

Klinische Wirksamkeit von DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga bei Typ-2-Diabetikern

Versorgungsrealität: Die Entscheidung für eine inkretinbasierte Therapie war bei fast 50% der Patienten richtig.

winDiab¹

Diabetes Stoffw Herz 2012; 21: 357–368



G. Faber-Heinemann

Einleitung

Die medikamentöse Diabetestherapie ist bei vielen Patienten mit Typ-2 Diabetes immer noch unbefriedigend, da die angestrebten Therapieziele nicht erreicht werden; deshalb sind neue Therapieoptionen von erheblichem Interesse. Eine antidiabetische Therapie mit Medikamenten, die auf einer Hemmung der Degradierung des körpereigenen GLP-1 oder der Gabe von GLP-1-Rezeptor-Agonisten beruht, verspricht eine Stoffwechselerverbesserung ohne Risiko von Hypoglykämien bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion oder zumindest ohne Gewichtszunahme (1). In den letzten Jahren sind verschiedene DPP-4-Inhibitoren (DPP-4) und GLP-1-Analoga (GLP-1) auf den Markt gekommen, weitere sind in späten Phasen der klinischen Entwicklung. Diese Medikamente sind von der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen worden, da sie in klinischen Studien ihre Wirksamkeit/Sicherheit gezeigt haben. In solchen randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCTs) werden aber nur Patienten aufgenommen, die recht rigide Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und motiviert sind, an solchen Studien teilzunehmen. Patienten, die aus solchen Studien ausscheiden – aus welchen Gründen auch immer –, werden nicht konsequent über längere Zeit nachverfolgt. Während beide Medikamentengruppen in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes Berücksichtigung gefunden

Zusammenfassung

Fragestellung: Im Rahmen einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie wurde unter den Therapiebedingungen von Diabetes-Schwerpunktpraxen (DSPen) bei Typ-2-Diabetikern der Erfolg einer leitliniengerechten Therapie mit DPP-4-Inhibitoren (DPP-4) oder GLP-1-Analoga (GLP-1) untersucht.

Methodik: In 38 DSPen wurde nach der gemeinsamen Entscheidung für eine inkretinbasierte Therapie 907 Patienten in die Studie aufgenommen. Relevante Parameter wurden zu Beginn und nach 3, 6 und 12 Monaten dokumentiert.

Ergebnisse: In der DPP-4-Gruppe nahmen 75 % Sitagliptin, 17 % Vildagliptin, 8 % Saxagliptin, in der GLP-1-Gruppe 86 % Liraglutide, 14 % Exenatide. In der DPP-4-Gruppe wurden nach 12 Monaten noch 51 % der Patienten mit dieser Medikation behandelt, in der GLP-1-Gruppe noch 56 %. Hauptgrün-

de für die Beendigung der Therapie waren: unzureichender Effekt bzgl. der HbA_{1c}-Senkung und/oder einer Gewichtsabnahme (57 % vs. 81 %), Unverträglichkeit (23 % vs. 20 %) oder Patientenwunsch (26 % vs. 13 %). Die Behandlung mit einem DPP-4 führte zu einer BMI-Reduktion um 0,4 kg/m², bei GLP-1 betrug die Abnahme 1,5 kg/m². Das HbA_{1c} wurde mit DPP-4 um 0,7 % gesenkt; bei Patienten mit GLP-1 und vorheriger Insulintherapie betrug die Absenkung 0,1 %, ohne vorherige Insulintherapie 1,1 %.

Schlussfolgerungen: Ein erheblicher Anteil der Patienten, die mit DPP-4 oder GLP-1 behandelt wurden, beendete diese Therapie innerhalb von 12 Monaten. GLP-1 führte zu einer stärkeren Stoffwechselerverbesserung und Gewichtsabnahme im Vergleich zu DPP-4.

Schlüsselwörter

DPP-4-Hemmer, GLP-1-Analoga, Diabetes-Schwerpunktpraxis, leitliniengerechte Therapie

Comparison between Clinical Efficacy of DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Analogs in Type 2 Diabetics

Summary

Aim: Diabetes-specialized medical practices (DSPs) often opt for DPP-4 inhibitor (DPP-4) or GLP-1-analog (GLP-1) therapy in their type 2 diabetes patients; we evaluated outcomes from each type of therapy in 907 patients at thirty-eight DSPs for one year in an observational study.

Methods: We enrolled patients for this study after a decision to apply incretin-based therapy, and recorded the relevant parameters at the start of the therapy, and at three, six and twelve months.

Results: Seventy-five percent of the DPP-4 group used Sitagliptin, 17 % used Vildagliptin, and 8 % used Saxagliptin, while 86 % in the GLP-1 group used Liraglutide and 14 % used Exenatide. Fifty-one percent of patients treated with DPP-4 were still using the same type of drug after twelve

months as compared to 56 % treated with GLP-1. The main reasons for stopping therapy were insufficient effect (57 % vs. 81 %), side effects (23 % vs. 20 %), and patient decision (26 % vs. 13 %). DPP-4 therapy led to a 0.4 kg/m² reduction in BMI compared to 1.5 kg/m² with GLP-1 therapy. HbA_{1c} decreased by 0.7 % after DPP-4 therapy as compared to 0.1 % after GLP-1 therapy with previous insulin treatment and 1.1 % without previous insulin treatment.

Conclusion: A considerable number of patients ceased therapy within twelve months, whichever new drug was applied; however, we found GLP-1 to be more effective at improving metabolic control and decreasing body weight compared to DPP-4.

Key words

DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogs, diabetes-specialized medical practices, therapy according to guidelines

1) winDiab – wissenschaftliches Institut der niedergelassenen Diabetologen, Düsseldorf

haben, finden sie bisher keine Abbildung in den Vorgaben für Disease-Management-Programme (DMPs). Gleichzeitig werden diese Medikamente stark von den Herstellerunternehmen beworben und erhalten bei wissenschaftlichen Kongressen große Aufmerksamkeit. Insgesamt haben diese Medikamente in kurzer Zeit einen beachtlichen Marktanteil erreicht, trotz hoher Tagestherapiekosten. Deshalb ist es für den behan-

delnden Arzt und seinen Patienten wichtig, eine realistische Vorstellung davon zu bekommen, welcher Therapieerfolg von einem Medikament im Alltag unserer Diabetespatienten zu erwarten ist. Nach den bisher publizierten Daten von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) und Studien in der Versorgungsrealität profitieren offenbar nicht alle Patienten gleichermaßen von einer inkretinbasierten Therapie, wobei bislang

keine Prädiktoren für den Therapieerfolg beim individuellen Patienten zur Verfügung stehen (2).

Im Rahmen eines „InkreDiab“-Registers wurde in Diabetes-Schwerpunktpraxen (DSPen) evaluiert, aufgrund welcher Indikation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine inkretinbasierte Therapie begonnen wurde und wie die Wirksamkeit dieser Therapieform in der Versorgungsrealität ist.

	DPP-4-Inhibitoren			GLP-1-Analoga			gesamt
	vorher ohne Insulin	vorher mit Insulin	gesamt	vorher ohne Insulin	vorher mit Insulin	gesamt	
Patienten	312 (34%)	125 (14%)	437 (48%)	228 (25%)	242 (27%)	470 (52%)	907 (100%)
Frauen	139 (45%)	55 (44%)	194 (44%)	112 (49%)	124 (51%)	236 (50%)	430 (47%)
Männer	173 (55%)	70 (56%)	243 (56%)	116 (51%)	118 (49%)	234 (50%)	477 (53%)
Raucher	55 (18%)	18 (14%)	73 (17%)	39 (17%)	39 (16%)	78 (17%)	151 (17%)
GKV	291 (93%)	115 (92%)	406 (93%)	210 (92%)	227 (94%)	437 (93%)	843 (93%)
PKV	21 (7%)	10 (8%)	31 (7%)	18 (8%)	15 (6%)	33 (7%)	64 (7%)
Alter (Jahre)	60 (51–67)	62 (54–68)	60 (52–68)	55 (48–61) ^b	57 (50–64) ^{c,d}	56 (49–63) ^a	58 (50–66)
Diabetesdauer (Jahre)	5 (2–10)	12 (7–17) ^d	7 (3–11)	6 (4–10)	10 (7–14) ^d	8 (5–12) ^a	8 (4–12)
Gewicht (kg)	94 (80–109)	104 (94–117) ^d	97 (83–113)	113 (99–128) ^b	111 (96–128) ^c	112 (99–128) ^a	104 (90–120)
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m ²)	32,4 (28,8–36,6)	36,1 (32,2–40,8) ^d	33,4 (29,4–38,2)	38,5 (33,9–43,0) ^b	38,0 (34,2–43,8) ^c	38,2 (34,1–43,2) ^a	36,0 (31,6–41,3)
HbA _{1c} t ₀ (%)	8,0% (7,4%–9,1%)	8,3% (7,6%–9,3%)	8,1% (7,4%–9,2%)	8,4% (7,6%–9,6%) ^b	8,2% (7,3%–9,0%) ^d	8,2% (7,4%–9,3%)	8,2% (7,4%–9,2%)
Dauer der Insulintherapie (Jahre)	-	6 (3–10)	6 (3–10)	-	4 (2–7) ^c	4 (2–7)	4 (2–8)
Insulintagesdosis (E)	-	68 (25–113)	0 (0–12)	-	64 (40–100)	10 (0–67)	0 (0–50)
Bewegungseinheiten à 30 min/Woche	0 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)
Cholesterin (mg/dl)	206 (179–237)	196 (166–221)	204 (175–233)	201 (171–231)	202 (168–236)	201 (169–235)	202 (172–234)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	46 (39–55)	45 (38–54)	46 (39–55)	42 (35–48)	45 (38–52)	43 (36–51)	44 (38–53)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	125 (98–148)	115 (91–141)	123 (96–146)	120 (98–145)	118 (95–146)	119 (97–145)	120 (96–146)
Triglyzeride (mg/dl)	178 (128–251)	183 (137–256)	179 (131–253)	213 (160–307)	208 (154–273)	212 (158–289)	192 (142–274)
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,7–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,7–1,0)	0,8 (0,7–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	0,8 (0,8–1,0)	0,9 (0,8–1,0)
Vortherapie							
Metformin	266 (85%)	94 (75%)	360 (82%)	203 (89%)	204 (84%)	407 (87%)	767 (85%)
Glibenclamid	22 (7%)	7 (6%)	29 (7%)	18 (8%)	3 (1%)	21 (4%)	50 (6%)
Glimepirid	91 (29%)	12 (10%)	103 (24%)	53 (23%)	17 (7%)	70 (15%)	173 (19%)
Insulintherapie	-	125 (100%)	125 (29%)	-	242 (100%)	242 (51%)	367 (40%)
begleitende Schulung	104 (33%)	16 (13%) ^d	120 (27%)	101 (44%) ^b	71 (29%) ^{c,d}	172 (37%) ^a	292 (32%)
Blutzuckerteststreifen/Woche	0 (0–4)	25 (14–28)	2 (0–14)	0 (0–3)	28 (14–28)	8 (0–28)	4 (0–21)

^a p < 0,05 DPP-4 vs. GLP-1; ^b ohne Insulintherapie DPP-4 vs. GLP-1; ^c mit Insulintherapie DPP-4 vs. GLP-1; ^d ohne/mit Insulintherapie DPP-4 bzw. GLP-1; U-Test bzw. Chi-Quadrat-Test; a, b, c, d entsprechend p < 0,01

Tab. 1: Charakteristika der 907 Patienten zu Beginn der inkretinbasierten Therapie, aufgetrennt in 2 Gruppen von Patienten, die anschließend mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem GLP-1-Analogen behandelt wurden, weiter unterteilt in Patienten, die zu Beginn der Therapie bereits eine Insulintherapie durchführten oder nicht. Angegeben sind die Häufigkeit (Prozent) bei diskreten Daten, bei kontinuierlichen Daten Median und Interquartilbereich.

	DPP-4-Inhibitoren			GLP-1-Analoga			gesamt
	vorher ohne Insulin	vorher mit Insulin	gesamt	vorher ohne Insulin	vorher mit Insulin	gesamt	
Anzahl Patienten	312 (100%)	125 (100%)	437 (100%)	228 (100%)	242 (100%)	470 (100%)	907 (100%)
Stoffwechsellage	247 (79%)	96 (77%)	343 (78%)	160 (70%) ^b	145 (60%) ^{c,d}	305 (65%) ^a	648 (71%)
Gewicht	137 (44%)	71 (57%) ^d	208 (48%)	195 (86%) ^b	208 (86%) ^c	403 (86%) ^a	611 (67%)
Wunsch des Patienten	43 (14%)	15 (12%)	58 (13%)	53 (23%) ^b	100 (41%) ^{c,d}	153 (33%) ^a	211 (23%)
„Bauchgefühl“ des Behandlers	30 (10%)	14 (11%)	44 (10%)	25 (11%)	26 (11%)	51 (11%)	95 (10%)
Unverträglichkeit Metformin	40 (13%)	11 (9%)	51 (12%)	18 (8%)	14 (6%)	32 (7%) ^a	83 (9%)
Wunsch des Überweisers	21 (7%)	7 (6%)	28 (6%)	13 (6%)	16 (7%)	29 (6%)	57 (6%)
Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff	17 (5%)	5 (4%)	22 (5%)	3 (1%) ^b	1 (0%) ^c	4 (1%) ^a	26 (3%)
Sonstiges	30 (10%)	17 (14%)	47 (11%)	14 (6%)	14 (6%)	28 (6%) ^a	75 (8%)

Markierung der Signifikanz siehe Tabelle 1

Tab. 2: Indikation für die Initiierung einer Therapie mit einem DPP-4-Inhibitor oder GLP-1-Analagon (Testung auf signifikante Unterschiede mit Chi²-Test). Da Mehrfachnennungen möglich waren, ergibt die Summe der Prozentzahlen > 100%.

Material und Methoden

Alle 107 winDiab-Partnerpraxen (DSPen, die bei winDiab, dem wissenschaftlichen Institut der niedergelassenen Diabetologen, mitarbeiten) erhielten Anfang 2010 das Angebot, sich an diesem Register zu beteiligen; 38 DSPen haben sich aktiv beteiligt. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurden während der sechsmonatigen Rekrutierungsphase (1.4.2010 bis 30.9.2010) in jeder dieser DSPen alle Patienten in das Register aufgenommen, bei denen eine inkretinbasierte Therapie begonnen wurde. Die Praxen erhielten vorbereitete Datenerfassungsbögen: Während der Einschlussuntersuchung (t_0) wurden auch die Indikationen und die Beweggründe für die Initiierung einer inkretinbasierten Therapie erfasst. Detailliert wurden ebenfalls die bisherige antidiabetische Therapie und die wesentliche Begleitmedikation dokumentiert. Während der 12-monatigen Beobachtungsphase (bis Ende 2011) wurden Verlaufparameter jeweils nach 3 (t_1), 6 (t_2) und 12 Monaten (t_3) erfasst. Dabei wurden gezielt auch diejenigen Patienten nachbeobachtet, bei denen im Laufe des Beobachtungszeitraums die inkretinbasierte Therapie abgebrochen wurde. Jeder Patient unterschrieb eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an diesem Register und zum Datenschutz. Die in den DSPen erfassten und pseudonymisierten Daten

wurden in eine gesicherte, internetbasierte Datenbank übertragen.

Für die statistische Analyse wurden die Daten der 38 DSPen in einer Excel-Datei zusammengefasst, dort auf Konsistenz geprüft und Rückfragen mit den betreffenden DSPen abgeklärt. Die Prüfung auf Normalverteilung ergab nur für das Alter ein positives Ergebnis. Dementsprechend werden im Folgenden die Medianwerte mit dem Interquartilbereich als Streuungsmaß angegeben und statistische Methoden verwendet, die keine Normalverteilung voraussetzen (Chi-Quadrat-Test, U-Test (Mann-Whitney)).

Ergebnisse

907 Patienten wurden in die Beobachtungsstudie aufgenommen (Tabelle 1). Im Folgenden werden die Ergebnisse getrennt dargestellt für diejenigen Patienten, die mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem GLP-1-Analagon therapiert wurden, sowie für Patienten, die bei Aufnahme (t_0) eine Insulintherapie hatten oder nicht. Dabei waren die Patienten in der DPP-4-Gruppe älter und weniger übergewichtig als diejenigen, die mit GLP-1 behandelt wurden (Tabelle 1). Die getrennte Analyse der beiden Medikamentengruppen entsprechend ihrer Vortherapie mit oder ohne Insulin ergab, dass der Anteil von Patienten mit einer Vortherapie mit Insulin in der GLP-1-

Gruppe höher war. Die häufigsten Gründe für die Initiierung einer inkretinbasierten Therapie waren eine unbefriedigende Stoffwechsellage und gleichzeitig der Wunsch nach einer Gewichtsreduktion (Tabelle 2). Der Wunsch des Patienten sowie das Ziel einer Gewichtsreduktion war dabei häufiger eine Indikation bei GLP-1 als bei DPP-4.

Von den 437 mit DPP-4 behandelten Patienten erhielten 75 % (327) Sitagliptin, 17 % (76) Vildagliptin und 8 % (34) Saxagliptin. Nach 12 Monaten wurden noch 51 % (223) der Patienten mit einem DPP-4 behandelt, bei 24 % (105) Patienten

Gezielt wurden auch diejenigen Patienten nachbeobachtet, bei denen die inkretinbasierte Therapie abgebrochen wurde.

ten wurde die Therapie beendet (Abbrecher). Dabei war die relative Anzahl von Patienten, die über 12 Monate die Therapie mit DPP-4 durchführten, vergleichbar bei den verschiedenen Medikamenten (Sitagliptin 52 % (169/327), Vildagliptin 46 % (35/76), Saxagliptin 56 % (19/34); Chi-Quadrat: n.s.). 25 % (109/437) Patienten kamen nicht zum Abschlusstermin t_3 (Drop-outs/lost to follow-up; Abbildung 1, linke Spalte). Nach 12 Monaten erhielten 59 Patienten zusätzlich zu DPP-

4 Insulin, davon hatten 50 schon Insulin bei t_0 . 24 Patienten erhielten Insulin, die bei t_0 noch kein Insulin hatten, davon 9 zusätzlich zu DPP-4.

Von den 470 mit GLP-1 behandelten Patienten wurden 86 % (402) mit Liraglutide und 14 % (68) mit Exenatide behandelt. Nach 12 Monaten wurden noch 56 % (262 der 470) der Patienten mit GLP-1 behandelt, während bei 30 % (142) die Therapie beendet wurde. 14 % (66) der Patienten kamen nicht zu t_3 (Abbildung 1, rechte Spalte). Bei den GLP-1 hatten nach 12 Monaten noch vergleichbar viele Patienten diese Therapie (Liraglutide 56 % (227/402), Exenatide 51 % (35/68)). Nach 12 Monaten erhielten 54 Patienten GLP-1/Insulin in Kombination, davon waren 46 schon bei t_0 auf Insulin, bei 8 Patienten wurde Insulin während der 12 Monate zur laufenden GLP-1-Therapie dazugegeben. Grund für den Therapieabbruch war meist eine unbefriedigende metabolische Wirkung, was besonders für alle Patienten mit GLP-1 und mit Insulin vorbehandelte Patienten mit DPP-4 gilt (Tabelle 3). Weitere häufiger genannte Abbruchgründe waren Unverträglichkeit und Patientenwunsch.

Bei Patienten mit DPP-4 und vorheriger Insulintherapie wurde diese Therapie häufiger mit der Angabe unzureichender Wirksamkeit abgesetzt als bei DPP-4 ohne vorherige Insulintherapie (72 % vs.

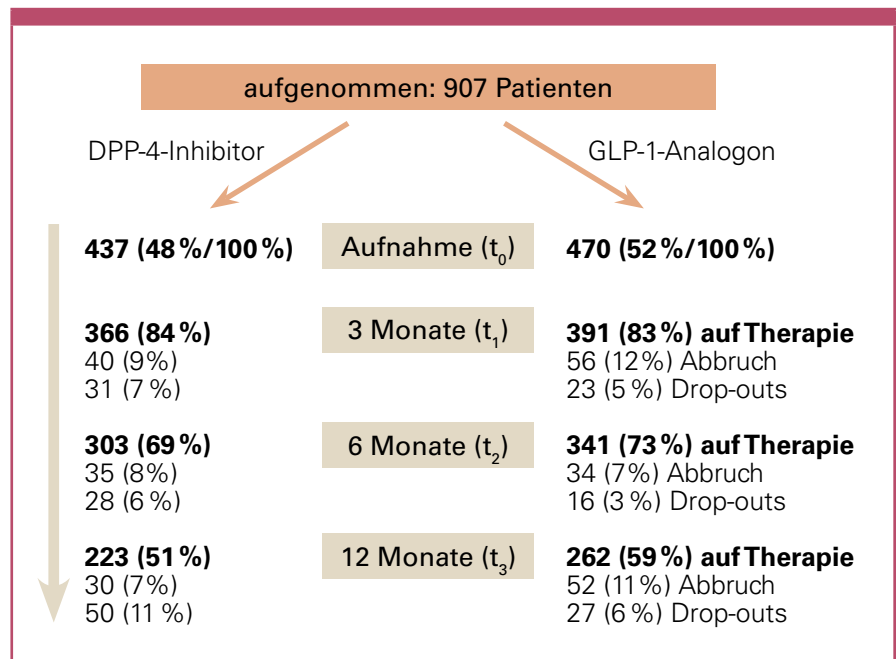


Abb. 1: 907 Patienten wurden in das Register aufgenommen. Diese wurden je nach verwendeter Medikamentengruppe, mit der sie anschließend behandelt wurden, in zwei Gruppen aufgeteilt. Während der 12-monatigen Beobachtungsphase mit drei Visiten wurde bei einem Teil der Patienten die Medikation abgebrochen (Abbruch). Weiterhin gab es Patienten, die zu den Visiten nicht mehr kamen (Drop-outs). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe bzw. die beiden Untergruppen.

47 %; $p < 0,01$; Tabelle 3). Bei den Patienten, die mit GLP-1 therapiert wurden, gab es keine diesbezüglichen Unterschiede nach der vorherigen Insulintherapie (84 % vs. 77 %). Der Patientenwunsch war häufiger der Grund für den Therapieabbruch bei DPP-4 als bei GLP-1 (26 % vs. 13 %; $p < 0,01$). Es gab bezüglich der Abbruchgründe keine Unterschiede zwischen den Medikamenten innerhalb der DPP-4-Gruppe, dagegen wurde in der GLP-1-Gruppe Exenatide häufiger ($p < 0,05$) wegen Unverträglichkeit abgebrochen als Liraglutide, wenn die Patienten keine vorherige Insulintherapie hatten.

Die Therapie der über 12 Monate mit DPP-4 oder GLP-1 behandelten Patienten führte zu unterschiedlichen Wirkungen bei Körpergewicht und Stoffwechsellkontrolle (Abbildung 2): Bei Therapie mit DPP-4 kam es zu einer HbA_{1c} -Reduktion um 0,6 % nach 3 Monaten bei den 59 bereits mit Insulin therapierten Patienten (überwiegend „Add-on-Therapie“) und um 0,9 % bei den 164 nicht vorher mit Insulin behandelten Patienten (beides $p < 0,001$ im Vergleich zu den Ausgangswerten). Nach 12 Monaten betrug die Reduktion 0,3 % bzw. 0,7 % ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). Die Anzahl von Patienten, die verschiedene HbA_{1c} -Ziel-

Gründe für den Therapieabbruch waren eine unbefriedigende metabolische Wirkung, Unverträglichkeit und Patientenwunsch.

	DPP-4-Inhibitoren			GLP-1-Analoga			gesamt
	vorher ohne Insulin	vorher mit Insulin	gesamt	vorher ohne Insulin	vorher mit Insulin	gesamt	
gesamt	62 (100%)	43 (100%)	105 (100%)	57 (100%)	85 (100%)	142 (100%)	247 (100%)
keine Wirksamkeit	29 (47%)	31 (72%) ^d	60 (57%)	44 (77%) ^b	71 (84%)	115 (81%) ^a	175 (71%)
Unverträglichkeit	20 (32%)	4 (9%) ^d	24 (23%)	9 (16%) ^b	19 (22%)	28 (20%)	52 (21%)
Wunsch des Patienten	18 (29%)	9 (21%)	27 (26%)	6 (11%) ^b	12 (14%)	18 (13%) ^a	45 (18%)
Wirtschaftlichkeit	1 (2%)	3 (7%)	4 (4%)	2 (4%)	10 (12%)	12 (8%)	16 (6%)
Umstellung auf andere Therapie	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	2 (4%)	5 (6%)	7 (5%)	9 (4%)

Markierung der Signifikanzen siehe Tabelle 1

Tab. 3: Gründe für den Therapieabbruch (bei t_1 , t_2 und t_3) mit einem inkretinbasierten Medikament (Mehrfachnennungen möglich).

werte mit DPP-4 erreichten, war entsprechend unterschiedlich (Abbildung 2). Bei Therapie mit einem GLP-1-Analogen kam es zu einer HbA_{1c} -Reduktion um 0,1 % (n.s.) nach 3 Monaten bei den 125 bereits mit Insulin therapierten Patienten (überwiegend „Anstatt“-Therapie) und um 1,0 % ($p < 0,001$) bei den vorher nicht mit Insulin behandelten Patienten. Nach 12 Monaten betrug die Reduktion 0,1 % bzw. 1,1 % (n.s. bzw. $p < 0,001$).

Anders stellt sich die Situation bei der Gewichtsentwicklung dar: Mit DPP-4 wurde sowohl bei vorher nicht mit Insulin behandelten als auch bei den vorher mit Insulin behandelten Patienten eine nichtsignifikante Reduktion des Body-

Mass-Index (BMI) um 0,3 kg/m^2 nach 3 Monaten (Median der Differenzen) und um 0,4 kg/m^2 nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert bei den 164 bzw. 59 Patienten beobachtet, die durchgehend damit therapiert wurden (Abbildung 2 und 3). Mit GLP-1 sank der BMI bei den 137 vorher nicht mit Insulin behandelten Patienten dagegen um 1,2 kg/m^2 nach 3 Monaten ($p < 0,01$ vs. Ausgangswert; DPP-4 vs. GLP-1 $p < 0,001$) und um 1,1 kg/m^2 nach 12 Monaten ($p < 0,01$; $p < 0,001$), bei vorheriger Insulintherapie um 1,9 kg/m^2 ($p < 0,01$; $p < 0,001$) nach 3 Monaten und um 2,3 kg/m^2 ($p < 0,01$; $p < 0,001$) nach 12 Monaten. Allerdings waren die Ausgangswerte im BMI unterschied-

lich, d.h. die mit GLP-1 behandelten Patienten wiesen initial einen im Median um 6,3 kg/m^2 höheren BMI auf als die mit DPP-4 behandelten Patienten (Tabelle 1, Abbildung 2). Dabei gab

Mit DPP-4 sank der BMI um 0,4 kg/m^2 nach 12 Monaten, mit GLP-1 ohne Insulin 1,1 kg/m^2 und mit Insulin um 2,3 kg/m^2 .

es keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf die Gewichtsentwicklung zwischen den drei verschiedenen DPP-4 bzw. den beiden verschiedenen GLP-1

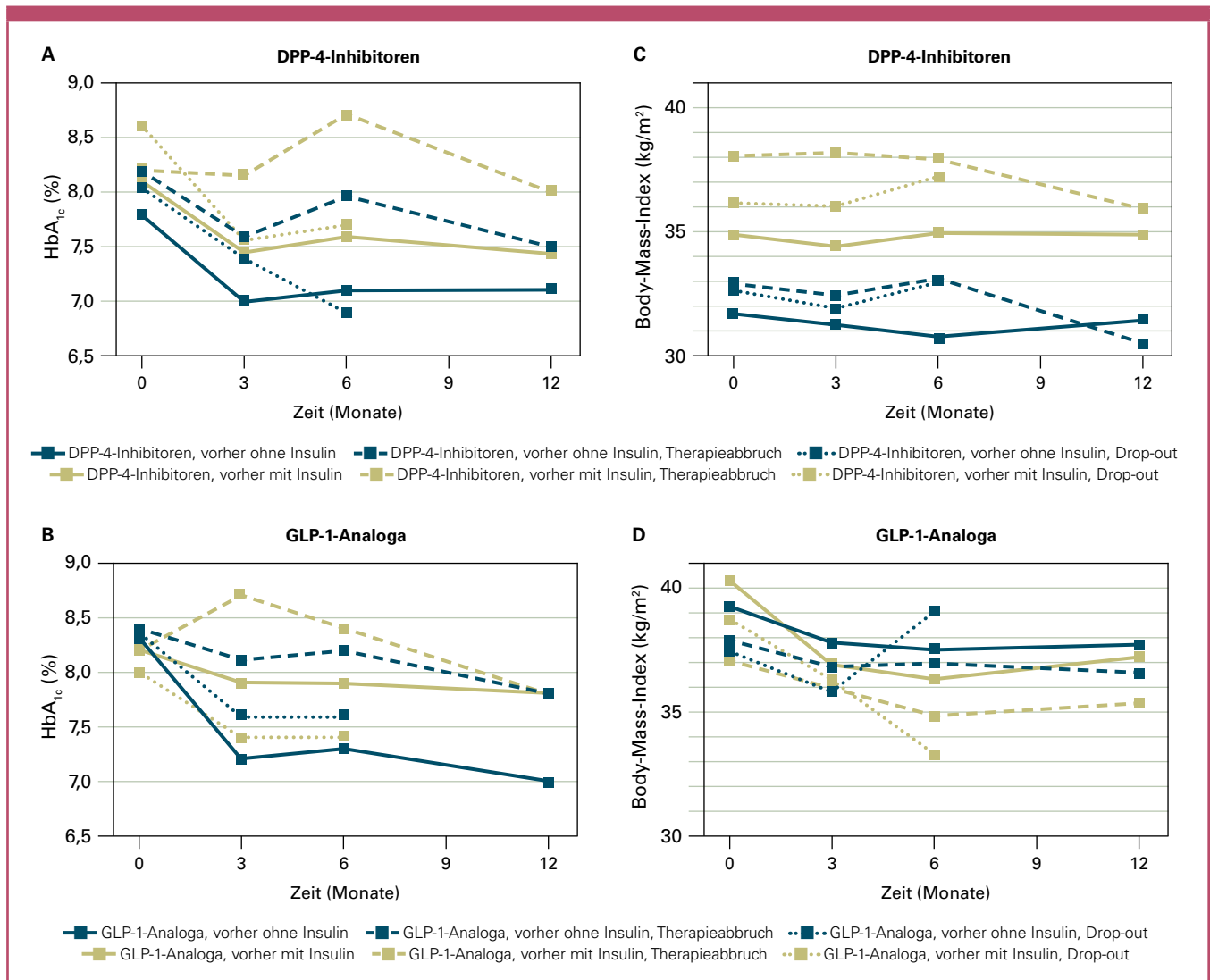


Abb. 2: Veränderungen in HbA_{1c} und Body-Mass-Index (BMI) bei Therapie mit DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit und ohne vorherige Insulintherapie. Dabei ist der Verlauf der Medianwert über die 12 Monate hinweg bei denjenigen Patienten, die bis zum Schluss das jeweilige Medikament einsetzten, als durchgezogene Linie dargestellt, von denjenigen, bei denen die Therapie abgebrochen wurde, als gestrichelte Linie, und von denjenigen, die die Teilnahme vorzeitig beendet haben (Drop-outs), als gepunktete Linie zu den drei Visiten (0, 3 und 6 Monate), da diese Patienten die Teilnahme ja zu unterschiedlichen Zeitpunkten beendet haben.

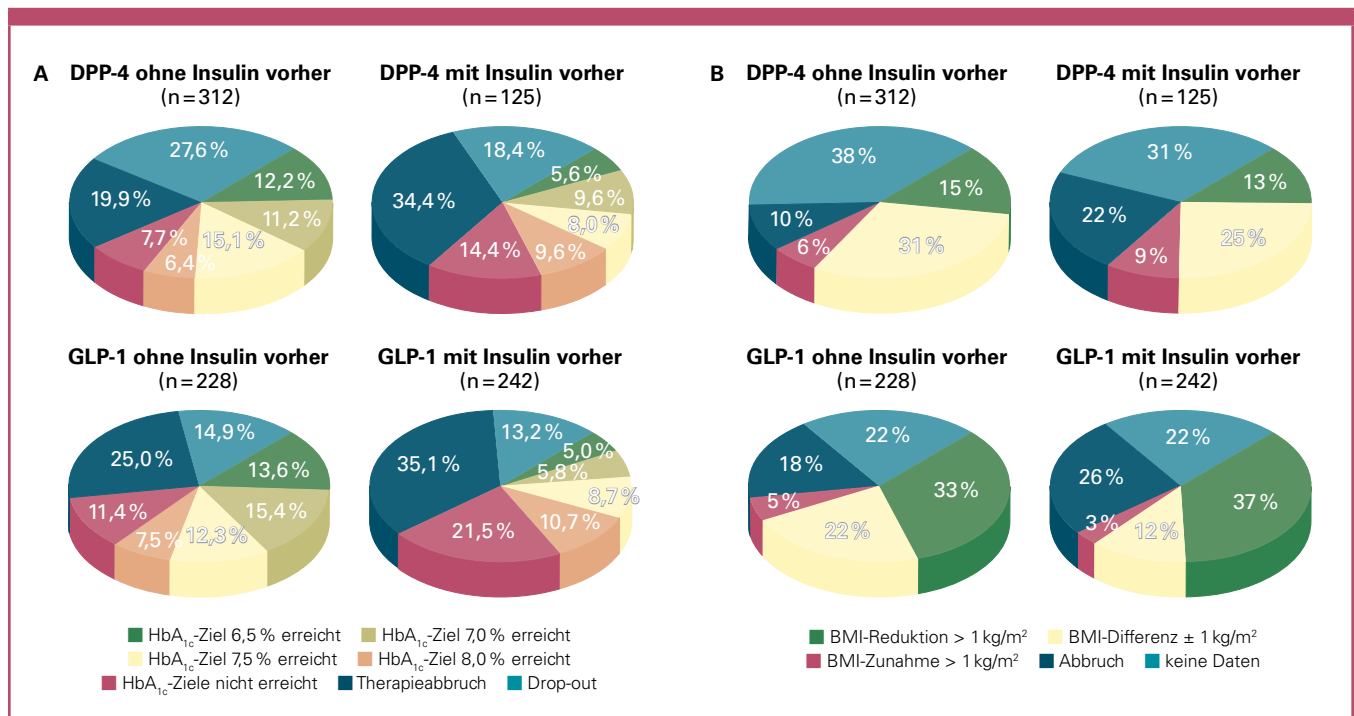


Abb. 3: HbA_{1c}-Zielwerterreichung bei Therapie mit DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga.

Die Initiierung der inkretinbasierten Therapie führte zu unmittelbaren Reduktionen bei anderer antidiabetischer Therapie.

(daher werden diese Daten nicht detailliert dargestellt).

Bei den 69 GLP-1-Patienten, die zuvor mit Insulin behandelt wurden und bei denen das Insulin während des gesamten Beobachtungszeitraums abgesetzt blieb unter Fortsetzung der GLP-1-Therapie, wurde eine nichtsignifikante Verbesserung im HbA_{1c} von 7,7% auf 7,5% beobachtet sowie eine Reduktion im BMI von 38,3 kg/m² auf 36,1 kg/m² ($p < 0,01$). Immerhin 32% dieser Patienten erreichten ein HbA_{1c} von $< 7,0\%$.

In Abbildung 3 wird dargestellt, mit welcher Häufigkeit HbA_{1c}-Zielwerte in den vier Gruppen erreicht wurden. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf die HbA_{1c}-Veränderung zwischen den drei verschiedenen DPP-4-Inhibitoren bzw. den beiden verschiedenen GLP-1-Analoga (daher werden diese Daten nicht detailliert dargestellt). Die erheblichen interindividuellen Unterschiede in den Änderungen im HbA_{1c} und im BMI bei Therapie mit DPP-4

oder GLP-1 werden in der Abbildung 4 deutlich.

Eine Reduktion im HbA_{1c} um $> 1,0\%$ wurde bei 20% (61) von 312 Patienten beobachtet, die mit einem DPP-4 behandelt wurden und die kein Insulin bei Therapiebeginn verwendeten, und in 14% (17) der 125 Patienten, die Insulin verwendeten. Bei den Patienten, die mit GLP-1 behandelt wurden, trat eine solche Reduktion bei 31% (70) der 228 Patienten ohne Insulin auf, aber nur bei 12% (28) der 242 mit Insulin. Eine Reduktion des BMI um $> 1\text{ kg/m}^2$ wurde bei 15% (48) von 312 Patienten beobachtet, die mit einem DPP-4 behandelt wurden und die kein Insulin bei Therapiebeginn verwendeten, und in 13% (16) der 125 Patienten, die Insulin verwendeten. Bei den Patienten, die mit GLP-1 behandelt wurden, trat eine solche Reduktion bei 32% (74) der 228 Patienten ohne Insulin auf und sogar bei 37% (89) der 242 mit Insulin. Bei den Patienten, die über 12 Monate eine inkretinbasierte Therapie durchführten, wurde eine Reduktion im HbA_{1c} $> 1\%$ und im BMI $> 1\text{ kg/m}^2$ (rote Kästen in den linken Ecken in Abbildung 4) wurde bei 2% (3) der 125 Patienten mit DPP-4 und Insulin, 6% (18) von 312 Patienten mit DPP-4 ohne Insulin, 7% (18) von 242 Patienten mit GLP-1

und Insulin und 17% (38) von 228 Patienten mit GLP-1 ohne Insulin beobachtet.

Bei einer multiplen Regression der Parameter Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Zeit bis Einsatz von Insulin, BMI, Raucherstatus und Metforminvortherapie hinsichtlich einer Prädiktion des Therapieerfolgs der inkretinbasierten Therapie ergaben sich keine Korrelationen, die für klinische Belange relevant waren.

Die Initiierung der inkretinbasierten Therapie führte zu unmittelbaren Reduktionen bei anderer antidiabetischer Therapie, die im Verlauf des Beobachtungszeitraums zum Teil wieder zurückgenommen wurden (Tabelle 4). Glinide, Glitazone und andere orale Antidiabetika (OADs) wurden nur in Ausnahmefällen verordnet und werden deshalb nicht ausgewiesen. Zwischen den Patienten, die bis zum Schluss mit DPP-4 oder GLP-1 behandelt wurden, und den Therapieabrechern gab es erhebliche Unterschiede bei der antidiabetischen Therapie.

Interessant ist die Bedeutung einer begleitenden Schulung auf den Behandlungserfolg (gemessen am HbA_{1c}): Bei DPP-4 wurde dann eine Absenkung um 1,7% bei den vorher nicht mit Insulin behandelten Patienten beobachtet (bei $n = 50$ Patienten), gegenüber 0,7% bei

denjenigen ohne Schulung ($n=114$ Patienten, $p<0,01$ für den Unterschied) (Tabelle 5). Bei den vorher mit Insulin behandelten Patienten war der Unterschied nicht signifikant, dies kann auch an der kleinen Gruppengröße bei den Patienten mit Schulung gelegen haben ($n=9$). Die Schulung hatte keinen Einfluss bei den Patienten in den beiden GLP-1-Gruppen.

Diskussion

In der Versorgungsrealität wurden gut 900 Patienten über 12 Monate hinweg verfolgt, um Aussagen über den Einsatz und die Wirksamkeit einer inkretinbasierten Therapie machen zu können. Nach dieser Zeit wurden nur noch ca. 50 % der Patienten mit dieser Therapie behandelt, ein gutes Viertel der

Patienten hatte diese abgebrochen und der Rest kam nicht mehr in die DSPen, wurde aber möglicherweise vom Hausarzt mit den hier untersuchten Medikamenten weiterbehandelt. Es wurden bei DPP-4 mehr Drop-outs (25 %) beobachtet als bei GLP-1 (14 %). Vermutlich ist dieser Unterschied dadurch bedingt, dass der behandelnde Hausarzt bei einem Patienten mit einer befriedigen-

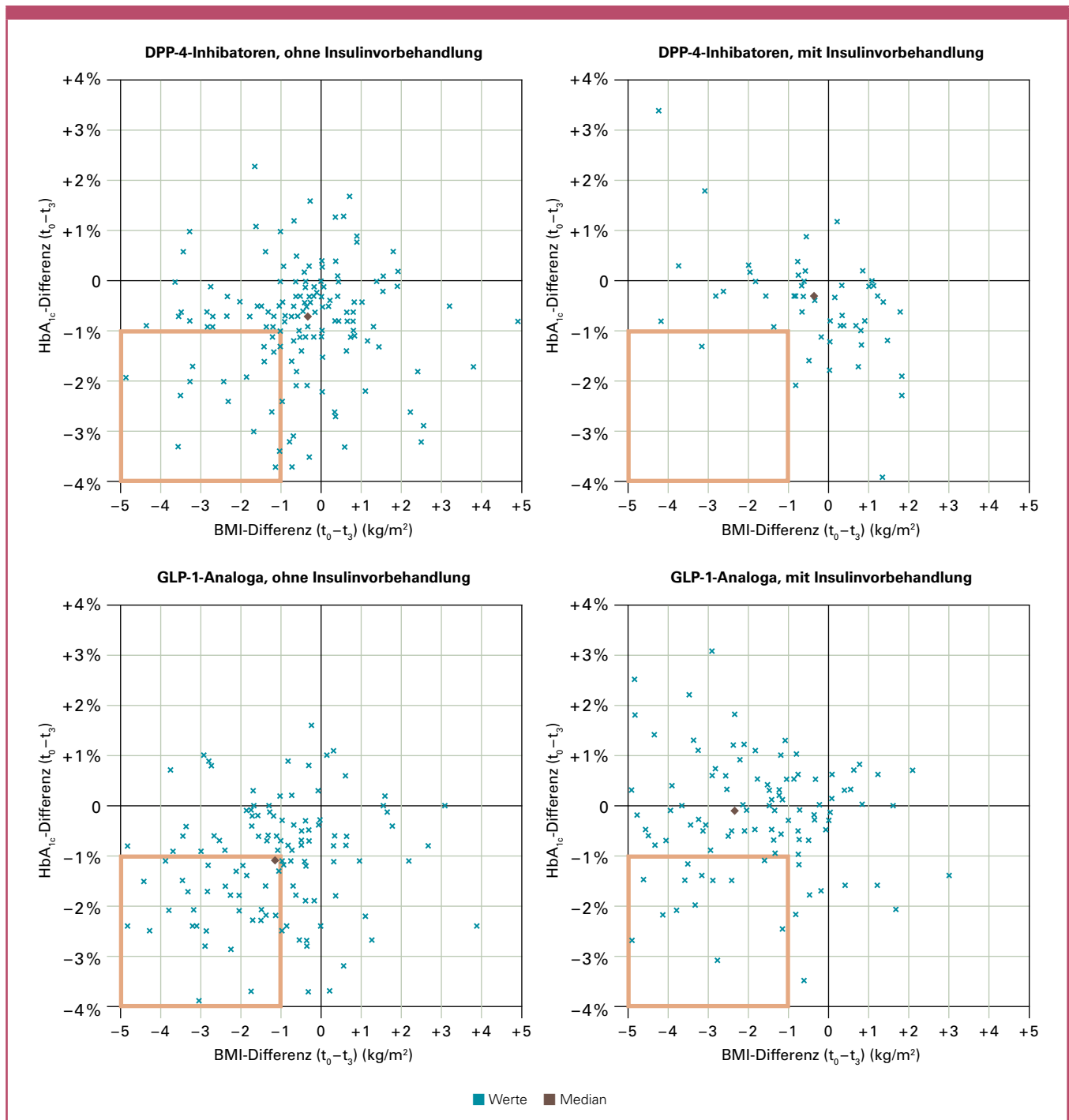


Abb. 4: Veränderungen in Body-Mass-Index (BMI) und HbA_{1c} bei Therapie mit DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga. In den roten Kästen sind die Patienten abgebildet mit einer HbA_{1c}-Reduktion > 1% und einer BMI-Reduktion > 1 kg/m².

	weiterbehandelt					Therapieabbruch				
		vorher	t ₁	t ₂	t ₃		vorher	t ₁	t ₂	t ₃
DPP-4 ohne Insulin vorher	N	164	157	151	164	N	62	60	46	30
	Metformin	87%	82%	77%	82%	Metformin	77%	68%	67%	67%
	Sulfonylharnstoff	30%	17%	16%	19%	Sulfonylharnstoff	52%	37%	13%	23%
	Insulin	0%	3%	3%	5%	Insulin	0%	13%	35%	50%
DPP-4 mit Insulin vorher	N	59	56	54	59	N	43	40	35	27
	Metformin	86%	84%	89%	88%	Metformin	56%	45%	37%	44%
	Sulfonylharnstoff	19%	11%	9%	14%	Sulfonylharnstoff	9%	3%	9%	0%
	Insulin	100%	89%	81%	85%	Insulin	100%	80%	74%	74%
GLP-1 ohne Insulin vorher	N	137	132	130	137	N	57	49	46	42
	Metformin	88%	91%	90%	89%	Metformin	88%	88%	74%	83%
	Sulfonylharnstoff	31%	15%	24%	26%	Sulfonylharnstoff	33%	24%	22%	17%
	Insulin	0%	3%	4%	6%	Insulin	0%	27%	46%	76%
GLP-1 mit Insulin vorher	N	125	117	114	125	N	85	75	58	64
	Metformin	88%	88%	90%	91%	Metformin	79%	83%	81%	73%
	Sulfonylharnstoff	10%	27%	29%	32%	Sulfonylharnstoff	7%	8%	5%	5%
	Insulin	100%	33%	36%	37%	Insulin	100%	65%	84%	89%

Tab. 4: Antidiabetische Komedikation im Studienverlauf bei Patienten mit bzw. ohne weiterlaufende inkretinbasierte Medikation.

den Wirkung des DPP-4 diese Therapie ohne Überweisung in die DSP weiterführt, finden sich hier doch die niedrigsten HbA_{1c}-Werte nach 6 Monaten. So führte die Therapie mit DPP-4 bei den Patienten, die vorher keine Insulintherapie hatten, zu einer HbA_{1c}-Verbesserung um 0,7 % und bei denjenigen mit einer vorbestehenden Insulintherapie nur um 0,3 %. Bei GLP-1-Behandlung ohne vorherige Insulintherapie sank das HbA_{1c}

Deutlich ausgeprägt ist die Streuung der Effekte zwischen Patienten, ohne klar erkennbare prädiktive Parameter.

um 1,1 % und das Gewicht um 3,6 kg. Bei den GLP-1-Patienten mit vorheriger Insulintherapie wurde bei einem Drittel die Insulintherapie unter Dosisreduktion (im Mittel um 35 E) fortgeführt; das HbA_{1c} blieb dabei mit 8,4 % gleich, das Gewicht sank um 4,0 kg. Bei zwei Drittel der GLP-1-Patienten mit vorheriger Insulintherapie wurde dieses abgesetzt;

hier fiel das HbA_{1c} um 0,2 %, das Gewicht wurde erheblich um 8,0 kg reduziert. Anscheinend ist eine Gewichtsabnahme – insbesondere für die Patienten – eine eigenständige Indikation. Ein interessantes Ergebnis unserer Studie ist, dass die Gewichtsabnahme und die Stoffwechselverbesserung in vielen Fällen nicht parallel gehen (siehe Abbildung 4). Wie zu erwarten, ist die Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle bei Patienten mit einer kürzeren Diabetesdauer tendenziell besser als bei denjenigen mit einer langer Diabetesdauer, dabei war in der multiplen Regressionsanalyse dieser Parameter nicht signifikant. Deutlich ausgeprägt ist die Streuung der Effekte zwischen Patienten, ohne dass klare prädiktive Parameter für die Wirksamkeit erkannt werden konnten. Hier zeigt sich auch in der Versorgungsrealität, dass ähnliche Ergebnisse mit diesen Medikamenten erzielt werden, wie zuvor in RCTs berichtet (1). Anders als bei einem RCT wurden in dieser Beobachtungsstudie alle Patienten aufgenommen, bei denen in einem Zeitraum von 6 Monaten in 38 DSPen eine inkretinbasierte Medikation begonnen wurde,

d. h. es erfolgte keine Patientenselektion. Daher können auch Aussagen dazu gemacht werden, bei welchen Patienten in der Versorgungsrealität Indikationen für eine solche Therapie gestellt werden: So haben sich die behandelnden Diabetologen und die Patienten erwartungsgemäß bei DPP-4 und GLP-1 einen positiven Effekt auf die Stoffwechsellage (78 % vs. 65 %) und das Gewicht (48 % vs. 86 %) versprochen. Wie die dargestellten Ergebnisse zeigen, kommt es bei der GLP-1-Therapie nur zu einer befriedigenden Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle, wenn vorher noch keine Insulintherapie durchgeführt wurde. Eine Gewichtsreduktion trat unabhängig von der Insulintherapie auf. Die Prognose einer Gewichtsreduktion bei GLP-1 ist anscheinend so motivierend, dass die Patienten auch bereit sind, eine Spritzen-therapie im Vergleich zu einer Tabletten-therapie zu tolerieren. Dies wird vielleicht auch der Grund für den ausgeprägteren Wunsch der Patienten für diese Medikamentengruppe bei den Indikationen sein im Vergleich zu DPP-4. Bei DPP-4 waren 71 % der Patienten bei Start der inkretinbasierten Therapie

insulinnaiv, bei GLP-1 nur 49 %. Dabei wurde DPP-4 von der Intention häufiger zu einer anderen Therapie hinzugegeben, GLP-1 dagegen oft anstelle einer notwendigen oder bereits bestehenden Insulintherapie eingesetzt.

Bei den Indikationen für die Initiierung einer Therapie mit einem DPP-4-Inhibitor oder GLP-1-Analogen stehen erwartungsgemäß die Stoffwechsellage, Gewicht und Wunsch des Patienten an erster Stelle, das „Bauchgefühl“ des Behandlers spiegelt die gängige Praxis wider, die Therapieentscheidung von einer gründlichen Anamnese, der persönlichen Expertise des Behandlers sowie der Persönlichkeit des Patienten abhängig zu machen.

Eine ganze Reihe von Patienten in unserer Beobachtungsstudie weisen Charakteristika auf, die für eine inkretinbasierte Therapie bemerkenswert sind: 7 % der Patienten waren bei Aufnahme in die Studie <40 Jahre alt, 5 % Patienten hatten eine Diabetesdauer >20 Jahre, 14 % der Patienten ein $HbA_{1c} > 10\%$ und viele waren sehr adipös (17 % mit BMI 40–45 kg/m² und 14 % >45 kg/m²). Viele dieser Patienten wären nicht in einen RCT aufgenommen worden, in der Versorgungsrealität muss es aber auch für solche „extremen“ Patienten ein Therapiekonzept geben. Ausgehend von der Annahme, dass sich die Diabetologen den Einsatz von DPP-4 oder GLP-1 gerade bei solchen Patienten gut überlegt haben, werden sie in vielen Fällen diesen als eine Art „Therapieversuch“ betrachtet haben. Denn bei den Patienten mit Adipositas Grad 3 erreicht man mit vielen Medikamenten eine Stoffwechselerverbesserung, aber diese bewirken auch eine Gewichtszunahme.

Es gibt deutliche Unterschiede in der Häufigkeit, mit der die verschiedenen DPP-4-Inhibitoren bzw. GLP-1-Analoga

eingesetzt wurden; allerdings wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Wirkungen dieser Medikamente in beiden Gruppen beobachtet. Anscheinend sind in der Versorgungsrealität andere Gründe für die Wahl als die Wirksamkeit entscheidend, z. B. die unterschiedlichen Applikationsintervalle (1 x täglich vs. 2 x täglich), die Reihenfolge der Markteinführung, die Vertrautheit mit einem gegebenen Medikament. Die Verschreibung wird vermutlich nicht durch den Preis bedingt, da sich diese nur geringfügig innerhalb der Medikamentengruppen unterscheiden.

Der mit 27 % beachtliche Anteil von Patienten (247 von 907), die nach einem Jahr keine inkretinbasierte Therapie mehr durchführen, ist deshalb interessant, weil dies eine Aussage dazu erlaubt, wann die Diabetologen in der Behandlungsrealität glauben, aus den verfügbaren Daten ableiten zu können, ob diese Art der Therapie bei einem gegebenen Patienten erfolgreich ist oder nicht: Abgebrochen wurde in den ersten 3 Monaten bei 96 Patienten, im zweiten Vierteljahr bei 69 Patienten und im zweiten Halbjahr bei 82 Patienten. In vielen Fällen scheinen die Kollegen in Abstimmung mit den Patienten die Therapie mit einem inkretinbasierten Medikament zu starten, die dann bei unbefriedigender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen rasch beendet wird. Schaut man sich die Gründe für den Abbruch an, wird klar, dass es primär die unbefriedigende Wirksamkeit war, die dazu führte. Dabei wurde leider bei der Dokumentation nicht differenziert, ob dies primär auf die Stoffwechselkontrolle oder das Gewicht bezogen wurde. Auch ist die Abbruchquote bei den beiden Medikamentengruppen vergleichbar mit der, die von RCTS bekannt ist (1). Es wurde von Studienteilnehmern berichtet, dass Dia-

betologen die inkretinbasierte Therapie beenden wollten, die Patienten aber den deutlichen Wunsch äußerten, wegen der erreichten Gewichtsreduktion die Therapie fortzuführen. Die Patienten fokussieren nach unserer Erfahrung mehr auf

Interessant ist der niedrigere Anteil an Abbrechern bei den mit DPP-4/GLP-1 behandelten Patienten ohne Insulinvortherapie.

das Übergewicht, die Ärzte dagegen auf das HbA_{1c} , d. h. der Patientenwunsch hat einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Medikamentenwahl bzw. die Beibehaltung einer bestimmten Therapieform.

Interessant ist der niedrigere Anteil an Abbrechern bei den mit DPP-4/GLP-1 behandelten Patienten, die vorher noch keine Insulintherapie hatten (20 %/25 %) im Vergleich zu denen mit einer vorbestehenden Insulintherapie (Abbruchquote 34 %/35 %). Bei ersteren wurde ja eine vergleichsweise bessere Wirksamkeit erreicht; der Anteil von Patienten, die eine Stoffwechselkontrolle mit einem $HbA_{1c} < 7,5\%$ erreichten, war bei DPP-4/GLP-1 ohne Insulintherapie mit 38 %/41 % höher als bei denen mit vorbestehender Insulintherapie mit 23 %/19 %. Vermutlich sind diese Patienten ohne vorbestehende Insulintherapie noch früher in ihrem individuellen Krankheitsverlauf, d. h. sie haben noch eine höhere Insulinsekretionskapazität. Bedingt durch die relativ niedrige Anzahl von Patienten, die mit einigen der verschriebenen Medikamente behandelt wurden (Saxagliptin und Vildagliptin sowie Exenatide), konnten jedoch klinisch relevante Unterschiede in den Effekten zwischen den Medikamenten – falls es solche gibt – innerhalb einer Medikamentengruppe nicht beobachtet werden.

Bei einer Therapieform, die mit erheblichen Kosten verbunden ist, lautet die Kernfrage: Welche Patienten profitieren davon am meisten? Oder – andersherum formuliert – bei welchen Patienten ist der Einsatz sinnlos? Idealerweise hätte man gern eindeutige und leicht zu bestimmende Patientencharakteristika, die

HbA _{1c} -Differenz t ₀ – t ₁ (bei weiterbehandelten Patienten)		Schulung begleitend durchgeführt		Signifikanz
		ja	nein	
DPP-4	ohne Insulin vorher	-1,7%	-0,7%	p < 0,01
	mit Insulin vorher	-1,6%	-0,6%	n. s.
GLP-1	ohne Insulin vorher	-1,4%	-1,1%	n. s.
	mit Insulin vorher	-0,2%	-0,1%	n. s.

Tab. 5: Einfluss einer begleitenden Schulung auf den Behandlungseffekt.

eine entsprechende Prognose ermöglichen. Eigentlich würde man annehmen, dass es einen Unterschied macht, ob jemand nach 10 Jahren OAD-Therapie bei HbA_{1c} -Werten $> 10\%$ auf Insulin eingestellt wird (bei dann sicherlich zu postulierender Sekretionsstörung der Betazellen) oder ob jemand bei Erstdiagnose des Diabetes im Rahmen eines Akutereignisses sofort Insulin erhält und die nächsten Jahre mit einem $\text{HbA}_{1c} < 8\%$ verbracht hat (bei dann wahrscheinlich weitestgehend erhaltener Betazellfunktion). Ein (eher enttäuschendes) Ergebnis dieser Beobachtungsstudie mit unselektionierten Patienten (im Vergleich zu denen, die in RCTs eingeschlossen werden) ist, dass es offenbar keine Prädiktoren gibt, die eine Aussage zu einer vermuteten Wirksamkeit erlauben. Es gilt anscheinend, interindividuell recht unterschiedliche Antworten auf inkretinbasierte Medikamente zu konstatieren. In der Praxis scheint daher ein Therapieversuch für 3 Monate sinnvoll, bei unzureichendem Therapieergebnis wird dann diese Therapie sinnvollerweise beendet, wie auch in dieser Studie häufig beobachtet. Daher bleibt es schwierig, in der Versorgungsrealität abzuschätzen, welche Verbesserung bei HbA_{1c} /BMI mit welchem Aufwand erreicht werden kann. Bei Patienten ohne vorbestehende Insulintherapie führt der Einsatz von GLP-1 zu einer relativ ausgeprägten Wirkung bei der Stoffwechselkontrolle und dem Gewicht, eine solche Therapie stellt damit quasi eine Vorstufe für die Insulintherapie dar. Bei Patienten, die schon eine Insulintherapie durchführen, ist bei vielen Patienten mit einer GLP-1-Therapie

Bei den Patienten, die vorher keine Insulintherapie hatten, wurde in vielen Fällen nach dem Abbruch eine solche initiiert.

zwar eine Gewichtsreduktion zu erreichen, aber keine HbA_{1c} -Reduktion; dagegen waren bei Add-on-Therapie mit einem DPP-4-Inhibitor geringe Effekte zu beobachten.

Als weitere antidiabetische Therapie erhielten die Patienten Metformin, Insulin und Sulfonylharnstoffe (Tabelle 4):

Metformin erhielten $> 80\%$ der Patienten, die über 12 Monate mit DPP-4/GLP-1 behandelt wurden – und sie führten diese ergänzende Therapie auch nach 12 Monaten durch (dies ist konform mit den Leitlinien der DDG und den DMP-Vorgaben: Basismedikation). Die Insulintherapie wurde in den beiden DPP-4-/GLP-1-Gruppen mit vorbestehender Insulintherapie in weniger Fällen (15–20 %) bei den mit DPP-4 behandelten Patienten abgesetzt als bei den mit GLP-1 behandelten ($> 60\%$). Dabei war zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Beobachtungsstudie eine GLP-1-Insulin-Kombinationstherapie noch nicht zugelassen, d.h. es wurden 54 der 262 Patienten off-label behandelt (alle GLP-1-Patienten mit Insulintherapie nach 12 Monaten).

Ein Ziel unserer Beobachtungsstudie war es, auch diejenigen Patienten gezielt nachzuverfolgen, bei denen die inkretinbasierte Therapie abgebrochen wurde. Die rechte Spalte in der Tabelle 4 zeigt, dass bei den Patienten, die vorher keine Insulintherapie hatten, in vielen Fällen nach dem Abbruch eine solche initiiert wurde (DPP-4 50 %/GLP-1 76 %); d.h. das „Versagen“ der inkretinbasierten Therapie führt zum Beginn einer Insulintherapie, da dies ja dann zumeist die einzig sinnvolle und leitliniengerechte Therapie ist. Bei einer vorbestehenden Insulintherapie wurde bei den Abbrechern diese zu 74 %/89 % beibehalten oder wieder angesetzt. Auffallend ist der geringe Anteil von Patienten mit einer Sulfonylharnstofftherapie bei denjenigen, bei denen eine inkretinbasierte Therapie initiiert wurde. Die 165 Patienten, bei denen die Therapie bei t_1 oder t_2 abgebrochen wurde, die aber weiter zu den Visiten kamen, zeigte die Nachverfolgung eine Verbesserung im HbA_{1c} (DPP-4 0,5 %/GLP-1 0,5 %) und keine Veränderung im BMI (0,0 kg/m^2).

Da keine individuellen Therapieziele dokumentiert wurden, kann keine Aussage dazu gemacht werden, wie viele Patienten diese mit einer inkretinbasierten Therapie erreichten. Wie die Darstellung der Anzahl von Patienten zeigt, die vordefinierte HbA_{1c} -Werte erreichten bzw. eine gleichzeitige Verbesserung im HbA_{1c} um 1 % und BMI um 1 kg/m^2 (Abbildung 3 und 4), gilt für alle vier Gruppen (DPP-4/GLP-1, mit/ohne Insu-

lin bei t_0): Die Veränderungen in HbA_{1c} und BMI sind voneinander unabhängig, d.h. es gibt Patienten, bei denen sich ein Parameter stark ändert (verbessert), der andere aber nicht oder eben beide gemeinsam. Dies widerspricht vermutlich in vielen Fällen der klinischen Erwartung.

Wie bei jedem Medikament ist die Frage, ob die Patienten die verschriebenen Medikamente einnehmen oder darauf verzichten, um unangenehme Nebenwirkungen zu vermeiden. Dies könnte eine Erklärung für die beobachteten interindividuellen Unterschiede in der Wirksamkeit sein. Dazu kann aus den Ergebnissen unserer Studie keine eindeutige Aussage gemacht werden. Da die inkretinbasierte Therapie in einer nicht unerheblichen Anzahl von Fällen aber auch aufgrund des Patientenwunsches initiiert wurde und der Wunsch nach einer Gewichtsreduktion recht ausgeprägt ist, gehen wir von einer hohen Adhärenz der Patienten aus.

Bei 69 Patienten wurde ein GLP-1-Analogon statt einer vorherigen Insulintherapie eingesetzt und diese Therapie bis über das Studienende hinaus fortgesetzt. Diese Gruppe hatte eine beachtliche Gewichtsabnahme zu verzeichnen (BMI-Reduktion um 2,8 kg/m^2) und eine gewisse Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle (Reduktion im HbA_{1c} von 7,7 % auf 7,5 %). Schaut man sich die Konsequenzen der Umstellung von der Insulintherapie auf die GLP-1-Therapie an, dann haben diese Patienten z. B. statt vorher 20,7 nur noch 2,8 Teststreifen pro Woche gebraucht. Daraus lässt sich eine Kostenersparnis von 1,54 € pro Tag für Teststreifen (0,60 € pro Streifen) errechnen. Die Insulinersparnis beträgt 1,93 € pro Tag (64,5 E/d, 0,03 €/E). Zusammen entspricht dies einer Kostenersparnis von 3,47 € pro Tag, die von den Kosten für GLP-1 abzuziehen sind: Victoza 4,11 €/d (3,17 €/mg, im Mittel 1,30 mg pro Tag); Byetta 3,65 €/d (0,19 €/µg, im Mittel 19,0 µg/d). Trotz Absetzen des Insulins und einer erheblichen Reduktion der Teststreifenverbrauchs bleibt die GLP-1-Therapie im Mittel um 0,55 €/d teurer als die Insulintherapie. Deshalb ist sie nur bei einem Therapieerfolg vertretbar, bei mangelnder Wirkung sollte die Therapie in der Regel abgesetzt werden.

Es gilt zu beachten, dass die Initiierung einer inkretinbasierten Therapie in gut einem Drittel der Fälle dazu führte, dass auch eine (erneute) begleitende Schulung der Patienten erfolgte. Die Möglichkeit, auf die Besonderheiten einer solchen Therapie im Rahmen einer Schulung unmittelbar eingehen zu können, stellt eine spezielle Fähigkeit von DSPen dar und spiegelt die Routine in den DSPen wider. Aus dem Blickwinkel hinsichtlich der Wirksamkeit der inkretinbasierten Therapie gilt es zu beachten, dass eben nicht nur eine Intervention (Wechsel der Therapieform) erfolgte, sondern zwei, d. h. die Schulung und eine neue Medikation. Die Frage, ob die beobachteten Effekte auf z. B. HbA_{1c} und BMI durch die andere Therapieform bedingt sind oder ob diese einen Schulungseffekt reflektieren, kann aus unseren Ergebnissen nicht abgeleitet werden (Vorteil von RCTs, wenn nur eine Intervention erfolgt). Falls keine Schulung der Patienten erfolgte, kann dies auch eine Reflexion der Tatsache sein, dass die Patienten vorher schon geschult waren.

Die begleitende Schulung zeigte bei einer entsprechenden Analyse der Ergebnisse hinsichtlich der BMI-Reduktion keinen Effekt, dies war aber anders bei der Stoffwechselkontrolle: Die begleitende Schulung führte zu einem insgesamt signifikant besseren HbA_{1c} -Ergebnis ($p < 0,001$). Bei einer Analyse der Untergruppen war dies allerdings nur bei den mit DPP-4 behandelten Patienten ohne vorherige Insulintherapie signifikant ($p < 0,01$).

Bei dem hier relevanten Patientenkollektiv stellt die körperliche Aktivität eigentlich eine tragende Säule in der Therapie dar, so sollte es nach den Leitlinien zumindest sein. Schaut man sich allerdings die Angaben an, die die Patienten bei Beginn der inkretinbasierten Therapie hinsichtlich des Ausmaßes ihrer sportlichen Aktivität gemacht haben, so geben über zwei Drittel der Patienten ($n = 630$, 70 %) an, keine sportliche Aktivität (Einheiten $\hat{=}$ 30 min/Woche) durchzuführen. Mehr oder weniger viel Sport machten die anderen 277 Patienten (1 Einheit 9 %, 2 Einheiten 8 %, 3 Einheiten 4 %, 4 Einheiten 2 %, 5 Einheiten 2 %, 6 Einheiten 2 % und 7 Einheiten 4 %). Es ist erschreckend, wie wenig Patienten diese

therapeutische Option in ihrem Lebensalltag nutzen.

Bei dieser (selbst finanzierten!) Beobachtungsstudie wurden eine Reihe von Parametern, die von Interesse/Belang sind, nicht erhoben, um den Datenerhebungsaufwand zu begrenzen, da sonst die Studie im Praxisalltag nicht durchführbar gewesen wäre. Daher kann z. B. der Schulungsstatus oder die Bewegungsintensität der Patienten nicht exakt evaluiert werden. Deshalb wurden auch keine Fragebögen zur psychischen Situation der Patienten ausgehändigt. Weiterhin wäre es wünschenswert gewesen, die Therapie und Stoffwechseldaten der Drop-out-Patienten zum Zeitpunkt t_3 bei den weiterbehandelnden Hausärzten abzufragen. Aus Kostengründen erfolgte auch kein Monitoring, d. h. die Korrektheit der von DSPen eingegebenen Daten wurde nicht mit den Rohdaten abgeglichen und es erfolgte auch keine Überprüfung auf Fehler bei der Dateneingabe. Bei der Interpretation der Daten gilt es weiterhin zu beachten, dass in diese Evaluierung nur Patienten aufgenommen wurden, die in hochmotivierten und erfahrenen DSPen behandelt werden. Ob diese Ergebnisse mit denjenigen vergleichbar sind, die in anderen Versorgungsebenen/DSPen erhalten werden, bedarf deshalb weiterer Untersuchungen.

Bisher gibt es nur wenige mit dieser Beobachtungsstudie vergleichbare nationale oder internationale Verlaufsbeobachtungen; bei einer in Deutschland durchgeführten Studie wurden die Wirkungen eines Inkretin-Analogons (Exenatide) auf HbA_{1c} und Gewicht bei 100 Patienten mit Typ-2-Diabetes evaluiert (2–5). In anderen Ländern (mit einem entsprechend unterschiedlichen Gesundheitssystem, z. B. Fehlen von DSPen) wurden vergleichbare Auswertungen durchgeführt. So wurde z. B. in Großbritannien eine Datenbank von niedergelassenen Ärzten entsprechend analysiert (http://www.diabetologistsabcd.org.uk/research_and_audit.htm). Eine interessante Option ist, die bis zum Schluss der Beobachtungsstudie bei einer inkretinbasierten Medikation verbliebenen Patienten nach 24 oder 36 Monaten nochmals zu einer Visite in die DSP zu bitten, um zu evaluieren, was sich hinsichtlich Therapietreue, Stoffwech-

selkontrolle und Gewichtsentwicklung getan hat.

Zusammenfassung

Diese Beobachtungsstudie zum Erfolg einer inkretinbasierten Therapie hat für die Praxis Relevanz, da keine Selektion der Patienten und der Behandler erfolgte;

Die begleitende Schulung zeigte hinsichtlich der BMI-Reduktion keinen Effekt, aber bei der Stoffwechselkontrolle.

dadurch liefert sie eine Darstellung des „real life“ der Behandlungseinrichtungen. Eine Konsequenz dieser Evaluierung ist: Die Entscheidung für die Initiierung einer inkretinbasierten Therapie war bei knapp jedem zweiten Patienten richtig, d. h. diese führen nach einem Jahr noch diese Therapie durch und erreichen eine gewisse Verbesserung in der Stoffwechselkontrolle und beim Gewicht. Allerdings ist diese sehr abhängig davon, ob schon eine Insulintherapie beim Start der Inkretintherapie bestand oder nicht. Leider kann der „Therapieerfolg“ nicht aufgrund von klinischen Daten vorhergesagt werden. In der Praxis gilt es, den Erwartungshorizont mit dem individuellen Patienten vor Therapiebeginn klar abzustimmen, um unrealistische Erwartungen zu vermeiden: Bei 20 % der Patienten ist die Wirkung der inkretinbasierten Therapie ausgesprochen positiv und bei 20 % ist sie zumindestens erfreulich, aber bei immerhin 60 % ist die Wirkung unbefriedigend, was zu einer raschen Beendigung dieser Therapieform führen sollte. Bei einer vorbestehenden Insulintherapie sind die „Erfolgsaussichten“ eher schlechter. In diesem Sinne stellt der Start einer inkretinbasierten Therapie mit einem (teuren) Medikament einen Therapieversuch dar; bei engmaschiger und konsequenter Nachverfolgung/Absetzung (mit klarer Therapieentscheidung nach 3 Monaten im Sinne von verantwortlichem Arbeiten) ist er aber sinnvoll. Eigentlich sollte bei jedem neu eingeführten antidiabetischen Medikament dessen Wirksamkeit und Sicherheit durch eine solche

Beobachtungsstudie evaluiert werden. DSPen können systematisch solche Daten liefern, allerdings müsste der damit verbundene Dokumentationsaufwand etc. vergütet werden. Die Etablierung einer entsprechenden Struktur würde es auch erlauben, eine noch bessere Datenqualität zu erreichen.

Danksagung

Für die aktive Mitarbeit bei dieser Beobachtungsstudie bedanken wir uns sehr herzlich bei: Dres. Jutta Meinhold und Ewa Maslowska-Wessel (Langenfeld), Dres. Rainer Betzholz und Kirsten Holtappels (Neuss), Dr. Bidjan Massoudy (Bonn), Dres. Dietmar Weber, Georg Krämer und Heinke Adamczewski (Köln), Dres. Lothar Franz Nossek und Susanne Schmidt (Alsdorf), Dr. Ludwig Merker (Dormagen), Dres. Hans-Martin Reuter, Karin Reuter-Ehrlich und Cosima Schramm (Jena), Dr. Nikolaus Scheper (Marl), Dres. Gregor Hess und Eva Hess (Worms), Dres. Dietmar Krakow, Jürgen Bayer und Sabine Beck (Forchheim), Dres. Matthias Kaltheuner und Christoph von Boxberg (Leverkusen), Dr. Matthias Molinski (Paderborn), Dres. Peter Puth, Kerstin König und Gerald Brockmann (Kamen), Dres. Thomas Michael Kramann und Petra Ferber (Euskirchen), Dres. Hubertus Halbfas und Georg Marqua (Bergisch Gladbach),

Dres. Friedhelm Schmitt und Ulrich Scheeren (Bestwig-Ramsbeck), Dr. Anita Kortemeier und Cornelia Femers (Iserlohn), Dres. Gerhard Klausmann und Manfred Welslau (Aschaffenburg), Dr. Ulrich Fricke und Maria Pollok (Hemer), Dres. Elke Redlin-Kress und Thomas Kress (Neustadt), Silke Fröhlich und Lutz Harder (Senden), Dr. Dirk Schulze (Pirmasens), Dres. Stephan Feidt und Thorsten Lenthe (Oberkirchen), Michael Verlohren (Leipzig), Dr. Ralf Kollasa (Bergheim), Dr. Kirsten Hellner (Hamburg), Dres. Christian Malcharzik, Maike Plaumann und Inga Klämenke (Hannover), Dr. Matthias Riedel (Köln), Dr. Judith Nagel (Köln), Dres. Ute Schubert und Ute Weritz (Warendorf), Dr. Martha Pfeiffer (Gronau), Dres. Marga Voss und Marie-Therese Schäfermeyer (Greven), Dres. Carsten Volkery und Meinolf Behrens (Minden), Dr. Joachim Thiel (Herten), Dr. Thomas Scholz (Berlin), Dr. Dieter Neusüß (Mülheim), Dres. Jörn Kugler und Michael Hiemer (Köln) und Dres. Fred Meißner und Dorothee Wolter (Aachen).

Wir danken dem wissenschaftlichen Beirat von winDiab und Dr. Michael Trautmann für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Bei S. Groos, Köln, bedanken wir uns herzlich für die Unterstützung bei der multiplen Regressionsanalyse.

Literatur

1. Gallwitz B: Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs* 2011; 71: 1675-1688
2. Geldmacher R, Göke R, Herold-Beifuss R, Klausmann G, Dahl D, Wendisch U, Klinge A, Schnell O: Exenatide in der Praxis: eine sechsmonatige Verlaufsbeobachtung. *Diabetes Stoffw Herz* 2009; 18: 15-20
3. Matthaes S, Reaney M, Mathieu C, Ostenson CG, Krarup T, Guerci B, Kiljanski J, Petto H, Bruhn D, Theodorakis M: Patients with type 2 diabetes initiating exenatide twice daily or insulin in clinical practice: CHOICE Study. *Diabetes Ther* 2012; 3: 6
4. Miller LA, Burudpakdee C, Zagar A, Bhosle M, Reaney M, Schabert VF, Bruhn D: Exenatide BID and liraglutide QD treatment patterns among type 2 diabetes patients in Germany. *J Med Econ* 2012; 15: 746-757
5. Beil W: Drei DPP-4-Hemmer im Vergleich: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Diabetes Stoffw Herz* 2012; 20: 79-84

Korrespondenzadresse

Gabriele Faber-Heinemann
winDiab gGmbH
Kehler Straße 24
40468 Düsseldorf
Tel.: 0211/47 91 861
Fax: 0211/20 26 901
E-Mail: g.heinemann@windiab.de

Manuskript eingegangen: 30. Juni 2012
Manuskript angenommen: 18. September 2012

Interessenkonflikt

Die Finanzierung dieser Studie erfolgte ausschließlich unternehmensunabhängig durch die Beiträge der Mitglieder von winDiab. Keiner von den winDiab-Gesellschaftern (D. Weber, M. Kaltheuner, G. Hess, C. Scheper) und anderen Autoren (G. Faber-Heinemann, L. Heinemann) die an der Abfassung dieses Manuskripts beteiligt waren, haben einen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit den dargestellten Inhalten.

FÜR DIE PRAXIS

In dieser Beobachtungsstudie zum Erfolg einer inkretinbasierten Therapie erfolgte keine Selektion der Patienten und Behandler – wodurch sie eine Darstellung des „real life“ der Behandlungseinrichtungen liefert. Schlussfolgerungen aus der Studie sind:

- Die Initiierung einer inkretinbasierten Therapie führte bei knapp jedem zweiten Patienten nach einem Jahr zu einer gewissen Verbesserung in der Stoffwechsellkontrolle und beim Gewicht; bei einer vorbestehenden Insulintherapie waren die „Erfolgsaussichten“ eher schlechter.
- Der Therapieerfolg kann nicht aufgrund von klinischen Daten vorhergesagt werden.
- Wichtig ist, vor Therapiebeginn den Erwartungshorizont mit den Patienten klar abzustimmen, um unrealistische Erwartungen zu vermeiden.
- Ist die Wirkung unbefriedigend, was in der Studie bei 60 % der Fall war, sollte diese Therapieform rasch beendet werden.
- Der Start einer inkretinbasierten Therapie stellt immer einen Therapieversuch dar.

Fazit:

- Eigentlich sollte bei jedem neu eingeführten antidiabetischen Medikament dessen Wirksamkeit und Sicherheit durch eine Beobachtungsstudie wie die vorliegende evaluiert werden.