

Man-vrouwverschillen in voorgeschreven medicatie bij DM2

Sieta de Vries, Martina Ambrož, Petra Denig

Behandelrichtlijnen voor patiënten met diabetes mellitus type 2 maken geen onderscheid tussen vrouwen en mannen wat betreft de streefwaarden voor en behandelingen van HbA1c, systolische bloeddruk en LDL-cholesterol. Eerder onderzoek suggereert echter dat vrouwen voor cardiometabole risico's minder goed behandeld worden dan mannen. Ons onderzoek bevestigt dit beeld. We vonden weliswaar geen verschillen in het starten of intensiveren van glucose- of bloeddrukverlagende medicatie, maar vrouwen bleken wel minder vaak te starten met een statine en minder vaak metformine als glucoseverlagende medicatie en RAAS-remmers bij albuminurie te krijgen. De behandeling van cardiometabole risicofactoren vraagt bij vrouwen om een aanpak op maat.

De richtlijnen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2) en cardiovasculair risicomanagement zijn voor vrouwen en mannen hetzelfde. In de praktijk zijn echter wel man-vrouwverschillen geconstateerd in het behalen van behandeldoelen: vrouwen blijken minder vaak de doelen te behalen voor met name cholesterol.¹ In Nederland bleek dit ook het geval: een onderzoek met gegevens uit 2013 toonde aan dat het LDL-cholesterol bij vrouwen (na leeftijdscorrectie) gemiddeld 0,17 mmol/l hoger was dan bij mannen.² Ook zijn er verschillen geconstateerd in de voorgeschreven medicatie.¹ Uit het onderzoek bleek dat de kans op behandeling in de totale populatie niet significant verschilde, maar dat vrouwen met een historie van hart- en vaatziekten minder vaak een cholesterolverlager kregen dan mannen.² Onduidelijk is in hoeverre er tussen vrouwen en mannen met diabetes consistente verschillen zijn in de kwaliteit van de medicamenteuze behandeling.

Wij deden onderzoek met gegevens van patiënten die voor hun diabetes behandeld worden in Nederlandse huisartsenpraktijken. Daarbij wilden we met een set van kwaliteitsindicatoren meer inzicht krijgen in man-vrouwverschillen in het voorschrijfpatroon.

Dit is een praktijkgerichte bewerking van Ambrož M, Geelink M, Smits KPJ, De Vries ST, Denig P. Sex disparities in medication prescribing amongst patients with type 2 diabetes mellitus managed in primary care. *Diabet Med* 2023;40:e14987. Publicatie gebeurt met toestemming.

METHODE

Voor ons cohortonderzoek gebruikten we gegevens uit de *Groningen Initiative to ANalyze Type 2 diabetes Treatment* (GIANTT; www.giantt.nl) database.³ Deze database bevat geanonimiseerde gegevens afkomstig uit de elektronische patiëntendossiers van een dynamisch cohort van meer dan 50.000 patiënten met DM2 in Noord-Nederland. We hebben de man-vrouwverschillen in voorschrijfpatronen eerst geëvalueerd voor het jaar 2019 en dat vervolgens herhaald voor 2012, 2017 en 2021. Inclusiecriteria van patiënten waren: 18 jaar of ouder, een valide datum voor de diagnose van DM2, behandeld voor diabetes door een huisarts, aanwezig in de database gedurende het hele kalenderjaar plus minimaal 1 jaar voorafgaande medische geschiedenis.

Kwaliteitsindicatoren

De kwaliteit van zorg – of de zorg geleverd wordt volgens behandelrichtlijnen – hebben we geëvalueerd met zogenoemde kwaliteitsindicatoren. Eerder is in een Delphi-onderzoek met 10 deskundigen een set van 20 kwaliteitsindicatoren ontwikkeld voor het voorschrijven van medicatie bij mensen met DM2.⁴ Deze indicatoren zijn gericht op het voorschrijven van glucose-, cholesterol-, bloeddruk- en albuminurieverlagende medicatie volgens de NHG-Standaarden en in verschillende eerstelijnspopulaties gevalideerd op meetbaarheid en klinische relevantie.^{4,5} Acht indicatoren evalueren of aanbevolen medicatie is voorgeschreven zonder rekening te houden met het al dan niet behalen van streefdoelen (prevalent gebruik en inzet

WAT IS BEKEND?

- De behandelrichtlijnen voor patiënten met diabetes mellitus type 2 maken geen onderscheid tussen vrouwen en mannen.
- In de praktijk zijn inconsistente man-vrouwverschillen gevonden in de diabeteszorg.

WAT IS NIEUW?

- Bij 5 van de 20 onderzochte kwaliteitsindicatoren gericht op het voorschrijven van medicatie bij mensen met diabetes mellitus type 2 vonden we man-vrouwverschillen.
- Bij vrouwen worden statines minder vaak gestart en is het prevalentie gebruik van statines, van RAAS-remmers bij albuminurie en van metformine lager dan bij mannen.
- Voor het starten of intensiveren van glucose-, bloed- en albuminurie verlagende medicatie, en voor indicatoren van medicatieveiligheid vonden we geen man-vrouwverschillen.

van eerstekeusmedicatie). Acht indicatoren stellen vast of bepaalde medicatie gestart dan wel geïntensiveerd is wanneer behandeldoelen niet worden behaald (klinische actie). Vier indicatoren richten zich op medicatieveiligheid door te kijken naar mogelijke overbehandeling en het voorschrijven van risicovolle medicatie. Deze set geeft daarmee een genuanceerder beeld van het voorschrijfpatroon dan wanneer we alleen naar het prevalentie medicatiegebruik kijken.

We analyseerden man-vrouwverschillen in de 20 kwaliteitsindicatoren met logistische regressieanalyses, waarbij we in aanvullende analyses corrigeerden voor verschillen in leeftijd, nierfunctie en aanwezigheid of historie van hart- en vaatziekten. We presenteren de oddsratio's (OR) met betrouwbaarheidsintervallen (BI). Het volledige onderzoek en een beschrijving van de gebruikte definities voor deze kwaliteitsindicatoren is te vinden in een eerdere publicatie.⁶ Voor de analyses gebruikten we Stata, versie 14 (Stata Corp., College Station, TX), waarbij we een p-waarde < 0,05 als statistisch significant beschouwden.

RESULTATEN

In totaal includeerden we 10.456 patiënten voor het jaar 2019. Van hen was 47% vrouw. Vrouwen waren gemiddeld 2 jaar ouder, hadden een iets slechtere nierfunctie en minder vaak hart- en vaatziekten. We vonden statistisch significante verschillen in 5 van de 20 kwaliteitsindicatoren, waarbij minder vrouwen dan mannen de aanbevolen medicamenteuze behandeling ontvingen [figuur].

Minder vaak voorgeschreven

Voor de indicatoren gericht op prevalentie medicatiegebruik zagen we dat vrouwen minder vaak metformine kregen

voorgeschreven als glucoseverlagende medicatie (82% versus 87%, OR 0,70; 95%-BI 0,61 tot 0,80), terwijl er bij de start van de behandeling geen significant verschil was in de keuze voor metformine. Vrouwen kregen ook minder vaak statines voorgeschreven in de leeftijdscategorie van 55 tot 80 jaar, waarin statines doorgaans zijn aanbevolen (59% versus 64%, OR 0,80; 95%-BI 0,73 tot 0,89). Daarnaast kregen minder vrouwen een behandeling met een renine-angiotensine-aldosteronsysteemremmer (RAAS-remmer) bij albuminurie (75% versus 82%, OR 0,64, 95%-BI 0,49 tot 0,85) en bij meerdere voorgeschreven antihypertensiva (82% versus 89%, OR 0,55; 95%-BI 0,46 tot 0,64). Wat betreft het voorschrijven van andere middelen, zoals de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat, vonden we geen significante man-vrouwverschillen.

Minder vaak opgehoogd

Bij de indicatoren die klinische actie evalueren zagen we dat statines bij een blijvend verhoogde LDL-cholesterolwaarde (> 2,5 mmol/L) bij vrouwen minder vaak worden gestart dan bij mannen (20% versus 25%, OR 0,75; 95% BI 0,58 tot 0,96). Klinische actie voor het intensiveren van statines (een potentere statine) of het starten en intensiveren van glucose-, bloeddruk- en albumineverlagende medicatie was vergelijkbaar voor vrouwen en mannen, met respectievelijk verhoogde LDL-cholesterol-, HbA1c-, systolische bloeddruk- of albuminuriewaarden. Verder vonden we ook geen man-vrouwverschillen in de kwaliteitsindicatoren gericht op medicatieveiligheid.

De bevindingen zijn vergelijkbaar wanneer we corrigeren voor man-vrouwverschillen in leeftijd, nierfunctie en aanwezigheid of historie van hart- en vaatziekten. Met uitzondering van het verschil in voorschrijven van RAAS-remmers bij albuminurie waren alle man-vrouwverschillen over de jaren consistent.

BESCHOUWING

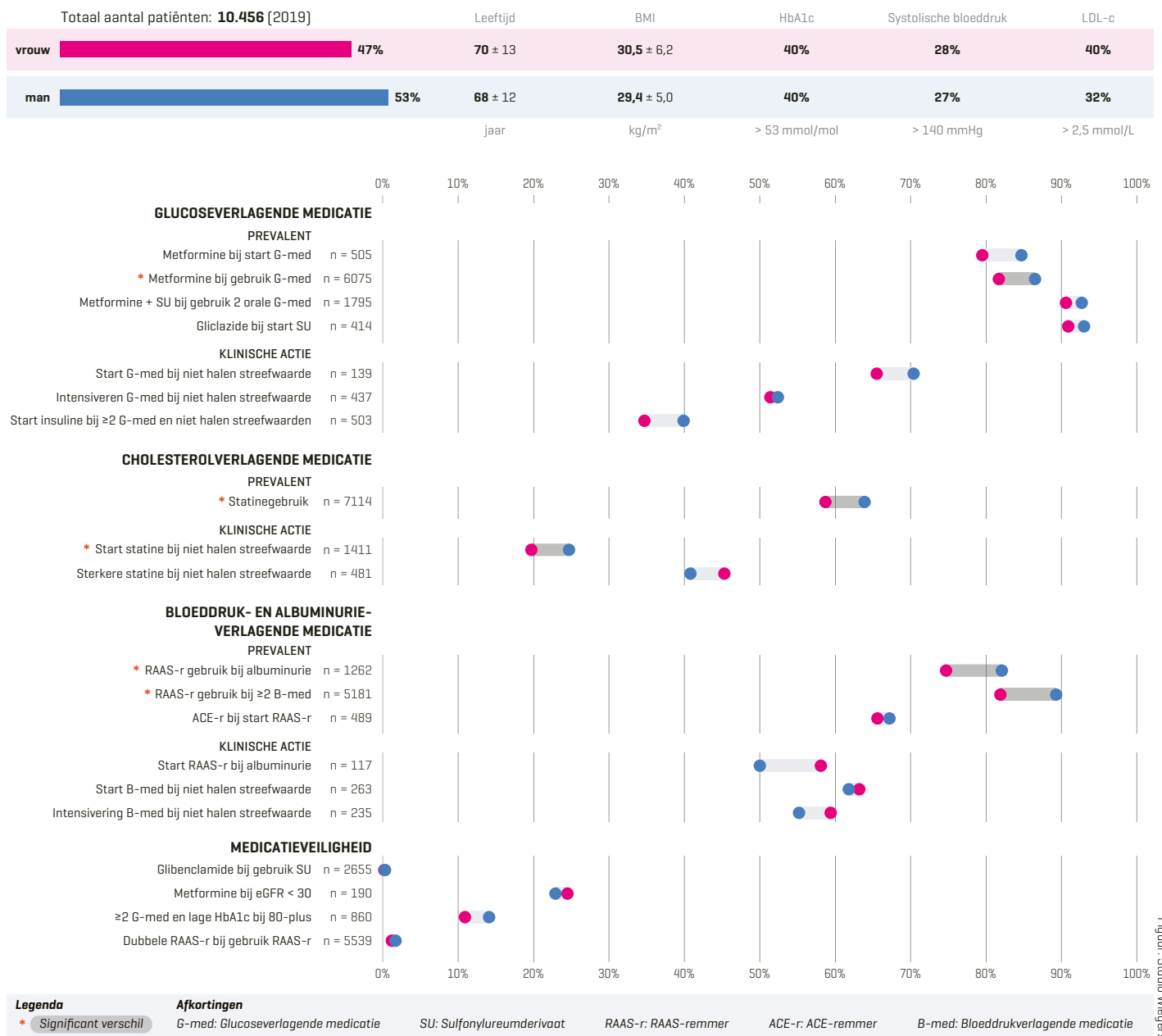
We hebben de man-vrouwverschillen in het voorschrijven van medicatie bij mensen met DM2 in kaart gebracht met een brede set van kwaliteitsindicatoren. Het prevalentie gebruik van bepaalde geneesmiddelen lag bij vrouwen zo'n 5-7% lager dan bij mannen, terwijl er met uitzondering van statines geen man-vrouwverschillen waren in het starten van deze medicatie. Bij beide groepen lag het starten met glucose- en bloeddrukverlagende medicatie hoger (60-70%), dan het intensiveren van deze medicatie (35-60%) of het starten met statines (20-25%).

Sterke punten en beperkingen

Sterke punten van dit onderzoek zijn het gebruik van een uitgebreide, gevalideerde set van kwaliteitsindicatoren en longitudinale gegevens over de voorgeschreven medicatie én de klinische bepalingen in een groot eerstelijns patiëntencohort. Het aantal patiënten in de noemer van sommige indicatoren is klein, waardoor alleen grote verschillen statistisch significant zijn. Ook betreft het een populatie in Noord-Nederland, waar-

Figuur

Populatiekenmerken en man-vrouwverschillen in voorgeschreven medicatie bij diabetes mellitus type 2



door het onzeker is of alle bevindingen te generaliseren zijn naar patiënten in andere delen van het land. Verder kent het gebruik van eerstelijnspraktijkgegevens beperkingen, bijvoorbeeld omdat de medische historie onvolledig was, of omdat meetwaarden of voorschriften uit de tweede lijn ontbraken.

Vergelijking met eerder onderzoek

Eerder onderzoek heeft onvoldoende uitsluitsel gegeven over man-vrouwverschillen in de medicamenteuze behandeling van patiënten met DM2.¹ Deze onderzoeken hebben hun beperkingen doordat ze focussen op de mate van controle van risicofactoren of alleen op het prevalentie gebruik van medicatie. Ons onderzoek geeft een genuanceerder inzicht in

man-vrouwverschillen in het voorschrijfpatroon omdat we kijken naar veranderingen in medicatie in relatie tot het behalen van streefdoelen. Onze bevinding dat er alleen verschillen zijn in het starten en het prevalentie gebruik van statines, maar niet in het starten en intensiveren van glucose- en bloeddrukverlagende medicatie verklaart eerdere bevindingen over het behalen van streefwaarden.¹ Daarbij vonden de onderzoekers wel man-vrouwverschillen in het behalen van cholesterolstreefwaarden, maar niet in HbA1c- en systolische bloeddrukwaarden.¹

Bijwerkingen en tolerantieproblemen

De bevinding dat er geen man-vrouwverschillen zijn bij het



Bij vrouwen met DM2 worden statines minder vaak gestart en is het gebruik van statines, van RAAS-remmers bij albuminurie en van metformine lager.

Foto: iStock

starten met metformine of met een RAAS-remmer, maar dat het prevalentie gebruik met deze middelen wel lager ligt bij vrouwen, suggereert dat vrouwen meer tolerantieproblemen hebben met deze middelen. Eerder onderzoek bevestigt dat vrouwen vaker bijwerkingen ervaren en rapporteren dan mannen, ook voor metformine, RAAS-remmers en statines.⁷⁻¹¹ De vraag is of dit ertoe leidt dat zorgverleners bij vrouwen minder vaak starten met statines of dat andere factoren een rol spelen, zoals verwachtingen van patiënten over de effectiviteit en veiligheid van statines, die ook kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen.¹²

Het voorschrijfpatroon is een reflectie van behandelkeuzen die – al dan niet in samenspraak met de patiënt – zijn genomen op basis van individuele patiëntkenmerken of -voorkeuren, waarmee we in onze analyses niet volledig rekening kunnen houden.

Klinische implicaties

Gezien het extra verhoogde risico op cardiovasculaire en renale complicaties bij met name vrouwen met DM2, is het wel zorgelijk dat vrouwen minder vaak statines en RAAS-remmers krijgen voorgeschreven dan mannen.¹³⁻¹⁵ Verder onderzoek is nodig om vast te stellen of dergelijke verschillen toe te schrijven zijn aan meer (angst voor) bijwerkingen bij vrouwen of aan andere factoren. Los van de oorzaken laat ons onderzoek zien dat er met name bij vrouwen voldoende aandacht moet zijn voor een op maat gemaakte behandeling, zeker waar het gaat om cholesterol- en albuminurieverlagende medicatie. Verlagen van de dosering of overstappen op een laagpotente

statine of andere RAAS-remmer kan nodig zijn om voldoende effect met minder bijwerkingen te behalen.¹⁶

CONCLUSIE

Ons onderzoek laat zien dat mannen en vrouwen met DM2 gelijk behandeld worden wat betreft het starten en intensiveren van medicatie, met uitzondering van statines. In beide groepen lijkt er sprake te zijn van enige klinische inertie, wat wil zeggen dat er mogelijk sprake is van het niet tijdig starten of ophogen van de medicatie. Daarnaast bracht ons onderzoek belangrijke man-vrouwverschillen aan het licht in de voorgeschreven medicatie bij patiënten met DM2, die duiden op onderbehandeling van vrouwen en mogelijk het gevolg zijn van verschillen in tolerantie. Om het risico op cardiovasculaire en renale complicaties te verlagen is vooral aandacht gewenst voor het starten en continueren van statines en RAAS-remmers bij vrouwen met diabetes. ■

LITERATUUR

1. De Ritter R, De Jong M, Vos RC, Van der Kallen, Carla J H, Sep SJS, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ* 2020;11:1.
2. De Jong M, Vos RC, De Ritter R, Van der Kallen CJ, Sep SJ, Woodward M, et al. Sex differences in cardiovascular risk management for people with diabetes in primary care: a cross-sectional study. *BJGP Open* 2019;3:bjgpopen19X101645.
3. Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Van der Meer K, De Zeeuw D, Wolfenbutter BHR, Hoogenberg K, et al. Identifying targets to improve treatment in type 2 diabetes; the Groningen Initiative to aNalyse Type 2 diabetes Treatment (GIANTT) observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1078-86.

4. Smits KPJ, Sidorenkov G, Kleefstra N, Bouma M, Meulepas M, Voorham J, et al. Development and validation of prescribing quality indicators for patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2017;71:10.1111/ijcp.12922.
5. Smits KPJ, Sidorenkov G, Navis G, Bouma M, Meulepas MA, Bilo HJG, et al. Prescribing quality and prediction of clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2017;40:e83-4.
6. Ambrož M, Geelink M, Smits KPJ, De Vries ST, Denig P. Sex disparities in medication prescribing amongst patients with type 2 diabetes mellitus managed in primary care. *Diabet Med* 2023;40:e14987.
7. De Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: an explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1507-15.
8. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (review article). *Saudi Pharm J* 2014;22:83-94.
9. Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic analysis of adverse event reports for sex differences in adverse drug events. *Sci Rep* 2016;6:24955.
10. De Vries ST, Denig P, Ekhart C, Mol PGM, Van Puijenbroek EP. Sex differences in adverse drug reactions of metformin: a longitudinal survey study. *Drug Saf* 2020;43:489-95.
11. Alharbi FF, Kholod AAV, Souverein PC, Meyboom RH, De Groot MCH, De Boer A, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:676-84.
12. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005562.
13. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383(9933):1973-1980.
14. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51.
15. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:66-76.
16. Bots SH, Onland-Moret NC, Jancev M, Hollander M, Tulevski II, Hofstra L, et al. Statins are associated with a large reduction in all-cause mortality in women from a cardiac outpatient population. *Open Heart* 2022;9(1):e001900.

De Vries ST, Ambrož M, Denig P. Man-vrouwverschillen in voorgeschreven medicatie bij DM2. *Huisarts Wet* 2023;66:DOI: 10.1007/s12445-023-2312-x.
 Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Groningen: dr. S.T. de Vries, postdoctoraal onderzoeker; M. Ambrož, promovenda; prof. dr. P. Denig, hoogleraar kwaliteit van geneesmiddelgebruik, p.denig@umcg.nl.
 Mogelijke belangenverstrengeling: M. Ambrož en S.T. de Vries ontvingen subsidie voor dit onderzoek van de European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 754425.