

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sitagliptin bei Typ-2-Diabetikern mit inadäquater Blutzuckereinstellung unter Metformin-Monotherapie. Eine österreichweite prospektive Observationsstudie

Bernhard Ludvik¹, Lutz Daniela²

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

²Merck Sharp & Dohme GmbH, Wien, Österreich

Erhalten am 1. Februar 2011, angenommen nach Revision am 28. Februar 2011, online veröffentlicht am 31. März 2011

Efficacy and Tolerability of Sitagliptin in Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled with Metformin. A Prospective Observational Study in Austrian Primary Care

Summary. Objectives: This non-interventional study aimed to assess the characteristics of diabetic patients treated with metformin monotherapy in Austria. In patients who received an add-on therapy with sitagliptin, efficacy and tolerability of this combination was assessed in a real-life setting.

Patients, methods: Blood glucose control, metabolic status, concurrent disorders and diabetic comorbidities were documented in 2313 type 2 diabetic patients treated with metformin alone by office-based general practitioners and internists. In 679 patients (with HbA_{1c} > 7% and body mass index > 26 kg/m²), sitagliptin as an add-on therapy to metformin was initiated. These patients were followed for 6 months (mean time).

Results: 82.8% of the patients included in the initial assessment (= entire cohort, n = 2313) had not achieved the blood glucose targets recommended by the Austrian Diabetes Association (HbA_{1c} ≤ 6.5%). In patients with baseline HbA_{1c} > 7% (mean: 8.3%) and body mass index > 26 kg/m², additional administration of sitagliptin 100 mg/day resulted in an HbA_{1c} reduction of 1.13 ± 0.04% (mean ± standard error of the mean, p < 0.0001) within 6 months. The proportion of patients achieving an HbA_{1c} < 7 or ≤ 6.5% was 44.9% and 19.1%, respectively. Fasting and postprandial blood glucose levels were reduced by 36.3 ± 1.6 mg/dl and

60.0 ± 3.2 mg/dl, respectively (both p < 0.0001). Body weight declined by 2.8 ± 0.2 kg (p < 0.0001). The majority of patients evaluated therapy with sitagliptin as “well tolerated”.

Conclusions: Patients with type 2 diabetes frequently do not receive add-on therapy required for achieving the target values of glycaemic control. Sitagliptin is an effective, well-tolerated option for insufficiently controlled type 2 diabetic patients on metformin monotherapy in line with current guidelines.

Key words: Type 2 diabetes, blood glucose, A1C, primary care, oral antidiabetic combination therapy.

Zusammenfassung. Zielsetzung: Ziel der nicht-interventionellen Studie war die Charakterisierung von Diabetespatienten unter Metformin-Monotherapie in Österreich. Bei Patienten, bei denen eine Therapieerweiterung mit Sitagliptin eingeleitet wurde, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Kombination unter Praxisbedingungen dokumentiert.

Patienten, Methode: Blutzuckereinstellung, metabolischer Status, Begleiterkrankungen und diabetische Komorbiditäten von 2313 Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformin-Monotherapie wurden bei niedergelassenen Ärzten für Allgemeinmedizin und Innere Medizin dokumentiert. 679 Patienten (mit HbA_{1c} > 7% und Body Mass Index > 26 kg/m²), bei denen eine Zusatztherapie mit Sitagliptin zu Metformin eingeleitet wurde, wurden durchschnittlich 6 Monate lang nachbeobachtet. **Ergebnisse:** 82,8% der in die initiale Erhebung inkludierten Patienten (= Gesamtkollektiv, n = 2313) hatten den von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft empfohlenen HbA_{1c}-Zielwert (≤ 6,5%) nicht erreicht. Bei Patienten mit einem HbA_{1c} Ausgangswert > 7% (durchschnittlich 8,3%) und einem Body Mass Index > 26 kg/m² führte die zusätzliche Gabe von 100 mg Sitagliptin täglich innerhalb von 6 Mona-

Korrespondenz: Ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich, E-mail: bernhard.ludvik@meduniwien.ac.at

ten zur HbA1c-Senkung um $1,13 \pm 0,04\%$ (Mittelwert \pm standard error of the mean, $p < 0,0001$). Damit erreichten 44,9 % der Patienten ein HbA1c von $< 7\%$ und 19,1 % der Patienten ein HbA1c von $\leq 6,5\%$. Der Nüchternblutzucker wurde um $36,3 \pm 1,6$ mg/dl ($p < 0,0001$), der postprandiale Blutzucker um $60,0 \pm 3,2$ mg/dl reduziert ($p < 0,0001$). Das Körpergewicht sank um $2,8 \pm 0,2$ kg ($p < 0,0001$). Die Therapie mit Sitagliptin wurde von einem überwiegenden Teil der Patienten als gut verträglich beurteilt. *Schlussfolgerungen:* Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten häufig nicht die Therapieerweiterung, die zum Erreichen der Zielwerte der glykämischen Kontrolle notwendig wäre. Sitagliptin ist eine effektive, gut verträgliche und leitlinienkonforme Option für Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter Metformin-Monotherapie insuffizient eingestellt sind.

Schlüsselwörter: Typ-2-Diabetes, Blutzucker, HbA1c, Primärversorgung, orale Antidiabetika, Kombinationstherapie.

Einleitung

Epidemiologische Studien zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes die etablierten Zielwerte der glykämischen Kontrolle nicht erreicht [1, 2]. Als wesentliche Ursachen gelten der progrediente Verlauf der Erkrankung, auf den häufig nicht rechtzeitig mit der erforderlichen Anpassung der antihyperglykämischen Medikation reagiert wird [3], mangelhafte Therapieadhärenz [4], aber auch Limitationen der zielwertorientierten Therapie durch unerwünschte Effekte wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme [5, 6].

In Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [7, 8] positionieren die Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft Metformin als initiale Pharmakotherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, sofern keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen diesen Wirkstoff vorliegt [9]. Für die weitere Intensivierung der antihyperglykämischen Therapie steht eine wachsende Anzahl oraler Antidiabetika zur Verfügung. Die zuletzt eingeführte Substanzklasse der DPP-4-Inhibitoren führt über die Stabilisierung der endogenen Inkretinspiegel zur glukoseabhängigen Steigerung der Insulinsekretion sowie Hemmung der Glucagonfreisetzung und verbessert dadurch die Regulation des Blutzuckerhaushaltes [10]. Als erster DPP-4-Hemmer ist Sitagliptin in Europa seit 2007 zur Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen und wird in Österreich seit November 2007 rückerstattet.

In kontrollierten klinischen Studien an mit Metformin vorbehandelten Typ-2-Diabetikern bewirkte Sitagliptin innerhalb von 24–52 Wochen eine zusätzliche HbA1c-Reduktion um durchschnittlich 0,7 Prozentpunkte [11, 12], direkt vergleichbar einer Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid [12]. Besondere Charakteristika der Therapie mit Sitagliptin sind nach den bisherigen Erfahrungen aus klinischen Studien ein sehr geringes Hypoglykämierisiko, Gewichtsneutralität und ein insgesamt günstiges Nebenwirkungsprofil [13].

Zur antihyperglykämischen Effizienz und Sicherheit von Sitagliptin in der ambulanten Routineversorgung liegt bis-

her eine nicht-interventionelle Untersuchung aus Deutschland vor [14]. Für diese Studie erhielten 10.286 Typ-2-Diabetiker mit einem HbA1c von durchschnittlich 8 % unter oraler Monotherapie (überwiegend Metformin) zusätzlich 100 mg Sitagliptin täglich. Innerhalb von 12–16 Wochen verbesserte sich das HbA1c der Patienten um durchschnittlich 0,9 Prozentpunkte; die Verträglichkeit entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Sitagliptin.

Vergleichbare österreichische Erfahrungen sind bislang nicht dokumentiert. Die vorliegende Untersuchung verfolgte daher zwei Ziele: (1) eine systematische Datenerhebung zur besseren Charakterisierung von Patienten mit Typ-2-Diabetes in Österreich, die unter Monotherapie mit Metformin stehen; (2) die Evaluation der antihyperglykämischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Akzeptanz von Sitagliptin in Kombination mit Metformin unter Praxisbedingungen.

Patienten und methoden

In Phase I der offenen, nicht-interventionellen Studie wählten 231 niedergelassene ÄrztInnen für Allgemeinmedizin oder Innere Medizin in Österreich nach eigenem Ermessen in Summe 2.313 Patienten mit Typ-2-Diabetes aus, die unter einer Metformin-Monotherapie standen, und dokumentierten demographische und anamnestiche Parameter, Stoffwechseleinstellung, Begleiterkrankungen und diabetische Komorbiditäten sowie antidiabetische Medikation und Komedikation der Patienten (Tabelle 1).

Für die anschließende longitudinale Beobachtung nominierte jeder Untersucher bis zu 3 Studienteilnehmer, die gemäß Erstattungsregel des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger für eine Kombination von Metformin und Sitagliptin in Frage kamen (HbA1c $> 7\%$ trotz oraler antidiabetischer Vorbehandlung, Body Mass Index [BMI] > 26 kg/m²). Insgesamt erhielten 679 Patienten zusätzlich zu Metformin 100 mg Sitagliptin einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Im Rahmen der longitudinalen Beobachtung waren zwei Kontrolluntersuchungen nach ca. 3 und nach ca. 6 Monaten vorgesehen. Dabei wurden unter anderem Gewicht, Bauchumfang, HbA1c-Wert, Nüchternblutzucker sowie (optional) postprandialer Blutzucker (2 Stunden nach einer Mahlzeit) und Serumlipide (Gesamt-, LDL, HDL-Cholesterin, Triglyzeride) erhoben. Außerdem wurde die allgemeine Verträglichkeit der Medikation anhand einer Skala von 1 (= „gut“) bis 10 (= „schlecht“) beurteilt und eine allfällige Fortführung der Sitagliptintherapie vermerkt. Der erste Patient wurde im Oktober 2007 in die Studie aufgenommen, die letzte Abschlussuntersuchung erfolgte im Mai 2009.

Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver statistischer Standardverfahren ausgewertet und sind, sofern nicht anders vermerkt, als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die Differenzen (\pm Standardfehler; SEM) zwischen Einschluss- und Abschlussuntersuchung beziehen sich auf die Mittelwerte jener Patienten, für die Daten von beiden Untersuchungen vorliegen. Der Verlauf der wirksamkeitsrelevanten Variablen wurde explorativ mittels nonparametrischer Verfahren (Wilcoxon-Test, Friedman-Test, Symmetrietest) analysiert.

Wegen des nicht-interventionellen Charakters der Studie wurde keine formale Stichprobenkalkulation durchgeführt. Um die Repräsentativität der Kohorte zu gewährleisten, wurde eine maximale Stichprobengröße von 6.500 Patienten für die Querschnittsuntersuchung bzw. 2.000 Patienten für die Longitudinalbeobachtung festgelegt. Aufgrund von Verzögerungen bei der Patientenrekrutierung wurde mit der Datenauswertung begon-

Tabelle 1. Demographische Angaben, metabolischer Status, Morbidität und antidiabetische Medikation zu Studienbeginn (% oder Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Gesamt (n=2.313)	Für Metformin/Sitagliptin ausgewählte Kohorte (n=679)
Alter (Jahre)	64,0 \pm 10,8	63,0 \pm 10,3
Geschlecht (männlich; %)	49,4	52,3
Körpergewicht (kg)	87,3 \pm 15,6	90,5 \pm 14,9
Body Mass Index (kg/m ²)	30,5 \pm 4,7	31,5 \pm 4,5
Bauchumfang (cm)	105,3 \pm 13,0	108,4 \pm 12,0
Raucher (%)	12,2	12,7
Sportliche Betätigung (%)		
keine	50,4	54,8
<3 h/Woche	27,6	28,4
>3 h/Woche	8,9	6,2
Diabetesdauer (Jahre)	6,6 \pm 5,0	7,3 \pm 5,3
Diabetische Komorbiditäten (%)*		
Neuropathie	15,0	15,6
Retinopathie	8,1	7,6
Nephropathie	7,6	8,9
diabetischer Fuß	3,0	4,3
koronare Herzkrankheit	20,5	21,0
PAVK**	9,3	20,9
Begleiterkrankungen (%)*		
Herzinsuffizienz	8,9	6,2
Hypertonie	70,6	75,9
Dyslipidämie	53,6	60,2
Blutzucker		
nüchtern (mg/dl)	148,7 \pm 41,8	167,4 \pm 42,4
postprandial (mg/dl)	199,9 \pm 55,7	222,5 \pm 55,0
HbA1c	7,6 \pm 1,2	8,3 \pm 1,2
Metformin-Dosis (%)		
\leq 1500 mg/Tag	27,3	15,3
>1500 mg/Tag	68,7	81,4
Metformin-Therapie (%)		
\leq 4 Jahre	59,4	54,5
>4 Jahre	35,1	40,6

*Mehrfachnennung möglich.
**Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

nen, bevor die vordefinierte maximale Zielstichprobengröße erreicht war. Auf Basis der Ergebnisse dieser Analysen wird das verfügbare Datenset als repräsentativ erachtet.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Bestimmungen des österreichischen Arzneimittelgesetzes betreffend nicht-interventionelle Studien und den Grundsätzen des Datenschutzes durchgeführt.

Ergebnisse

Charakteristika der Metformin-Patienten

Die von den Studienärzten ausgewählten Diabetespatienten waren zwischen 24 und 96 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 64,0 \pm 10,8 Jahren, ein Viertel der Patienten war

älter als 71 Jahre. Frauen und Männer waren im untersuchten Kollektiv gleichmäßig vertreten. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug bei Studienbeginn 6,6 \pm 5,0 Jahre (Tabelle 1).

Nach Maßgabe des Bauchumfangs (bei Frauen > 88 cm, bei Männern > 102 cm) waren 68,0 % der Frauen bzw. 55,5 % der Männer zentral übergewichtig. 47,7 % der Teilnehmer waren adipös (BMI \geq 30 kg/m²). HbA1c, Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker sind in Tabelle 1 angegeben. Der zuletzt gemessene HbA1c-Wert lag bei der Hälfte der Patienten bei \geq 7,4 %, bei einem Viertel der Teilnehmer bei \geq 8,1 %. Eine Dyslipidämie wiesen ca. 50 %, eine Hypertonie ca. 70 % der Teilnehmer auf. Damit erfüllte das untersuchte Kollektiv überwiegend die Kriterien des metabolischen Syndroms gemäß NCEP-ATP-III [15]. 38,7 % der Studienteilnehmer hatten manifeste mikro- oder makrovaskuläre diabetische Komorbiditäten (Tabelle 1).

Für 50,4 % der Studienteilnehmer war körperliche Aktivität kein Therapiebestandteil, Sport in therapeutisch relevantem Ausmaß (>3 Stunden pro Woche) betrieben weniger als 10 %. Der Anteil der aktiven Raucher lag bei 12,2 % (Tabelle 1).

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung standen 35,1 % der Teilnehmer länger als 4 Jahre, weitere 23,6 % länger als 2 Jahre und 17,2 % länger als 1 Jahr unter Therapie mit Metformin. Die am häufigsten eingesetzte Metformin-Dosis betrug 2000 mg/Tag (bei 48,3 % der Patienten), gefolgt von 1000 mg/Tag (20,5 %), 1700 mg/Tag (13,3 %) und 1500 mg/Tag (6,8 %). 7,1 % der Teilnehmer erhielten mehr als 2000 mg Metformin täglich [keine Angabe: 4,0 %, (Tabelle 1)]. 42 Patienten (1,8 %) waren neben Metformin mit weiteren Antidiabetika (in den meisten Fällen ein Sulfonylharnstoff oder ein Glitazon) behandelt worden. Als häufigste Komedikation wurden Statine (bei 55,7 % der Patienten), Antihypertensiva (53,2 %) sowie Acetylsalicylsäure (42,2 %) dokumentiert.

Charakteristika der für die Sitagliptin-Add-on-Therapie ausgewählten Patienten

Von den 2313 Patienten, die in die Ersterhebung gingen, wurden 679 Personen (29,4 %) für die Verlaufsbeobachtung unter kombinierter Metformin-Sitagliptin-Therapie selektiert. Im Vergleich zum Gesamtstudienkollektiv hatten diese Patienten eine längere Diabetesdauer und eine schlechtere Blutzuckereinstellung (Tabelle 1). Außerdem wurden Patienten mit hohen Metformin-Dosen (\geq 2000 mg/Tag) bei der Selektion deutlich bevorzugt (71,8 % der Phase-II-Patienten versus 55,4 % im Gesamtkollektiv).

Tabelle 2. Gründe für die Beendigung der Therapie

	n	%
Wirksamkeit nicht ausreichend	17	2.5
Wirksamkeit nicht ausreichend, Nebenwirkung	1	0.1
Wirksamkeit nicht ausreichend + weitere Gründe	6	0.9
weitere Gründe*	15	2.2

*weitere Gründe: Compliance-Probleme (10), Umstellung auf Insulin (4), Patient verzogen (2), andere (5).

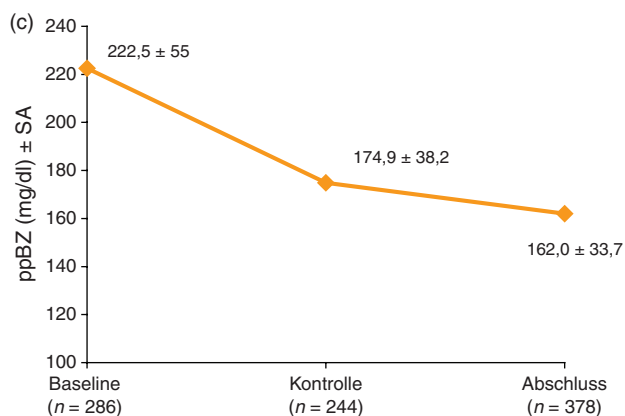
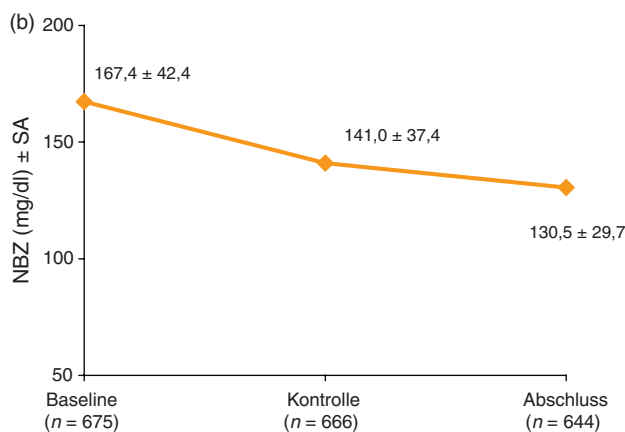
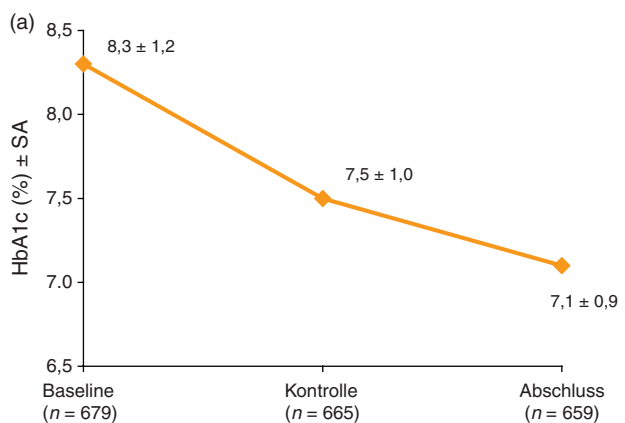
Insgesamt hätten 1274 Patienten (=55%) die Erstatungskriterien des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger (HbA1c > 7% trotz oraler antidiabetischer Vorbehandlung, Body Mass Index [BMI] > 26 kg/m²) erfüllt. Bei jenen Patienten, die nicht in die Longitudinalbeobachtung eingeschlossen wurden, erfolgte nach der Ersterhebung in vielen Fällen ebenfalls eine Anpassung der antidiabetischen Therapie. Bezogen auf

das Gesamtkollektiv wurde bei 28,9% der Patienten nach der Ersterhebung die Metformindosis gesteigert, insgesamt 40,5% erhielten zusätzlich Sitagliptin, 10,5% ein anderes orales Antidiabetikum. Bei 30% der Patienten wurde die antidiabetische Therapie unverändert fortgeführt.

Therapeutische Effekte der Sitagliptin-Add-on-Therapie

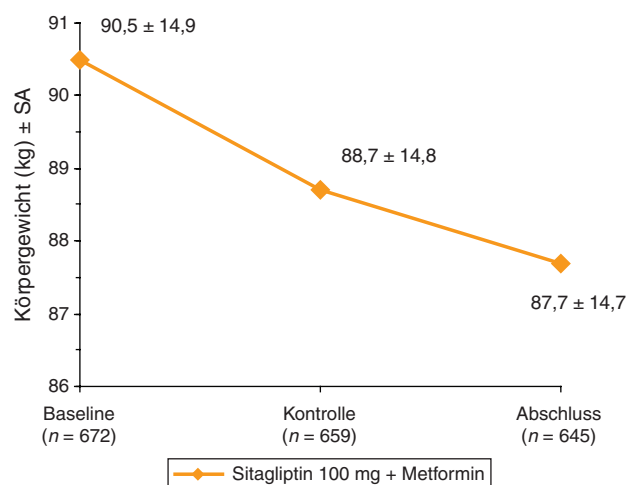
Die erste Kontrolluntersuchung erfolgte nach durchschnittlich 92 ± 24 Tagen, die Abschlussuntersuchung nach durchschnittlich 187 ± 33 Tagen. In diesem Zeitraum führte die zusätzliche Einnahme von Sitagliptin zu einer deutlichen Verbesserung der glykämischen Kontrolle gegenüber der Ausgangsuntersuchung. Abbildung 1 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen aller zur Baseline-, zur Kontroll- und zur Abschlussuntersuchung durchgeführten Messungen der glykämischen Parameter. Die Differenz der Mittelwerte für jene Patienten, bei denen sowohl Einschluss- als auch Abschlussuntersuchungen durchgeführt wurden, beträgt für den Nüchternblutzucker 36,3 ± 1,6 mg/dl, für den postprandialen Blutzucker 60,0 ± 3,2 mg/dl und für den HbA1c-Wert 1,13 ± 0,04 Prozentpunkte ($p < 0,0001$ in allen Fällen). Der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7% betrug bei der abschließenden Kontrolluntersuchung 44,9%, der Anteil mit einem HbA1c ≤ 6,5% betrug 19,1% ($p < 0,0001$ versus Baseline in beiden Fällen).

Die zusätzliche Behandlung mit Sitagliptin im Rahmen der nicht-interventionellen Untersuchung ging mit einer markanten Gewichtsabnahme einher (Differenz des mittleren Körpergewichts zwischen Einschluss- und Abschlussuntersuchung: 2,8 ± 0,2 kg; $p < 0,0001$; für die Mittelwerte aller durchgeführten Gewichtsmessungen siehe Abb. 2). Der Bauchumfang verbesserte sich von 108,6 ± 12,0 cm auf 105,1 ± 11,6 cm ($p < 0,0001$). Daneben kam es zu einer signifikanten Abnahme von Gesamtcholesterin (-19,2 ± 2,0 mg/dl), LDL-Cholesterin (-13,0 ± 1,9 mg/dl) sowie Triglyzeriden (-34,0 ± 4,9 mg/dl; $p < 0,0001$ in allen Fällen).



SA = Standardabweichung

Abb. 1. Verlauf (Mittelwerte ± Standardabweichungen) von (a) HbA1c, (b) Nüchternblutzucker und (c) postprandialem Blutzucker unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin (Kontrolle nach ca. 3 Monaten, Abschluss nach ca. 6 Monaten). Abgebildet sind alle erhobenen Werte



SA = Standardabweichung

Abb. 2. Änderung des Körpergewichts bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin. Abgebildet sind alle erhobenen Werte (Mittelwerte ± Standardabweichungen)

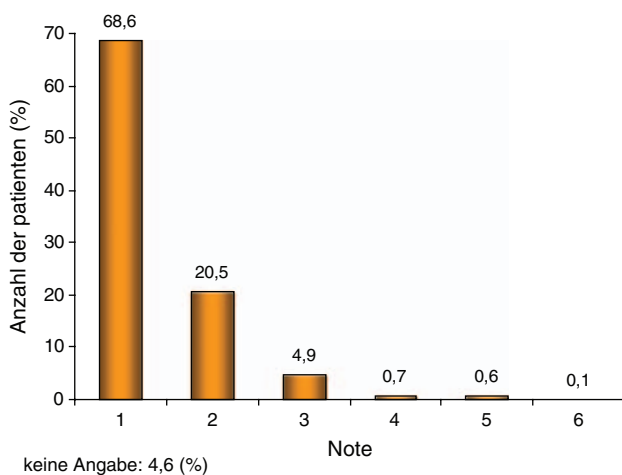


Abb. 3. Beurteilung der allgemeinen Verträglichkeit durch die Patienten auf einer 10-teiligen Bewertungsskala (1 [= gut] bis 10 [= schlecht])

Sicherheit und Verträglichkeit

Die allgemeine Verträglichkeit der Metformin-Sitagliptin-Kombinationstherapie im Verlauf von ca. 6 Monaten wurde überwiegend mit den Bestnoten 1 (68,6 %) und 2 (20,5 %) auf der 10-stufigen Skala beurteilt, die restlichen 6,3 % der abgegebenen Beurteilungen verteilen sich auf die Kategorien 3–6 (Abb. 3). In Übereinstimmung damit wurde die Behandlung in den meisten Fällen (bei 91,9 % der Patienten) nach Abschluss der Observationsstudie fortgeführt. Die berichteten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Sitagliptin und Metformin.

Diskussion

Metformin ist auf Grund der günstigen kardiovaskulären Wirkungen als First-line- und Standardtherapie des Typ-2-Diabetes etabliert [7–9, 16]. Entsprechend erhält die Mehrzahl der oral therapierten Patienten mit Typ-2-Diabetes in Österreich und anderen Ländern heute Metformin in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika. Obwohl bekannt ist, dass sich die Einhaltung der glykämischen Therapieziele häufig schwierig gestaltet [1–3], sind bislang wenig Informationen zur konkreten Umsetzung der Therapieempfehlungen in der Praxis verfügbar.

Mit der vorliegenden Querschnittserhebung bei 2313 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die von ÄrztInnen für Allgemeinmedizin und Innere Medizin in ganz Österreich rekrutiert wurden, wurde der Versuch einer näheren Charakterisierung des „typischen“ Metformin-Patienten in Österreich unternommen. Die Ergebnisse weisen auf verbreitete Defizite in der Versorgung hin: Nach einer durchschnittlichen Diabetesdauer von $6,6 \pm 5,0$ Jahren und einer überwiegend mehrjährigen Metformin-Monotherapie wurden bei der Hälfte der Teilnehmer HbA1c-Werte von 7,4 % oder höher gemessen. Ebenso lagen Nüchternblutzucker- und postprandiale Blutzuckerwerte zum Teil deutlich über den Zielvorgaben der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und anderer Fachgesellschaften [7–9].

Dabei weist die berichtete Prävalenz mikrovaskulärer Komplikationen auf eine in vielen Fällen schon langfristig schlechte Blutzuckereinstellung hin (Tabelle 1).

Die in kontrollierten Studien gemachte Beobachtung, dass die Einführung eines weiteren Antidiabetikums die Blutzuckerkontrolle von unter Monotherapie inadäquat eingestellten Patienten meistens in relevanter Weise verbessert, wurde in der vorliegenden Observationsstudie aus der Routineversorgung bestätigt: Bei den in die Follow-up Phase eingeschlossenen Patienten, die eine zusätzliche Therapie mit Sitagliptin bekamen, verbesserten sich die HbA1c-Werte innerhalb von ca. 6 Monaten signifikant um durchschnittlich $1,13 \pm 0,04$ Prozentpunkte. Dem Wirkprinzip der DPP-4-Inhibierung entsprechend bewirkte Sitagliptin sowohl eine effektive Absenkung der postprandialen Blutzuckerspiegel als auch des Nüchternblutzuckers (Abb. 1).

Das Ausmaß der mit oralen Antidiabetika erzielbaren HbA1c-Verbesserung korreliert im Allgemeinen mit dem Baseline-HbA1c und variiert im Fall von Sitagliptin (als Add-on zu Metformin) zwischen 0,3 und 1,7 Prozentpunkten (bei Ausgangswerten von $<7\%$ bzw. $\geq 9\%$) [12]. Die hier beobachtete HbA1c-Reduktion deckt sich mit dem Bericht von Nauck et al. [12], die unter Studienbedingungen im gleichen Zeitraum bei HbA1c-Ausgangswerten zwischen 8 und 9 % ebenfalls eine HbA1c-Reduktion um 1,13 Prozentpunkte beobachteten. In der von Kusterer et al. [14] präsentierten nicht-interventionellen Studie bei niedergelassenen Ärzten in Deutschland kam es durch zusätzliche Gabe von Sitagliptin zur oralen Monotherapie innerhalb von 9 Monaten zur HbA1c-Verbesserung um 0,9 Prozentpunkte (Baseline: $8,0 \pm 1,2\%$).

Ein bemerkenswertes Ergebnis der hier präsentierten Untersuchung ist die markante Reduktion des Körpergewichts um $2,8 \pm 0,2$ kg nach zusätzlicher Verabreichung von Sitagliptin zu Metformin. In der Literatur wird die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren meist als gewichtsneutral eingestuft [10], wenngleich in einzelnen Studien mit background Metformin (z.B. [12]) eine Gewichtsabnahme nach Zugabe von Sitagliptin zu einer bestehenden Metformin-Monotherapie beschrieben wurde. Positive Effekte auf die Therapieadhärenz und die Motivation zur Lebensstilmodifikation sind im Rahmen der vorliegenden Studie nicht dokumentiert, könnten aber zu der beobachteten Gewichtsreduktion beigetragen haben. Es ist jedoch auch ein Effekt durch die Inklusion in diese Beobachtungsstudie nicht auszuschließen.

Prinzipiell sind die Ergebnisse aus nicht-interventionellen Studien im Vergleich zu randomisierten klinischen Studien mit Vorsicht zu interpretieren, da die untersuchten Substanzen nicht gegen eine Vergleichssubstanz untersucht werden. Somit ist eine Verbesserung der Stoffwechsellage und anderer Parameter durch die verstärkte Betreuung nach Inklusion in die Untersuchung nicht auszuschließen. Es ist jedoch nicht Aufgabe dieser Untersuchungsmethode, die Wirksamkeit zu testen, sondern vor allem die Umsetzbarkeit der in kontrollierten Studien gezeigten Effekte im klinischen Alltag zu evaluieren, was in der vorliegenden Untersuchung gelang.

Zusammenfassend weist die repräsentative, bei ÄrztInnen für Allgemeinmedizin und Innere Medizin durchgeführte Querschnittsuntersuchung darauf hin, dass bei vielen Patienten mit Typ-2-Diabetes in Österreich auf die Progredienz der Erkrankung nicht leitliniengerecht reagiert wird und dass in der Folge ein erheblicher Anteil dieser Patienten die etablierten Zielwerte der glykämischen Kontrolle nicht erreicht. Die Zugabe von Sitagliptin zur Monotherapie mit Metformin bei Patienten mit insuffizienter Stoffwechseleinstellung führt innerhalb weniger Monate zu einer signifikanten HbA1c-Verbesserung. Damit zeigt die Untersuchung, dass die in kontrollierten klinischen Studien beobachteten Effekte von Sitagliptin (effektive Blutzuckersenkung ohne vermehrte Hypoglykämien oder Gewichtszunahme, sehr gute Verträglichkeit und Akzeptanz der Therapie) unter den für die Primärversorgung in Österreich typischen Bedingungen reproduziert werden können und dass Sitagliptin eine sinnvolle Erweiterung der Metformin-Monotherapie bei insuffizient eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes darstellt.

Interessenkonflikt

ALPHA-BETA (Austrian Cross-Sectional and Prospective Hyperglycemia Assessment: Beobachtung des Typ-2-Diabetikers unter Anwendung von Metformin und Januvia®) ist eine von Merck Sharp & Dohme Österreich initiierte, prospektive nicht-interventionelle Untersuchung gemäß § 2a (3) des Österreichischen Arzneimittelgesetzes. Die Anwendung von Januvia® erfolgte auf der Grundlage von Fachinformation und Erstattungsregel des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger. Der Einschluss von Patienten sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen lagen im Rahmen der Vorgaben der Datenerhebung in der ausschließlichen Verantwortung der teilnehmenden Ärzte. Bernhard Ludvik erhielt vom Sponsor Honorare für Beratungs- und Vortragstätigkeiten.

Literatur

1. Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among US adults with diabetes, 1999–2002. *The National Health and Nutrition Examination Survey*. *Diabetes Care* 2006;29:531–7.
2. Liebl A, Mata M, Eschwège E; ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S23–8.
3. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535–40.
4. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008;14:71–5.
5. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl 1):25–32.
6. Bonora E. Antidiabetic medications in overweight/obese patients with type 2 diabetes: drawbacks of current drugs and potential advantages of incretin-based treatment on body weight. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;154:19–28.
7. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 2005. www.idf.org
8. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2009*. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl. 1):S13–61.
9. Clodi M, Fasching P, Hoppichler F, Kautzky-Willer A, Lechleitner M, Ludvik B, Prager R, Roden M, Schernthaner G, Toplak H, Wascher TC, Weitgasser R. Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(Suppl. 5):S13–7
10. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24–32.
11. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638–43.
12. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205.
13. Gallwitz B. Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:203–10.
14. Kusterer K, Rießmann HJ, Hens C. Treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with Sitagliptin – efficacy and safety in a real-life setting. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(Suppl. 1):52.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation* 2002;106:3143–421.
16. Bosi E. Metformin – the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl. 2):3–8.