen Altersgruppen kontinuierlich und weitgehend parallel anstieg, sind für SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten anfänglich bei der Gruppe der unter 60-jährigen und erst zeitversetzt auch der älteren Patienten

eingesetzt worden. Seitens der Geschlechterunterschiede in den Verordnungen gibt es für GLP-1-Rezeptoragonisten quasi keine Unterschiede, bei Metformin gibt es ein ganz leichtes Überwiegen der männlichen Patienten, welches bei SGLT-2-Inhibitoren deutlicher wird.

Die mittlere glykämische Kontrolle ausgedrückt durch den HbA1c-Wert liegt in der gesamten Kohorte im Median bei 7,11 % (54,2 mmol/Mol) mit einem weitgehend unveränderten Verlauf über den Beobachtungszeitraum und einer klaren Differenzierung dahingehend, dass jüngere Patienten den höchsten medianen HbA1c aufweisen und die älteste Kohorte den niedrigsten.

Die Daten werden im Kontext sich ändernder Leitlinien und Empfehlungen diskutiert und analysiert.

ABSTRACT

In the present study with data of the DPV registry the usage of different antidiabetic agents in the observation period from 2005 to 2021 has been analyzed. Among 405 790 people with diabetes mellitus (type 2 greater or equal 18 years of age) 2 464 078 patient years could be analyzed. 53,4 % were men, the median age was 70,91 years with median diabetes duration slightly above 9 years. The proportion of people over 80 years increased continuously.

There was a slightly, but continuously decrease of only with Insulin treated as well as only with lifestyle treated patients. Overall, the prescription of metformin increased through the whole period. While the proportion of the usage of sulfonylureas decreased constantly, the usage of DPP-IV-inhibitors increased almost reciprocal. Since approximately 2015 there is a marked increase of the usage as well of SGLT-2 inhibitors as well as for GLP-1 receptor agonists with a gradually flattening and decreasing proportion of DPP-IV-inhibitors in the same period.

While Metformin was used more and more parallel in all investigated age groups there was an increase of the usage of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists primarily in the younger age groups and with time shift even in older age groups.

There was no gender difference in the use of GLP-1 receptor agonists, for the Metformin use there was a slight difference with preponderance in the male group, more pronounced in the proportion of SGLT-2 inhibitor use.

The glycemic control in terms of median HbA1c is 7,11 % (54,2 mmol/Mol) throughout the whole cohort with an almost unchanged trajectory from 2005 to 2021. There was a clear difference with the lowest HbA1c values in the oldest group and highest in the youngest group.

The data were analyzed and discussed on the background of changing guidelines and statement papers.

Einleitung

Ungefähr sieben Millionen Menschen in Deutschland haben einen diagnostizierten Typ-2-Diabetes bei einer vermuteten erheblichen Dunkelziffer [1]. Die Basistherapie des Diabetes mellitus Typ 2 besteht in Lebensstilmaßnahmen, im Besonderen körperliche Aktivität in Ergänzung zu einer gesunden Ernährung. Sowohl die geltenden Leitlinien zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als auch die formalen Zulassungen einzelner Wirkstoffe sehen bei einem Nicht-Erreichen des individuellen Zieles die Eskalation der Therapie mit pharmakologischen Therapieprinzipien vor. In einer jüngst veröffentlichten Übersichtsarbeit sind die unterschiedlichen Pharmaka aufgeführt und historisch eingeordnet [2]. Während das erste orale Antidiabetikum in den Kriegswirren des zweiten Weltkrieges fast zufällig entdeckt wurde, hat sich die Entwicklung der antidiabetischen Wirkstoffe zu einer hoch spezialisierten Wissenschaft entwickelt mit dem Ziel, nicht nur die glykämische Last zu reduzieren, sondern auch andere Endpunkte günstig zu verändern. Diese Forderung wurde durch die amerikanische Zulassungsbehörde für Arzneimittel FDA im Jahr 2008 für die Hersteller von antihyperglykämischen Substanzen formuliert [3]. Hintergrund war die Analyse einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität in der Substanzgruppe der Thiazolidindione oder Glitazone [4]. Die wichtigsten Markteinführungen in Deutschland nach der Wirkstoffgruppe der Thiazolidindione waren die DPP-IV-Inhibitoren mit dem ersten Wirkstoff Sitagliptin im Jahr 2007, der GLP-1-Rezeptoragonisten als erste injektabile nicht Insulinsubstanz mit dem Wirkstoff Exenatide wenige Wo-

chen später sowie im Jahr 2012 der Wirkstoff Dapagliflozin aus der Wirkstoffgruppe der SGLT-2-Inhibitoren.

Nachdem die UKPDS-Studie erstmals für Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen günstigen Effekt auf Endpunkte in einer größeren und länger angelegten Untersuchung zeigte, waren die Jahre nach der ersten Publikation der UKPDS [5] im Jahr 1998 geprägt von einer gewissen Verunsicherung, wie denn die antihyperglykämische Therapie seitens der pharmakologischen Behandlung idealerweise umzusetzen sei. Es liegt in der Natur der Sache, dass Datensammlungen von neu zugelassenen Medikamenten einige Zeit in Anspruch nehmen, um auch die Akzeptanz bei den Verordnenden und den Patienten zu evaluieren und um Metaanalysen von wissenschaftlichen Publikationen auszuwerten. Mehrere Metaanalysen zeigen den Nutzen unterschiedlicher therapeutischer Strategien auf spezifische Endpunkte [6, 7]. Ziel dieser Arbeit ist es, in einem großen Register die tatsächliche Verordnung unterschiedlicher Substanzgruppen im zeitlichen Verlauf von 2005 bis 2021 in Deutschland zu untersuchen und der glykämischen Kontrolle gegenüberzustellen.

Methoden

Grundlage der Analyse sind Patienten aus dem DPV-Register. Die DPV-Datenbank enthält Daten aus spezialisierten Diabetes-Versorgungszentren, Krankenhäusern und Facharztpraxen. Das elektronische Patientendatensystem wird zur standardisierten Dokumentation diabetes-relevanter Parameter eingesetzt (siehe <http://www.d-p-v.eu>). Die lokal dokumentierten Daten werden halbjähr-

lich an die Universität Ulm in pseudonymisierter Form als verschlüsseltes Archiv übermittelt. Die Daten werden nach der Prüfung auf Konsistenz und Plausibilität in einer anonymisierten, kumulativen Datenbank zusammengefasst. Die Zentren erhalten Benchmark-Berichte, die von der Universität Ulm alle 6 Monate unter Wahrung der Patienten-Anonymität erstellt werden. 514 Diabeteszentren aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Luxemburg stellten dem Register bis März 2022 Daten in Bezug auf Diabetesbehandlung und Behandlungsverlauf zur Verfügung.

Einschlusskriterien und Statistische Analyse

In diese Analyse wurden Patienten aus dem DPV-Register einbezogen, die einen Diabetes mellitus Typ 2 dokumentiert haben und mindestens 18 Jahre alt sind. Zudem wurden nur Patienten berücksichtigt, welche mindestens einmal in den Jahren zwischen 2005 und 2021 dokumentiert wurden. Die Daten wurden für jeden Patienten zum aktuellsten Behandlungsjahr aggregiert. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS (Statistical Analysis Software, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) Version 9.4 auf einem Windows Server 2016 Großrechner erstellt. Deskriptive Ergebnisse werden als Median mit Quartilen für kontinuierliche Variablen und als Proportionen für binäre Variablen dargestellt. Zur Adjustierung für demographische Unterschiede werden lineare und logistische Regressionsmodelle verwendet mit Adjustierung für Alterskategorie, kategorialer Diabetesdauer und Geschlecht. Hierbei wurde das Alter der Patienten in die Kategorien < 60 Jahre, 60–80 Jahre und > 80 Jahre eingeteilt. Die Diabetesdauer wurde in die Kategorien ≤ 10 Jahre und > 10 Jahre eingeteilt. Für dichotome Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test und für stetige Varia-

blen ein Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet. Die Multiplen Vergleiche wurden hierbei durch das Bonferroni step-down-Verfahren adjustiert.

Ergebnisse

Aktuell umfasst das DPV-Register 643760 Patienten aus Deutschland, hiervon 446584 mit einem Diabetes mellitus Typ 2; von den 444464 über 18-jährigen liegen für den auszuwertenden Zeitraum 2005 bis 2021 Daten von 406545 Patienten vor. 46,6% der Patienten sind weiblich, 53,4% männlich, das mittlere Alter im aktuellsten Behandlungsjahr der Patienten beträgt 69,1 Jahre bei einer mittleren Diabetesdauer von 10,7 Jahren. Das HbA_{1c} liegt im Mittel bei 7,5% oder 58,7 mmol HbA_{1c}/Mol Hb.

Die Beschreibung der Demographie in der Gesamtgruppe sowie getrennt nach Frauen und Männern findet sich in ► **Tab. 1**. Es zeigen sich diskrete, bei der großen Fallzahl durchweg signifikante Geschlechtsunterschiede. Die Patientinnen sind circa 5 Jahre älter bei einer etwas längeren Diabetesdauer und einem geringfügig niedrigeren HbA_{1c}-Wert. Der BMI-Wert liegt bei den weiblichen Patienten höher.

Bei der Auswertung in drei definierten Altersgruppen (jeweils aktuellstes Behandlungsjahr) im Alter unter 60, 60 bis unter 80 und über 80 Jahren finden sich erneut statistisch hoch signifikante Unterschiede. Die Gruppe der 60- bis unter 80-jährigen ist numerisch die größte. Trotz kürzester Diabetesdauer ist die Gruppe der unter 60-jährigen mit einem medianen BMI von 33,57 kg/m² am schwersten (gegenüber 30,82 kg/m² bzw. 27,86 kg/m² für anstei-

► **Tab. 1** Patientencharakteristika und Geschlechtsunterschiede.

	Gesamt	Weiblich	Männlich	P-Wert*
Anteil Männlich [%]	53,4	–	–	–
Alter [J]				
n	405 790	188 978	216 812	
median	70,91	73,25	68,97	<0,01
Diabetesdauer [J]				
n	405 790	188 978	216 812	
median	9,07	9,60	8,60	<0,01
Manifestationsalter [kg/m ²]				
n	405 790	188 978	216 812	
median	58,93	60,68	57,42	<0,01
BMI [kg/m ²]				
n	357 678	165 085	192 593	
median	29,77	30,30	29,44	<0,01
HbA _{1c} [%]				
n	319 535	150 892	168 643	
median [%]	7,11	7,08	7,15	<0,01
median [mmol/mol]	54,20	53,87	54,60	

gendes Lebensalter) bei dem höchsten medianen HbA_{1c}-Wert mit im Mittel 8,02 % (gegenüber 7,46 % bzw. 7,21 %).

Im zeitlichen Verlauf über die letzten 17 Jahre zeigt sich deutlich, dass der Anteil betagter Menschen mit Typ-2-Diabetes (> 80 Jahre) in der Versorgungsrealität zugenommen hat (► **Abb. 1**). Zusätzlich hat die durchschnittliche Diabetesdauer in dieser Altersgruppe am stärksten zugenommen.

In den letzten 17 Jahren hat sich die Wahl des Therapieschemas bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland deutlich verschoben (► **Abb. 2**). Der Anteil der nicht-pharmakologisch behandelten Patienten („nur Lifestyle-Intervention“) hat tendenziell etwas abgenommen, deutlicher war die Abnahme bei Menschen, die nur mit Insulin behandelt wurden. Deutlich zugenommen haben sowohl der Anteil der Patienten mit ausschließlicher Behandlung durch orale Antidiabetika oder GLP-Analoga als auch der Anteil der Patienten, welche Insulin und OAD/GLP-1-Rezeptoragonisten gleichzeitig verwenden.

Die ► **Abb. 3** und ► **Abb. 4** zeigen den Einsatz unterschiedlicher Substanzen im Zeitraum der letzten 17 Jahre. So ist für den gesamten Zeitraum ein zunehmend häufiger Einsatz von Metformin zu erkennen. Waren im Jahr 2005 noch 28,3 % der Patienten mit Metformin behandelt, so waren dies 2021 52,8 %, also fast eine Verdoppelung. Den zweithöchsten Anteil aller eingesetzter Substanzklassen machten im Jahr 2005 noch die Sulfonylharnstoffe mit 17,4 % aus; im Jahr 2021 sind lediglich 3,1 % aller ausgewerteter Patienten noch mit Sulfonylharnstoffen behandelt. Wie in der Einleitung bereits ausgeführt, waren im Jahr 2005 kaum Alternativen zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen verfügbar oder wenn, dann selten eingesetzt (3,1 % Acarbose, 3,1 % Thiazolidindione oder 4,9 % Glinide). Die Substanzklasse der DPP-IV-Inhibitoren hat im Jahr 2012 die Rolle der Sulfonylharnstoffe als zweithäufigste Klasse nach Metformin übernommen und bis 2021 trotz

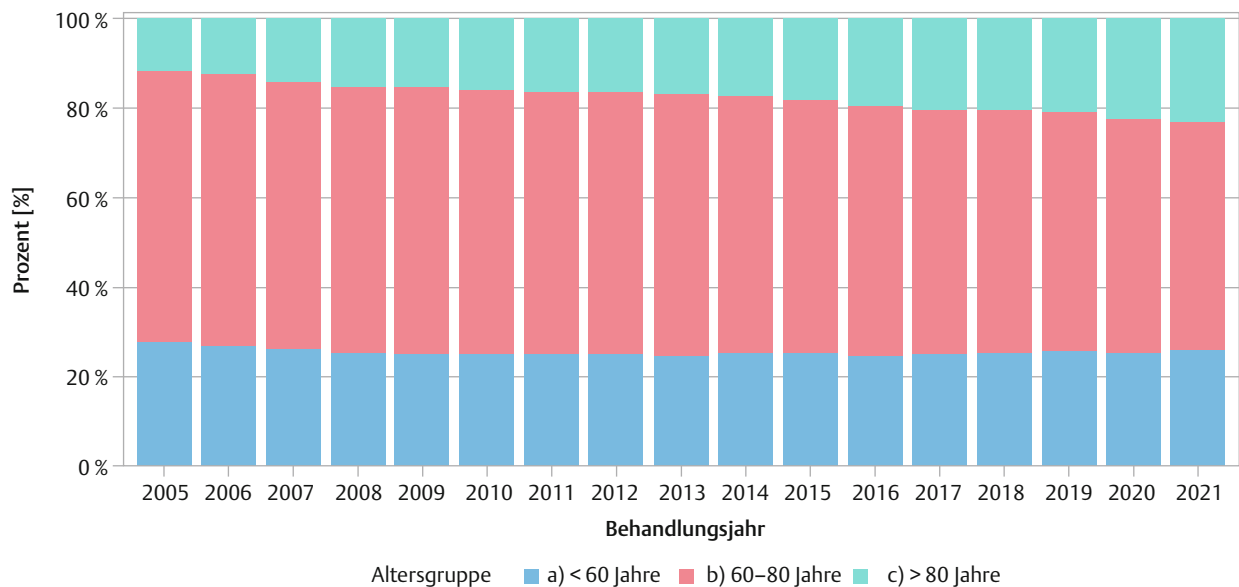
abflachender und angedeutet rückläufiger Tendenz seit 2019 noch inne. Seit dem Jahr 2015 steigt die Häufigkeit der SGLT-2-Inhibitoren sowie der GLP-1-Rezeptoragonisten gleichsinnig an, wobei im Jahr 2021 die SGLT-2-Inhibitoren mit 15,3 % etwas häufiger eingesetzt waren als die GLP-1-Rezeptoragonisten mit 14,4 %.

In ► **Abb. 5** wird die Dynamik des Einsatzes der deutlich steigenden Substanzgruppen der SGLT-2-Inhibitoren sowie der GLP-1-Rezeptoragonisten jeweils in Abhängigkeit vom Geschlecht respektive des Lebensalters dargestellt. Zeigt sich für beide Substanzgruppen eine Zunahme auch in der älteren Population, so gibt es in der Geschlechterverteilung ein deutlich unterschiedliches Bild: Frauen nehmen deutlich seltener einen SGLT-2-Hemmer ein als Männer. Für Metformin zeigt sich ein kleiner Geschlechterunterschied mit häufigerer Einnahme bei Männern mit klarer Zunahme der Einnahme in allen Altersgruppen seit 2005.

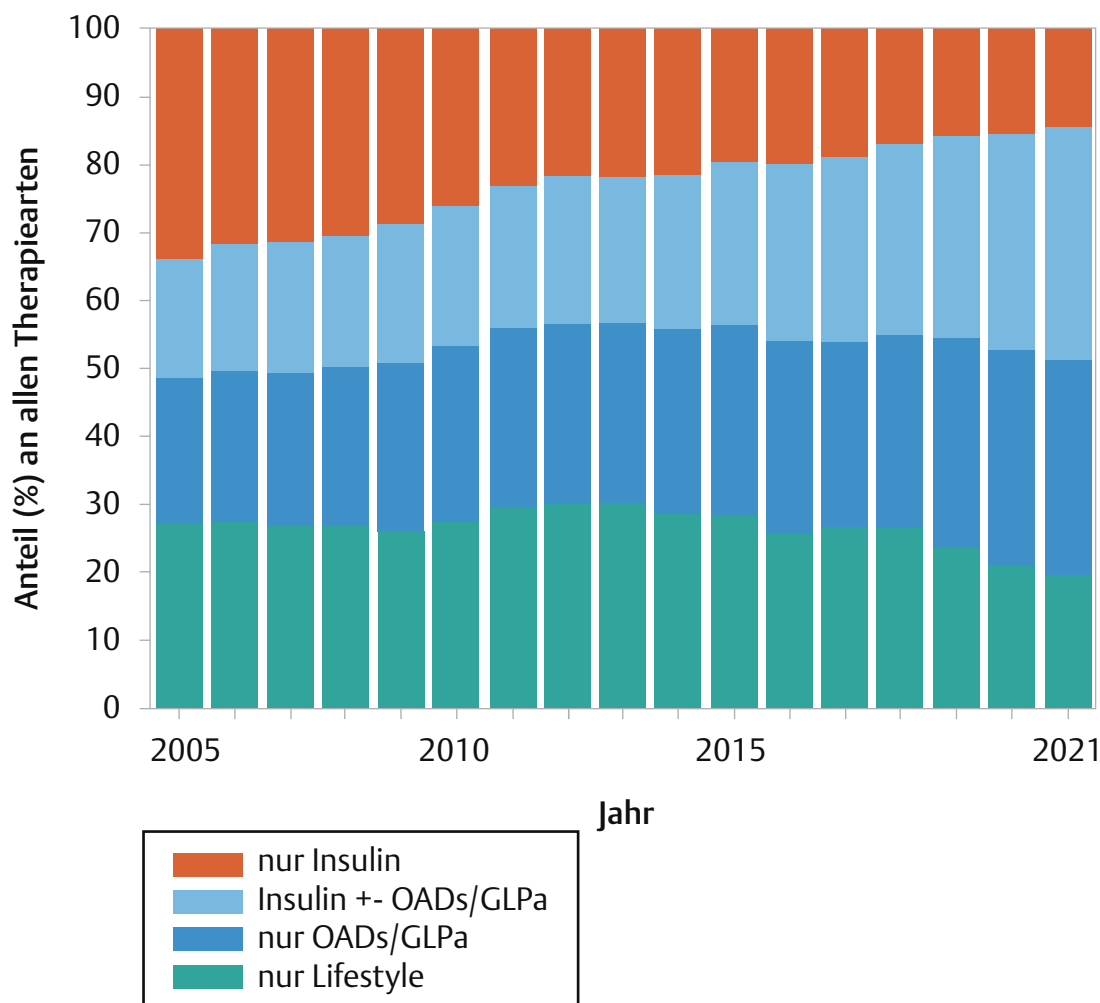
HbA_{1c}-Zeittrend

Haben die Veränderungen der Therapiewahl in den letzten 17 Jahren zu einer besseren Stoffwechseleinstellung geführt? In ► **Abb. 6** ist der durchschnittliche HbA_{1c} in den Behandlungsjahren, adjustiert für Geschlecht und Diabetesdauer, dargestellt. Es zeigt sich eine weitgehend unveränderte Tendenz über den Zeitraum 2005 bis 2021 mit kleinen Schwankungen. Bemerkenswert ist, dass die älteste Patientengruppe die niedrigsten HbA_{1c}-Werte aufweist, die jüngsten Patienten dagegen die höchsten Werte (► **Tab. 2**, ► **Abb. 6**).

Ein auffallendes Detail ist der Verlauf des HbA_{1c}-wertes: Markiert das Jahr 2008 mit dem Ende der Glitazon-Ära und dem Abbruch der ACCORD-Studie wegen einer Übersterblichkeit in der intensiver behandelten Gruppe ganz insgesamt eine Zäsur, so spiegelt sich das in einer deutlichen Umkehrbewegung des HbA_{1c}-wertes. Der nächste eindeutige „Knick“ fällt zeitlich in die



► **Abb. 1** Anteil der Patienten in den drei Altersgruppen über die letzten 17 Jahre.



► **Abb. 2** Anteil verschiedener antidiabetischer Therapiestrategien bei Typ-2-Diabetes über die letzten 17 Jahre.

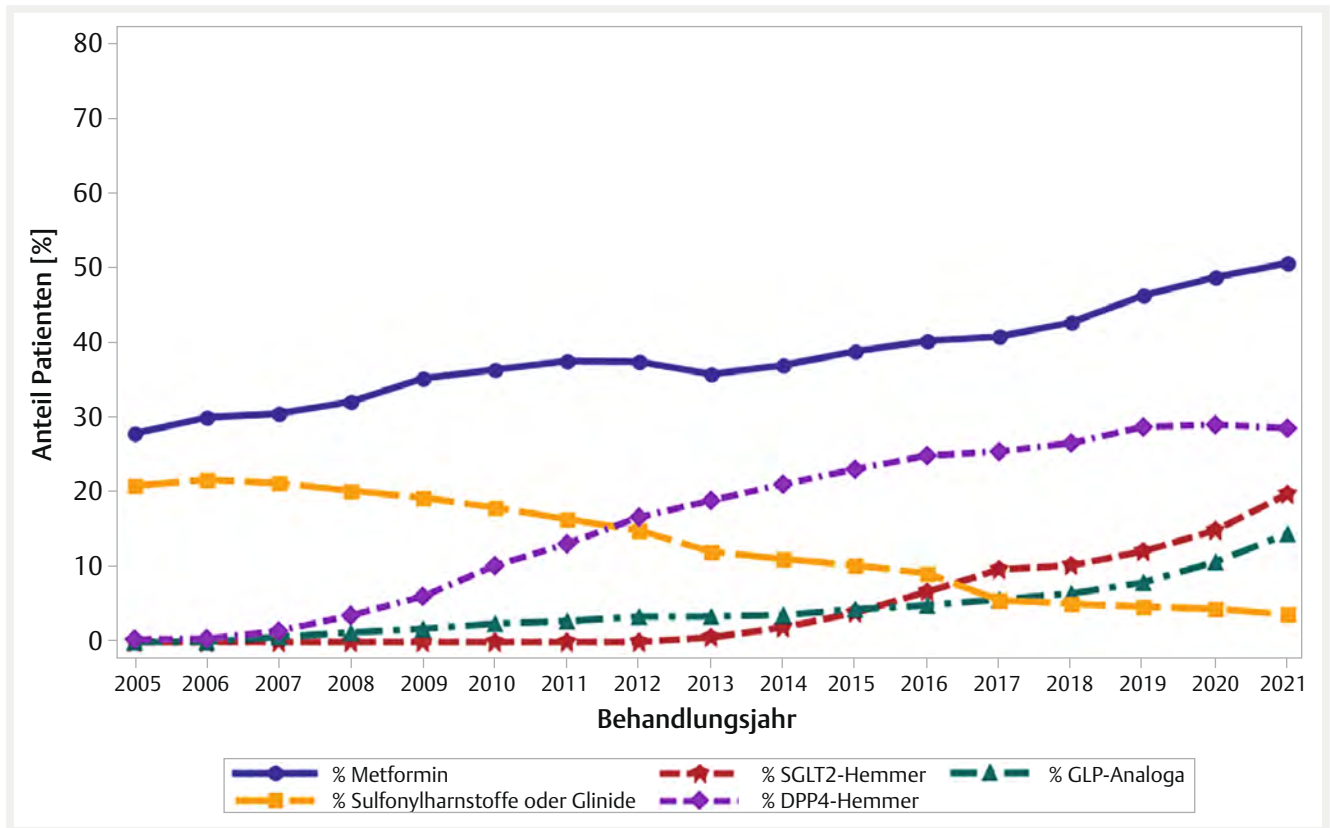
COVID-19-Pandemie mit einem initialen Anstieg und einem Absinken nach dem ersten Pandemiejahr.

Diskussion

Die Ergebnisse in der DPV-Population zeigen mehrere klare Trends mit unterschiedlichen Erklärungsmöglichkeiten. Der eindrucksvollste Befund ist die Zunahme der Metforminhäufigkeit zwischen 2005 bis 2021; diese hat sich fast verdoppelt. Versucht man den Unterschied in sich verändernden Leitlinien zu ergründen, so hat sich im Beobachtungszeitraum der Stellenwert von Metformin als „first-line“-Substanz nicht geändert. Im Jahre 2014 endete hingegen ein europäisches „Worksharing-Verfahren“ mit dem Ergebnis, dass Metformin bis zu einer glomerulären Filtrationsrate von 45 ml/min in voller Dosis und maximal 1000 mg pro Tag verteilt auf zwei Einzeldosen bis zu einer eGFR von minimal 30 ml/min verordnet werden darf [8]. Ob diese Änderung der Zulassung diesen beträchtlichen Anstieg allein erklären kann, wird aus den vorlie-

genden Daten nicht deutlich; dies darf jedoch angezweifelt werden. In einer Analyse aus dem DPV-Register wird der zeitliche Verlauf der renalen Funktion beschrieben, der Anteil der Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 3 (GFR < 60 bis 30 ml/min.) wurde hier aufgeteilt aufgetragen einerseits für die Gruppe Stadium 3a (GFR < 60 bis 45 ml/min.) sowie Gruppe 3b (GFR < 45 bis 30 ml/min.) und weiter differenziert in Normo-, Mikro- oder Makroalbuminurie. Insgesamt sind die Häufigkeiten für die Gruppe 3a mit 12,1 %, 3,6 % respektive 0,8 % für jeweils ansteigende Albuminurie angegeben; für die Gruppe 3b liegen die Häufigkeiten bei 8,8 %, 2,9 % beziehungsweise 0,9 %. Insgesamt lag bei 29,1 % eine Nierenerkrankung im Stadium 3 vor. Der zeitliche Verlauf des Verlusts an Nierenfunktion wurde als nicht wesentlich unterschiedlich zur Allgemeinbevölkerung eingeordnet [9].

Eine zweite Ursache könnte ein deutlich höheres Gewicht im zeitlichen Verlauf sein. Wenngleich der mittlere BMI in allen Altersklassen anstieg, so ist nach Adjustierung für Diabetesdauer



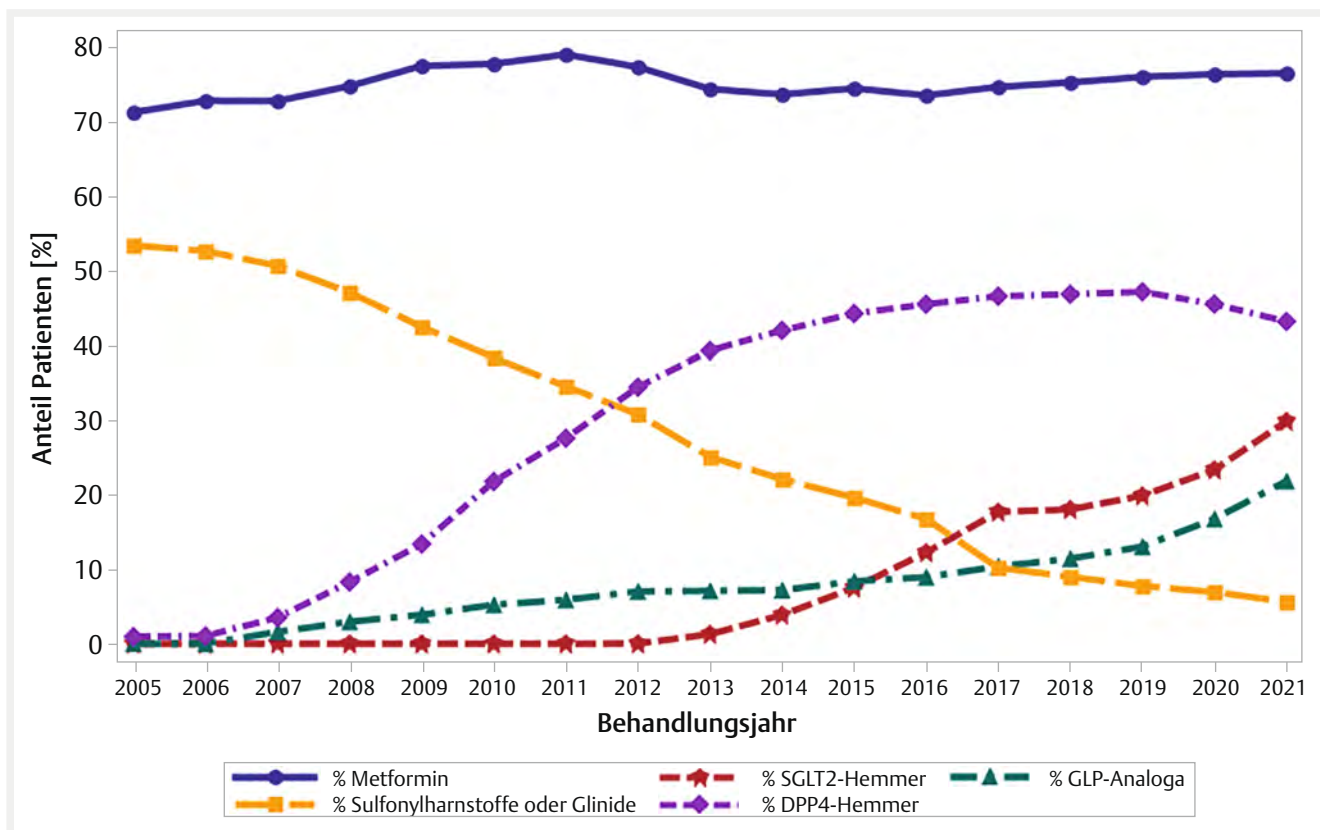
► **Abb. 3** Trends der Verordnung unterschiedlicher antidiabetischer Substanzgruppen 2005 bis 2021 in der Gesamtgruppe (n = 405 790).

und Geschlecht der Effekt gering. Wie aus den ► **Abb. 2**, ► **Abb. 3**, ► **Abb. 4** deutlich wird, nimmt im zeitlichen Verlauf Metformin zu, die initiale alleinige *Lifestyle*-Behandlung ab, der Anteil an Metformin in der mit oralen Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptoragonisten bleibt hingegen weitgehend unverändert; hinzu kommt ein deutlich reduzierter Anteil an nur mit Insulin behandelten Patienten. Mittlerweile historisch einzuordnen ist die Empfehlung in den Leitlinien der DDG mit einem Update aus dem Jahr 2008, mit der Diabetesdiagnose neben den allgemeinen Lebensstil- und Schulungsinhalten sofort mit Metformin zu beginnen. Eine weitere Änderung ist, dass heute konsequenter die orale Therapie fortgeführt wird bei Beginn einer zusätzlichen Insulintherapie. Berichte über zusätzliche positive Wirkungen von Metformin, etwa zur Karzinomprävention, mögen ebenfalls eine Rolle spielen wie finanzielle Überlegungen aufgrund der günstigen Tagestherapiekosten dieser Substanz.

Die zeitlich ähnliche, jedoch reziproke Entwicklung weist die Verläufe der Sulfonylharnstoffe und der DPP-IV-Inhibitoren auf. Während die Sulfonylharnstoffe mit ihrer Glukoseunabhängigen Steigerung der Insulinsekretion ein immanentes Risiko für Hypoglykämien aufweisen, liegt dieses Risiko bei der Glukoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion durch DPP-IV-Hemmer nicht vor [10]. Zudem entwickelte sich in den Jahren nach Abbruch der ACCORD-Studie eine intensive Diskussion über unerwünschte Zusammenhänge zwischen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und Hypoglykämien [11, 12]. Wie in einer jüngst veröffentlichten Publikation aus dem DPV-Register gezeigt, nahm passend

zum sinkenden Einsatz der Sulfonylharnstoffe das Risiko an schweren Hypoglykämien insbesondere bei Älteren im Zeitraum von 2005 bis 2019 ab [13]. Hinzu kommt eine seit der UKPDS-Veröffentlichung im Jahre 1998 diskutierte Frage, inwieweit Sulfonylharnstoffe eine direkte negative Auswirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität haben; eine Übersichtsarbeit aus der jüngeren Vergangenheit wirft die Frage auf, ob hier das letzte Urteil gesprochen werden könne [14]. Erst gegen Ende des Beobachtungszeitraumes, im Jahr 2019 wurde eine Untersuchung veröffentlicht, die bei einem direkten Vergleich zwischen dem DPP-IV-Inhibitor Linagliptin gegen dem etablierten Sulfonylharnstoff Glimperid keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse zeigen konnte und damit eventuell die Sulfonylharnstoffe in ihrer Einschätzung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos wieder relativiert wurde [15].

Die zeitlich nächste Veränderung der Dynamik lässt sich um das Jahr 2018 ablesen. Nachdem bereits im Jahr 2012 eine internationale Empfehlung ohne „echten“ Leitliniencharakter durch die amerikanische und europäische Diabetesgesellschaften veröffentlicht wurde [16], wurden diese im Jahr 2018 überarbeitet und mit klareren Formulierungen zur Auswahl der unterschiedlichen Therapieprinzipien versehen [17]. Mehr und mehr verdichtete sich die Evidenz, dass speziell bei der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten klinische Endpunkte günstig beeinflusst werden können. Dies wird unter anderem an Erweiterungen der Zulassungen vor allem für SGLT-2 Hemmer deutlich. Aber auch für die GLP-1-Rezeptoragonisten postulieren in einem



► **Abb. 4** Trends der Verordnung unterschiedlicher antidiabetischer Substanzgruppen 2005 bis 2021, bezogen auf alle mit OAD/GLPα behandelten Patienten im jeweiligen Behandlungsjahr (n = 227 203).

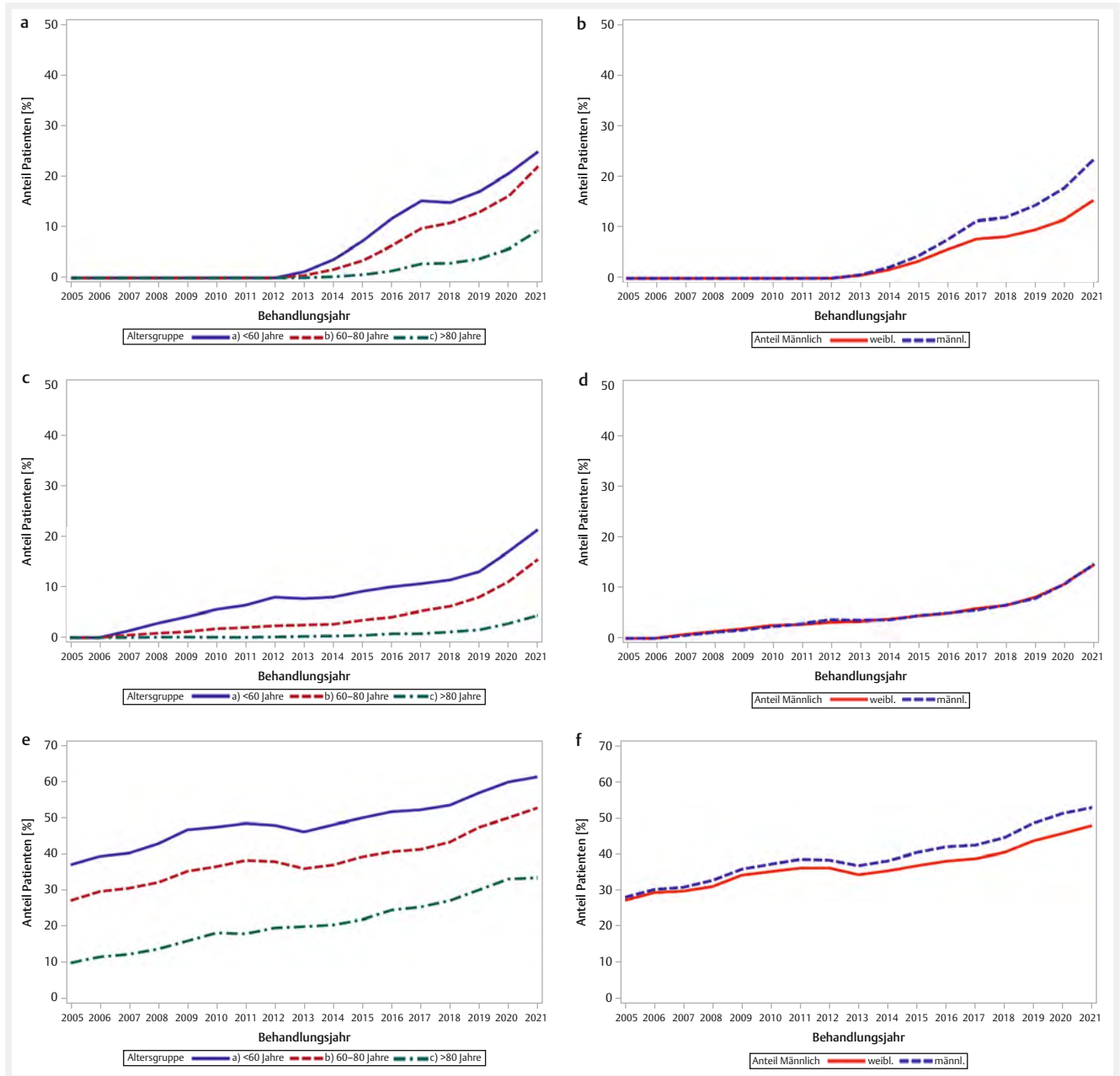
Leitartikel [18] zu einer Metaanalyse [19] die Autoren, dass sich diese Substanzgruppe von einem Diabetesmedikament zu einem „kardiovaskulären“ Medikament entwickelt (hat). Nicht verwunderlich ist vor diesem Hintergrund das weitgehend parallele Ansteigen der neueren Substanzklassen in den letzten Jahren. Umso mehr, als im Verlauf der Jahre die DPP IV-Inhibitoren keinen Einfluss auf das Überleben der behandelten Patienten zeigen konnten [20].

Die Daten Lebensalter und Einsatz der neueren Substanzklassen wie SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten finden ihre Bestätigung in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2021 mit dem Ergebnis, dass die Subgruppe der älteren Studienteilnehmer im Wesentlichen nicht schlechter, tendenziell möglicherweise eine günstigere Beeinflussung klinischer Endpunkte durch die beiden erwähnten Stoffgruppen verzeichnen kann [21].

Deutlich unklarer und sicherlich nicht einfach zu erklären ist der Unterschied der Einnahmehäufigkeit zwischen Frauen und Männern in den Substanzklassen Metformin, SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten. Während sich in der Klasse der GLP-1-Rezeptoragonisten quasi kein Unterschied zeigt, sind die Unterschiede bei Metformin angedeutet und bei den SGLT-2-Hemmern deutlicher. Insbesondere bei den Gliflozinen wird dieser Befund auch in anderen Kollektiven beobachtet [22], ohne dass es eine eindeutige klinische Ursache hierfür in den Zulassungsstudien gibt [23, 24]. Demzufolge sind Frauen in den Zulassungsstudien etwas seltener rekrutiert worden als Männer, die günstigen Ef-

fekte sind jedoch bei Frauen nicht unterschiedlich gegenüber den Ergebnissen bei Männern. Sind für Harnwegsinfektionen weder in den kardiovaskulären Sicherheitsstudien noch im Rahmen erster Registeruntersuchungen Geschlechterunterschiede festgestellt worden, so sind konsistent die Häufigkeiten mykotischer urogenitaler Infektionen bei Frauen ungefähr doppelt so häufig [25, 26]. Ungeklärt ist die Frage, ob Frauen seltener die Therapie die SGLT-2-Inhibitoren angeboten wird, ob sie seltener akzeptiert oder/und in dem Umfang häufiger beendet wird, wie es in der Analyse deutlich wird.

Bilden die Leitlinienempfehlungen insgesamt den Stand des aktuellen Wissens über die einzelnen Medikamentengruppen ab, so ist das Ordnungsverhalten in der Praxis noch anderen Einflüssen unterworfen: Ganz wesentlich pharmakökonomische Argumente mit Budgetgrenzen oder Regress-Androhungen oder auch „nur“ Ängsten hiervor sind zum Teil (berechtigte oder nachvollziehbare) Hemmnisse zur Verordnung von insbesondere hochpreisigen Substanzen. Auch die unterschiedliche Aufarbeitung seitens der Pharma-Außendienstes mit mehr oder weniger nachdrücklichen Empfehlungen zum Einsatz der von ihnen vertriebenen Produkte in Konkurrenz zur sehr defensiv wissenschaftlich kalkulierten Kosteneffektivität spielen sicher mit eine Rolle; dies alles macht eine solche Auswertung in einer solch großen Kohorte besonders wertvoll. Auffallend ist die „Stabilität“ der HbA_{1c}-Verlaufskurven; wäre es doch zu erwarten, dass sich im Laufe der Jahre durch optimierte Behandlungs- und Messmethoden das HbA_{1c}



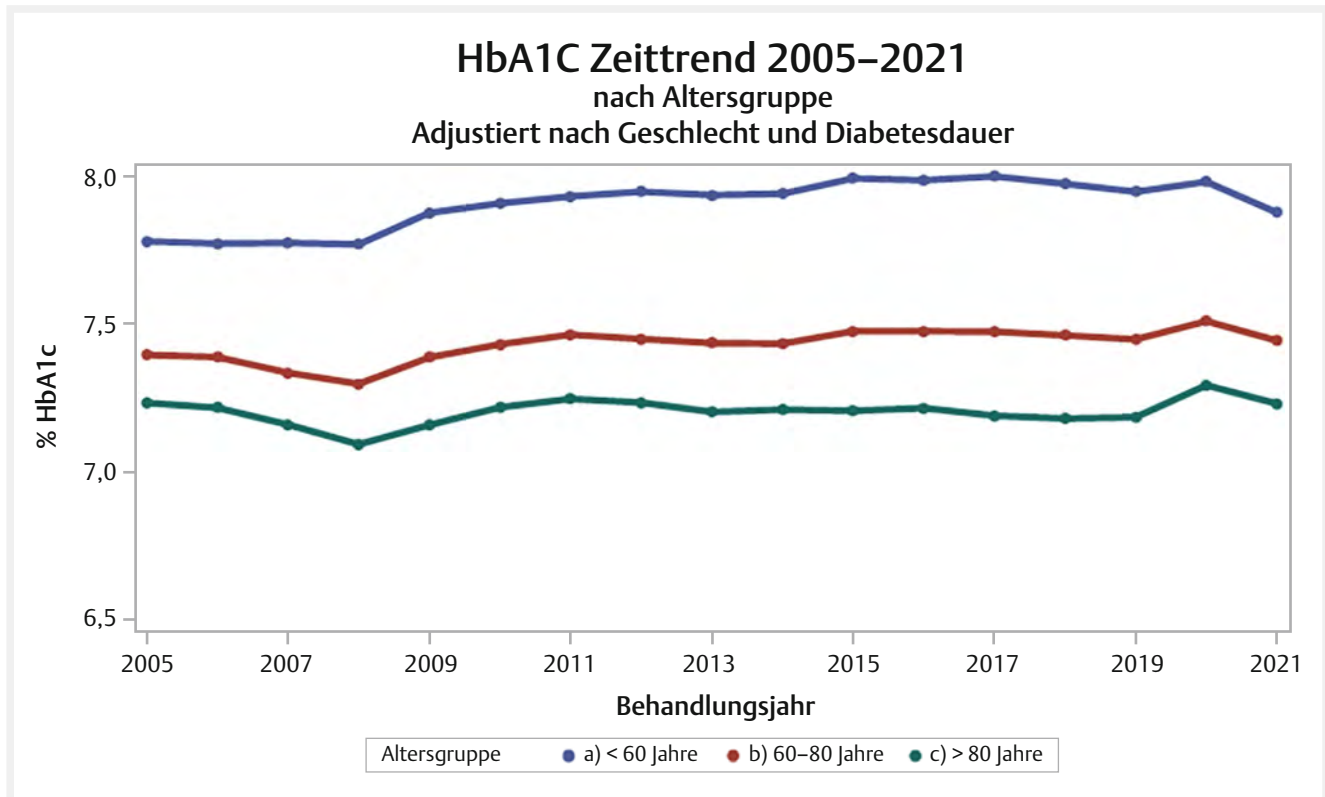
► **Abb. 5** Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren **a, b**, GLP-1 Rezeptoragonisten **c, d** sowie Metformin **e, f** in Abhängigkeit von Alter respektive Geschlecht.

sinkt. Jedoch durch die komplexe Deutung der Daten aus der ACCORD-Studie vergesellschaftet mit der Unsicherheit über optimale Ziele der glykämischen Kontrolle und „Aufweichen“ der HbA_{1c}-Ziele insbesondere in Abhängigkeit zu Komorbidität, Alter, etc. ist im abgebildeten Zeitraum allmählich Konsens entstanden, welche glykämischen Ziele die richtigen sein können.

Schlussfolgerungen

Die Daten von über 406 545 ausgewerteten DPV-Patienten (2 464 078 Beobachtungsjahre) zeigen einen eindrucksvollen

Trend hinsichtlich der Empfehlungen, die sich im Laufe der Jahre über anfänglich Consensus-Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften hin zu klareren Leitlinienaussagen verdichtet haben. Metformin ist als „*first-line*“-Substanz bestätigt und wird konsequenter eingesetzt. Die günstigen Effekte der neueren Wirkstoffklassen SGLT-2 Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten auf klinische Endpunkte insbesondere im Kontrast zu den Daten der DPP-IV-Hemmer manifestieren sich im Ansteigen der Verordnungshäufigkeiten seit 2016. Dies wurde bereits in einer anderen Publikation aus dem DPV-Register dargestellt [27] und näher analysiert.



► **Abb. 6** HbA1c-Verlauf, adjustiert nach Geschlecht und Diabetesdauer 2005 bis 2021 und stratifiziert für drei Altersgruppen.

► **Tab. 2** Vergleich dreier Altersgruppen.

	< 60 Jahre	60–80 Jahre	> 80 Jahre	P-Werte
Anteil männlich [%]	60,55	55,78	39,70	–
Diabetesdauer [J]				
n	95 770	222 343	87 677	
median	4,64	9,91	11,15	<0,01
Manifestationsalter [kg/m ²]				
n	95 770	222 343	87 677	
median	45,34	60,45	71,32	<0,01
BMI [kg/m ²]				
n	87 077	197 508	73 093	
median	32,41	30,30	27,22	<0,01
HbA1c [%]				
n	68 752	179 489	71 294	
median	7,55	7,08	6,91	<0,01
HbA1c [mmol/mol]				
n	68 752	179 489	71 294	
median	59,03	53,87	52,02	<0,01

Exemplarisch seien für diesen Zeitraum die ersten günstigen Studien für antidiabetische Substanzen erwähnt: Jeweils im *New England Journal of Medicine* erschienen Ende November 2015 die EMPAREG Outcome-Studie [28], im Juli 2016 die LEADER-Studie [29] und einige Monate später die Sustain-6-Studie [30]. Somit sind die Ergebnisse dieser repräsentativen Analyse des großen Registers plausibel und konsistent.

Zur Frage der Repräsentativität soll eine Publikation der DMP-Daten aus dem Jahr 2021 herangezogen werden [31]. Es wurden dort mehr als 10 Millionen Behandlungsfälle ausgewertet, die ganz überwiegende Mehrzahl der Datensätze stammt aus der hausärztlichen Betreuung, wie entsprechend der DMP-Anforderungsrichtlinien (DMP-A-RL) gefordert. In diesem Kollektiv liegt das HbA1c knapp bei 7,1 % im ersten Behandlungsjahr, im darauffolgenden Jahr bei 6,8 %, um dann nach einigen Jahren wieder auf durchschnittlich 7,1 % anzusteigen. Somit zeigt sich im DPV-Register, welches ganz überwiegend Patienten aus Diabetes-Schwerpunkt-Praxen und Klinikambulanzen rekrutiert, ein leicht höheres HbA1c und somit auch eher die Indikation zur Therapieeskalation – auch mit modernen Pharmaka.

Die Stärke dieser Studie liegt in dem großen Umfang ausgewerteter Patienten mit fast 2,5 Millionen Patientenjahren. Der Gesamteindruck ist kohärent mit allen Empfehlungen der vergangenen Jahre. Gezeigt wird aber auch, dass die Empfehlungen mit einer gewissen Trägheit in der Versorgungsrealität umgesetzt werden. In diesem Zusammenhang wird noch auf eine sehr aktuelle Publikation verwiesen, die den Einsatz von oralen Antidiabetika im zeitlichen Verlauf in den USA (NHANES Register), Schweden (SCREAM) und Israel (Maccabi) zwischen 2007 und 2018 analysiert und zu erheblichen nationalen Unterschieden kommt [32]. Der Anteil der mit oralen Antidiabetika behandelten Menschen mit Typ-2-Diabetes war in der israelischen Kohorte deutlich höher ebenso wie der jeweilige „moderne“ Therapieansatz, beginnend im Beobachtungszeitraum für die DPP-IV-Hemmer und gegen Ende die Verwendung für die SGLT-2-Inhibitoren. Zurückgeführt wird dies von den Autoren auf den Kostenaspekt, bedauerlicherweise ein passendes Schlusswort für diese Arbeit.

Fördermittel

DZD (82DZD14E1G) | Die DPV-Initiative wird durch das Deutsche Zentrum für Diabetes-Forschung (DZD, Grant-Nummer 82DZD14E1G, die Deutsche Diabetes-Gesellschaft im Rahmen des Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preises und das Robert-Koch-Instituts im Rahmen der Diabetes Surveillance unterstützt.

Interessenkonflikt

Honorare für Vortragstätigkeit und/oder Beratertätigkeit von Abbott, Amgen, Ascensia, Astra Zeneca, Berlin Chemi, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Evivamed, Lilly, Medtronic, Menarini, Merck Sharp Dohme (MSD), Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, VitalAire

Literatur

- [1] Tönnies T, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. Verlag Kirchheim + Co GmbH. 2021
- [2] Dahlén AD, Dashi G, Maslov I et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 12. doi:10.3389/fphar.2021.807548
- [3] Administration FaD. 2008
- [4] Blind E, Dunder K, de Graeff PA et al. Rosiglitazone: a European regulatory perspective. *Diabetologia* 2011; 54: 213–218. doi:10.1007/s00125-010-1992-5
- [5] Group UPDSU. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 837–853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- [6] Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism* 2021; 46: 101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
- [7] Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8: 418–435. doi:10.1016/S2213-8587(20)30038-3
- [8] <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>. 2015
- [9] Bramlage P, Lanzinger S, Hess E et al. Renal function deterioration in adult patients with type-2 diabetes. *BMC Nephrology* 2020; 21: 312. doi:10.1186/s12882-020-01952-0
- [10] Dicker D. DPP-4 Inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011; 34: S276–S278. doi:10.2337/dc11-s229
- [11] Frier BM, Scherthner G, Heller SR. Hypoglycemia and Cardiovascular Risks. *Diabetes Care* 2011; 34: S132–S137. doi:10.2337/dc11-s220
- [12] Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*; 2008; 358: 2545–2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743
- [13] Just KS, Tittel SR, Bollheimer C et al. Hypoglycemia in Older Adults: Time Trends and Treatment Differences in Patients Aged ≥ 75 Years With Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association* 2021; 22: 1898–1905.e1. doi:10.1016/j.jamda.2021.05.006
- [14] Wexler DJ. Sulfonylureas and Cardiovascular Safety: The Final Verdict? *JAMA* 2019; 322: 1147–1149. doi:10.1001/jama.2019.14533
- [15] Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1155–1166. doi:10.1001/jama.2019.13772
- [16] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379. doi:10.2337/dc12-0413
- [17] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498. doi:10.1007/s00125-018-4729-5
- [18] McGuire DK, Pagidipati NJ. GLP1 receptor agonists: from antihyperglycaemic to cardiovascular drugs. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9: 640–641. doi:10.1016/S2213-8587(21)00212-6
- [19] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9: 653–662. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5

- [20] Liu J, Li L, Deng K et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357: j2499. doi:10.1136/bmj.j2499
- [21] Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021; 174: 108737. doi:10.1016/j.diabres.2021.108737
- [22] Eberly LA, Yang L, Eneanya ND et al. Association of Race/Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use Among Patients With Diabetes in the US. *JAMA Network Open* 2021; 4: e216139–e216139. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.6139
- [23] Singh AK, Singh R. Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14: 181–187. doi:10.1016/j.dsx.2020.02.012
- [24] Rådholm K, Zhou Z, Clemens K et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes in women versus men. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020; 22: 263–266. doi:10.1111/dom.13876
- [25] Ueda P, Svanström H, Melbye M et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4365. doi:10.1136/bmj.k4365
- [26] Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety* 2019; 18: 295–311. doi:10.1080/14740338.2019.1602116
- [27] Bohn B, Bramlage P, Seufert J et al. Welche Patienten mit Typ-2-Diabetes bekommen neue Antidiabetika? *Der Diabetologe* 2019; 15: 96–103. doi:10.1007/s11428-018-0411-2
- [28] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- [29] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- [30] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1834–1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- [31] Huppmann M, Leinert J, Reiche R et al. Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 30.06.2021 – Indikation Diabetes mellitus Typ 2. 2020. https://www.g-ba.de/download/17-98-5072/2019-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf
- [32] Lyu B, Sang Y, Selvin E et al. Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes in the U.S., Sweden, and Israel. *Diabetes Care* 2022; 45: 2926–2934. doi:10.2337/dc22-1253