

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Metformin/Vildagliptin bei Typ-2-Diabetikern in Schweizer Hausarztpraxen

Real-World-Erhebung STEP-UP

Im Management des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist Metformin nach wie vor die empfohlene Erstlinientherapie. Bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metforminmonotherapie bieten sich verschiedene Arten von Kombinationstherapien an, unter anderem mit Vertretern der mittlerweile etablierten DPP-4-Hemmer. Ziel der vorliegenden Real-World-Erhebung STEP-UP war es, die T2DM-Behandlung unter den Alltagsbedingungen von Hausarztpraxen in der Schweiz zu untersuchen und dabei die Effektivität und Verträglichkeit der Zweierkombination von Metformin mit Vildagliptin und der Dreierkombination mit einem zusätzlichen Sulfonylharnstoff zu beurteilen.

Patienten und Methode Studiendesign

Die nicht interventionelle, prospektive Beobachtungsstudie STEP-UP wurde zwischen März 2012 und Juli 2013 als Praxiserfahrungsbericht (PEB) durchgeführt. Insgesamt 204 Hausärzte aus der ganzen Schweiz, die Patienten mit T2DM behandelten, nahmen teil. Die Patientendaten wurden in zwei Visiten im Abstand von jeweils 16 bis 18 Wochen erhoben. In der ersten Visite wurde eine Anpassung der bisherigen Behandlung, die entweder aus Metformin allein oder dessen Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (SH) bestand, auf eine frei wählbare Kombination vorgenommen, deren Ergebnis in der zweiten Visite analysiert wurde.

Patienten

Zwar waren die Ärzte in der Wahl der Behandlung frei, in die Analyse und den PEB eingeschlossen wurden jedoch nur jene 553 Typ-2-Diabetiker, die vor Studien-

beginn mit Metformin allein oder mit einem SH behandelt worden waren und die bei der ersten Visite entweder Vildagliptin als Add-on zur bestehenden Therapie erhielten oder bei denen das SH-Präparat durch Vildagliptin ersetzt wurde. Neueinstellungen aller Art und Umstellungen von anderen Ausgangstherapien als Metformin allein oder mit SH wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Da Bioäquivalenz der Komponenten eine Voraussetzung für die Zulassung von Fixkombinationen ist, wurden Patienten, welche dieselben Substanzen erhielten, derselben Gruppe zugeordnet – unabhängig davon, ob die Substanzen frei kombiniert oder als Fixkombination eingenommen wurden.

Daten

Bei Visite 1 wurde für jeden Patienten Alter, Gewicht, Körpergrösse, Bauchumfang, Zeit seit Diagnose, Nüchternplasmaglukose, HbA_{1c}, Prävalenz von Risikofaktoren (Familienanamnese, Hypertonie, Dyslipidämie und

ALFRED GERBER, KONSTANTIN VOURTSIS UND WALTER KAISER

In klinischen Studien zeigten Kombinationen aus Metformin plus Dipeptidylpeptidase (DPP-4)-Inhibitoren eine klinisch relevante zusätzliche Senkung des HbA_{1c} bei guter Verträglichkeit (1–3). Der DPP-4-Hemmer Vildagliptin als Add-on zu Metformin führte in einer 6-monatigen plazebokontrollierten Studie bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung unter Metformin allein zu einer dosisabhängigen, zusätzlichen Senkung des HbA_{1c} um bis zu 1,1 Prozent (1). Für Hausärzte ergibt sich daraus die wichtige Frage, inwieweit sich Resultate aus klinischen Studien – mit ihren meist strengen Ein- und Ausschlusskriterien und dadurch stark selektioniertem Patientenpool – auf die tägliche Praxis übertragen lassen.

Tabelle:

Demografie und Ausgangswerte* bei Visite 1

	Met-Gruppe (n = 404)	Met-SH-Gruppe (n = 149)	p
Alter	61,4 Jahre	64,9 Jahre	< 0,001
Gewicht	86,6 kg	86,7 kg	0,957
Grösse	170,0 cm	169,0 cm	0,260
Bauchumfang	104,0 cm	106,9 cm	0,086
Zeit seit Diagnose des T2DM	4,6 Jahre	8,1 Jahre	< 0,001
Nüchtern-Plasmaglukose	9,25 mmol/l	9,37 mmol/l	0,634
HbA _{1c}	8,08%	8,12%	0,716
Risikofaktoren			
DM in der Familie	50,0%	55,7%	0,214
Hypertonie	69,1%	75,2%	0,154
Dyslipidämie	55,5%	62,4%	0,140
körperliche Inaktivität	60,9%	60,4%	0,497

*jeweils Mittelwerte; Met: Metformin, SH: Sulfonylharnstoff; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

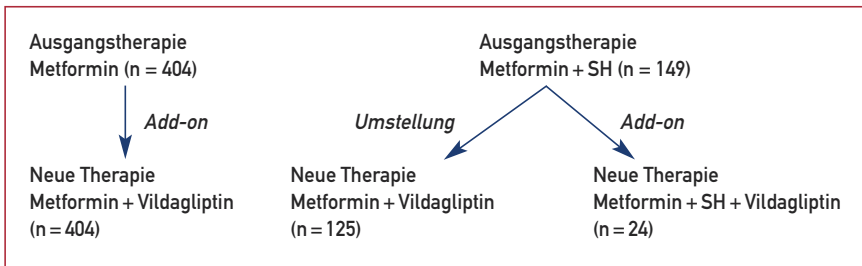


Abbildung 1: Schema der analysierten Therapieanpassungen

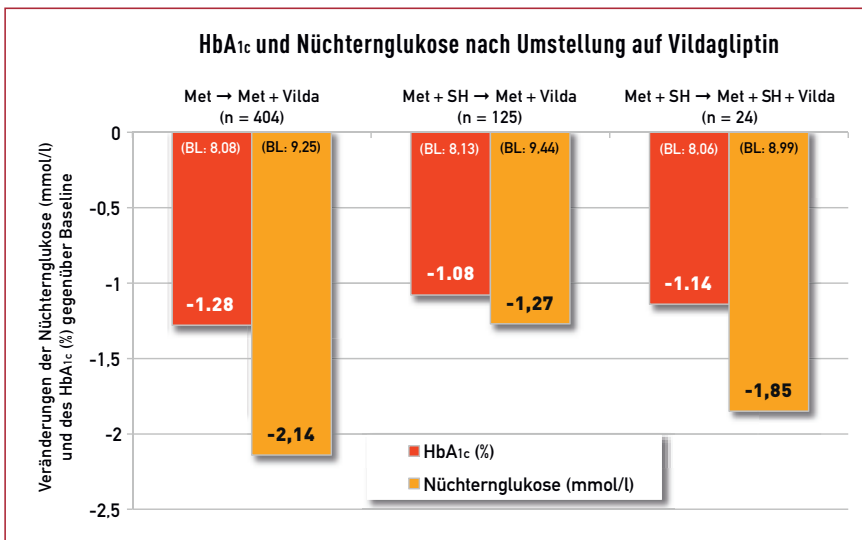


Abbildung 2: Veränderung des HbA_{1c}-Werts und der Nüchternblutglukose nach Add-on von Vildagliptin (Vilda) beziehungsweise nach Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Vildagliptin (Werte in Klammern sind Baseline [BL]-Werte; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001, Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoff)

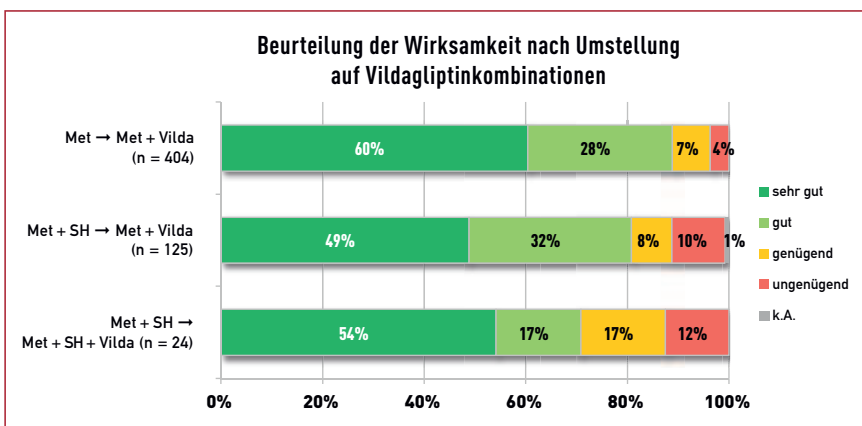


Abbildung 3: Beurteilung der Wirksamkeit der neuen Behandlungsform mit Vildagliptin (Vilda) durch die teilnehmenden Ärzte (Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoff; k.A.: keine Angaben)

körperliche Inaktivität), bisherige antidiabetische Medikation sowie die neu verordnete Therapie erfasst. Bei Visite 2 wurden von jedem Patienten die Nüchternblutglukose, HbA_{1c} sowie eine ärztliche Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der bei Visite 1 verordneten Therapie erhoben.

Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptivstatistisch in Excel 2010 (Microsoft Corporation). Kategoriale Variablen wurden mit dem χ^2 -Test verglichen, metrische Variablen mit dem T-Test für gepaarte oder ungepaarte Stichproben.

Resultate 1. Visite

Demografie und Baseline

Die Baselinedaten zu Gewicht, Grösse, Bauchumfang, Blutzucker und Prävalenz von Risikofaktoren der Patienten mit Metforminmonotherapie und jenen mit Metformin (Met)/SH-Kombinationstherapie waren vergleichbar. Die Patienten in der Met/SH-Gruppe waren jedoch älter und länger an T2DM erkrankt als diejenigen unter Metformin allein (siehe Tabelle).

Art der Therapieumstellung

beziehungsweise Zusatztherapie

Die häufigste Therapieanpassung war die Gabe von Vildagliptin als Zusatztherapie (siehe Abbildung 1). In der Met-Ausgangsgruppe wurden alle 404 analysierten Patienten auf Metformin plus Add-on-Vildagliptin in verschiedenen Varianten (Galvumet®, Metformin + Galvus® sowie Metformin + Galvumet®) umgestellt. Die Patienten in der Met/SH-Ausgangsgruppe wurden entweder auf eine Kombination von Metformin plus Vildagliptin (Varianten wie oben; n = 125) umgestellt oder erhielten Vildagliptin als Add-on zu ihrer Kombination aus Metformin plus SH, wiederum in verschiedenen Varianten (Galvumet® + SH, Galvumet® + SH + Metformin; n = 24).

Gründe für Therapieumstellung

beziehungsweise Zusatztherapie

Bei 94,8 Prozent der Patienten wurde die T2DM-Therapie im Rahmen der ersten Visite aufgrund ungenügender Wirksamkeit angepasst, bei 5,2 Prozent der Patienten wegen ungenügender Compliance (3,0% in der Met-Gruppe; 10,8% in der Met/SH-Gruppe).

Resultate 2. Visite

Wirksamkeit von Vildagliptin als Add-on zur bestehenden Therapie

Bei der Follow-up-Visite 16 bis 18 Wochen nach Anpassung der antidiabetischen Therapie hatte sich die Nüchternblutglukose nach einem Add-on von Vildagliptin zur Metforminmonotherapie im Mittel von 9,25 mmol/l auf 7,35 mmol/l ($\Delta = -1,90$ mmol/l; p < 0,001) und nach einem Add-on zu Metformin plus SH von 8,99 mmol/l auf 7,14 mmol/l ($\Delta = -1,85$ mmol/l; p < 0,001) verbessert. Die HbA_{1c}-Werte fielen von 8,08 Prozent auf 6,80 Prozent ($\Delta = -1,28$ %; p < 0,001) bei Add-on von Vildagliptin zur Metforminmonotherapie bzw. von 8,06 Prozent auf 6,92 Prozent ($\Delta = -1,14$ %; p < 0,001) bei Add-on zu Metformin plus SH.

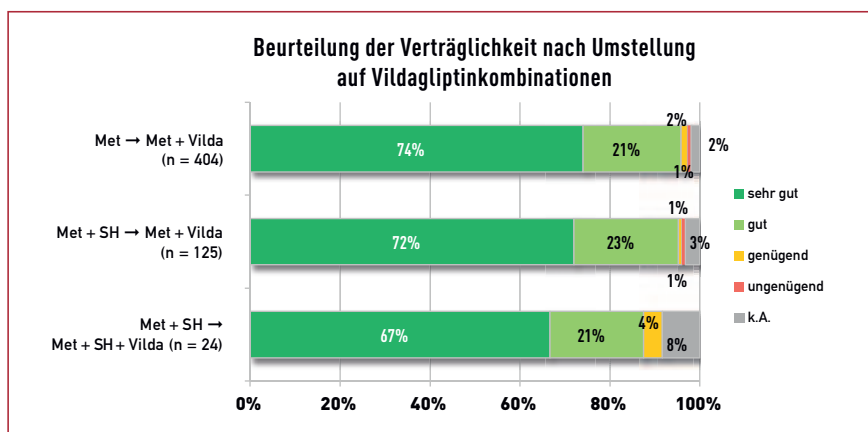


Abbildung 4: Beurteilung der Verträglichkeit der neuen Behandlungsform mit Vildagliptin (Vilda) durch die teilnehmenden Ärzte (Met: Metformin; SH: Sulfonylharnstoff; k.A.: keine Angaben)

Wirksamkeit von Vildagliptin

nach Umstellung von Sulfonylharnstoffen

Die Umstellung von Metformin plus SH auf Metformin plus Vildagliptin reduzierte bei Follow-up die Nüchtern glukose im Mittel von 9,44 mmol/l auf 8,17 mmol/l ($\Delta = -1,27$ mmol/l; $p < 0,006$) und den HbA_{1c}-Wert von 8,13 Prozent auf 7,05 Prozent ($\Delta = -1,08\%$; $p < 0,001$; siehe auch Abbildung 2).

Beurteilung von Vildagliptin

Die teilnehmenden Ärzte beurteilten subjektiv die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlungen mit Vildagliptin bei 57,5 Prozent der Patienten als sehr gut beziehungsweise bei 28,8 Prozent als gut. Bei 8,0 Prozent der Patienten wurde sie als genügend und bei 5,6 Prozent als ungenügend beurteilt (Abbildung 3).

Auch die Verträglichkeit der Kombinationstherapien mit Vildagliptin wurde subjektiv sehr positiv beurteilt (bei 73,3% sehr gut, bei 22,1% gut, bei 1,5% genügend und bei 0,7% ungenügend; Abbildung 4).

Weder hinsichtlich der Wirksamkeit noch der Verträglichkeit zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen relevante Unterschiede (Abbildung 3 und Abbildung 4).

Fortsetzung der gewählten Therapie

Nach Abschluss der zweiten Visite wurde bei mehr als 95 Prozent der Patienten die in Visite 1 gewählte Behandlung fortgesetzt.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der nicht interventionellen Real-World-Erhebung STEP-UP bestätigen in der täglichen Praxis und bei einer heterogenen Population die aus klinischen

Studien bekannte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vildagliptin (Galvus®/Galvumet®). Die hier bei Schweizer Hausarztpatienten beobachtete zusätzliche Senkung des HbA_{1c} um 1,28 Prozentpunkte durch Add-on von Vildagliptin im Vergleich zur Ausgangstherapie mit Metformin allein entspricht den Ergebnissen aus klinischen Studien (1). Auch die unlängst zugelassene Dreierkombination von Metformin/Vildagliptin mit SH zeigte in der Praxis gute Ergebnisse. ❖

Referenzen:

1. Bosi E et al.: Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 890–895.
2. Charbonnel B et al.: 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(12): 2638–2643.
3. DeFronzo RA et al.: The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1649–1655.

Alfred Gerber

Hausarztpraxis, Brittnau

Konstantin Vourtsis

Hausarztpraxis, Emmenbrücke

Walter Kaiser

Healthworld (Schweiz) AG, Steinhausen

Korrespondenz:

Dr. med. Walter Kaiser

c/o Healthworld (Schweiz) AG

Sennweidstrasse 46, 6312 Steinhausen

Tel. 041 748 76 00, Fax 041 748 76 11

E-Mail: walter.kaiser@healthworld.ch

Interessenkonflikte: Walter Kaiser: Beratungstätigkeit bei Novartis Pharma Schweiz AG; Alfred Gerber: keine; Konstantin Vourtsis: keine