

“This is a post-peer-review, pre-copyedit version of an article published in Wiener medizinische Wochenschrift. The final authenticated version is available online at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10354-017-0589-8>”.

Originalarbeit: Welche Patienten aus der Routinebetreuung verwenden das neue Insulin-Analogon Glargin U300 im Vergleich zu Patienten mit Glargin U100? Eine multizentrische Analyse von 14.123 Patienten mit Insulin Glargin aus den Diabetesregistern DPV und DIVE

Autoren: Barbara Bohn^{1,2}, Peter Bramlage³, Christian Wagner⁴, Matthias Kaltheuner⁵, Reinhard Welp⁶, Stefan Sziegoleit⁷, Artur Zimmermann⁸, Hans Martin Reuter⁹, Michael Hummel¹⁰, Jörg Gloyer¹¹, Reinhard W. Holl^{1,2}, Thomas Danne¹²

¹ Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Universität Ulm, Ulm

² Deutsches Diabetes Zentrum (DZD), München-Neuherberg

³ Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin, Mahlow

⁴ Forum Diabetologie, Surheim

⁵ Gemeinschaftspraxis Kaltheuner – v. Boxberg, Leverkusen

⁶ Knappschafts Krankenhaus, Ambulanz für Diabetologie und Ernährungsmedizin, Bottrop

⁷ Patienten Praxis Berlin Tempelhof, Berlin

⁸ Diabeteszentrum, Bad Aibling

⁹ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Jena

¹⁰ Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim & Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, München

¹¹ Diabeteszentrum Ludwigsburg, Ludwigsburg

¹² Kinder- und Jugendkrankenhaus „AUF DER BULT“, Hannover

Zusammenfassung

Hintergrund: Glargin U300 (Gla-300) ist eine Weiterentwicklung von Glargin U100 (Gla-100) und seit 2015 in Deutschland und Österreich erhältlich. Ziel war es zu untersuchen, wie sich auf Gla-300 ein-/umgestellte Patienten von zeitgleich auf Gla-100 eingestellte Patienten unterscheiden. Zusätzlich wurde überprüft, ob sich Gla-300 Patienten aus der Routinebetreuung von denen im klinischen Studienprogramm EDITION unterscheiden.

Methoden: Die Diabetesregister DPV und DIVE wurden ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten, die 2015 auf Gla-100 oder Gla-300 ein-/umgestellt wurden. Lineare Regressionsmodelle wurden für das Körpergewicht (KG), den BMI, den HbA_{1C}, die tägliche Gesamt- und Basalinsulindosis/kgKG erstellt und ein negativ binomiales Model für schwere Hypoglykämien. Es wurde für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer adjustiert.

Ergebnisse: 14.123 Patienten wurden identifiziert (Gla-100: 11.397; Gla-300: 2.726). Gla-300 Patienten mit T1D waren älter, Patienten mit T2D jünger als Gla-100 Patienten (beide $p < 0,0001$). Gla-300 Patienten wiesen eine längere Diabetesdauer auf (beide $p < 0,0001$). Patienten, die auf Gla-300 ein-/umgestellt wurden wiesen ein höheres KG, einen höheren BMI und einen niedrigeren Ausgangs-HbA_{1C} auf. Die Hypoglykämierate unterschied sich nicht. Die Gesamt- und Basalinsulindosis/kgKG waren bei Gla-300 höher.

DPV/DIVE Patienten waren älter, leichter und häufiger männlich als Patienten aus EDITION. T1D Patienten aus DPV/DIVE wiesen einen höheren HbA_{1C} auf.

Schlussfolgerung: Daten aus den Diabetesregistern DPV/DIVE weisen darauf hin, dass sich Merkmale zwischen Gla-300 und Gla-100 Patienten zu Beginn der Therapie unterscheiden. Diese Analyse liefert ergänzende Informationen zum EDITION Studienprogramm.

Schlüsselwörter: Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes, Glargin U300, Diabetesregister, Routineversorgung

Abstract

Background: Glargine U300 (Gla-300) is a further development of glargine U100 (Gla-100). Since 2015, Gla-300 has been available in Germany and Austria. We compared patients initiating therapy with Gla-300 with patients starting with Gla-100. Moreover, it was investigated whether patients from real-life diabetes care differ from patients participating in the EDITION clinical study program.

Methods: Data are based on the diabetes registries DPV and DIVE. Patients started/switched to Gla-100 or Gla-300 in 2015 were included. Linear regression was applied for bodyweight (BW), BMI, HbA_{1c}, daily total and basal insulin dose/kgBW and negative binomial regression for severe hypoglycemia. Data were adjusted for age, sex, and diabetes duration.

Results: 14,123 patients were identified (Gla-100: 11,397; Gla-300: 2,726). Gla-300 patients with T1D were older, T2D patients younger compared to subjects using Gla-100 (both $p < 0.0001$). In Gla-300 subjects, diabetes duration was longer (both $p < 0.0001$). Patients started/switched to Gla-300 had a higher BW, a higher BMI and a lower baseline HbA_{1c}. The rate of severe hypoglycemia was comparable. Total and basal insulin doses/kgBW were higher in patients with Gla-300.

DPV/DIVE subjects were older, had a lower BW, and were more frequently male compared to EDITION patients. HbA_{1c} was higher in T1D patients from DPV/DIVE.

Conclusion: Data from the diabetes registries DPV/DIVE indicate differences between Gla-300 and Gla-100 patients at the onset of insulin therapy. This analysis provides additional information to the EDITION clinical study program.

Keywords: Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes, Glargine U300, Diabetes Registries, Routine Care

Liste mit Abkürzungen

BMI	Body Mass Index
DIVE	Diabetes Versorgungs-Evaluation
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gla-100	Glargin U100
Gla-300	Glargin U300
T1D	Typ 1 Diabetes
T2D	Typ 2 Diabetes

Einleitung

Die Verwendung von kurz- und langwirksamen Insulin-Analoga in der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus hat seit deren Markteinführung im Jahr 1996 rasch zugenommen [1]. Nach Angaben des deutschen Arzneiverordnungs-Reports aus dem Jahr 2015 hat sich der Anteil von Insulin-Analoga seit 2005 mehr als verdoppelt und trägt inzwischen zu 65% zum Gesamtvolumen der Insulinverordnungen bei [1]. Das erste und bis heute am häufigsten verwendete langwirkende Insulin-Analogon ist Glargin U100 (Gla-100) [2]. Studien zeigen, dass es im Vergleich zur Verwendung von NPH Insulin Vorteile, wie zum Beispiel eine Reduktion von nächtlichen und tagsüber auftretenden Hypoglykämien, bringt [3–5]. Es wird jedoch angenommen, dass ein Basalinsulin mit einem noch flacheren und längeren Wirkprofil die Sicherheit und Verträglichkeit weiter verbessern kann. Das seit Sommer 2015 in Deutschland und Österreich verfügbare Glargin U300 (Gla-300) hat im Vergleich zu Gla-100 eine dreifach höhere Konzentration und bietet eine langsamere, länger anhaltende sowie gleichmäßiger über den Tag verteilte Insulinfreisetzung [6, 7].

Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 im Vergleich zu Gla-100 liefern Ergebnisse aus dem klinischen Studienprogramm EDITION, einer umfangreichen Reihe von Phase-III-Studien [8–11]. In EDITION 1-3 wurden für Patienten mit Typ 2 Diabetes (T2D) unter Verwendung von Gla-300 eine gleichwertige Senkung des HbA_{1c} wie unter Gla-100 festgestellt, jedoch eine Reduktion von nächtlichen und tagsüber auftretenden Hypoglykämien [8–11]. In EDITION 4 wurden Patienten mit Typ 1 Diabetes (T1D) betrachtet [11]. Auch in dieser Studienpopulation war die HbA_{1c}-Senkung unter beiden Basalinsulinen (Gla-100 oder Gla-300) vergleichbar. Patienten mit Gla-300 wiesen ebenfalls weniger Hypoglykämien auf und hatten zusätzlich eine geringere Gewichtszunahme als Patienten, die Gla-100 verwenden [11].

Ziel dieser Analyse war es zu untersuchen, welche Patienten mit der Markteinführung auf Gla-300 ein oder umgestellt wurden und wie sich diese von Patienten unterscheiden, welche Gla-100 verwenden. Weiterhin wurde untersucht, ob sich Patienten aus der

Routinebetreuung, die Gla-300 verwenden, von denen aus dem EDITION Studienprogramm in soziodemographischen und klinischen Eigenschaften unterscheiden.

Material & Methoden

Datenquelle und Studienpopulation

Die Daten stammen aus den beiden Diabetesregistern DPV (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) mit insgesamt 471.502 Patienten und DIVE (Diabetes Versorgungs-Evaluation) [12] mit insgesamt 117.929 Patienten [13].

DPV ist ein EDV- basiertes Dokumentationsprogramm zur Erfassung diabetesrelevanter Daten von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit allen Diabetestypen aus Deutschland, Österreich, Luxemburg und der Schweiz [12]. Halbjährlich werden von den beteiligten Zentren anonymisierte Daten nach Ulm übermittelt und dort zu einer kumulativen Datenbank aggregiert, um sie für klinische Forschung und Qualitätssicherung zu verwenden [14, 15]. Unglaubliche und inkonsistente Daten werden zur Korrektur an die Zentren zurückgeschickt. Die DPV Initiative wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm überprüft und genehmigt [12] und stimmt mit der Deklaration von Helsinki überein.

DIVE ist eine nationale Registerplattform, an der sich Schwerpunktpraxen und Klinikambulanzen aus ganz Deutschland beteiligen [13]. Zielsetzung ist eine vollständige Dokumentation aller Patientendaten mit Diabetes unabhängig von Krankheitsdauer und aktueller Therapie mit Hilfe der Diamax Software (axaris GmbH, Ulm) oder der DPV-Software (Universität Ulm). Die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover hat das Registerprotokoll begutachtet und genehmigt [13] und stimmt ebenfalls mit der Deklaration von Helsinki überein.

Patientendaten aus beiden Registern wurden gemeinsam ausgewertet. Patienten, die sowohl in DPV als auch in DIVE dokumentiert waren, wurden nur einmal berücksichtigt. In die vorliegende Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2015/16 eine

Insulintherapie mit Gla-100 oder Gla-300 begonnen hatten. Patienten, die im Laufe des Jahres von Gla-100 auf Gla-300 gewechselt haben, wurden der Gla-300-Gruppe zugeordnet.

Betrachtete Variablen

Soziodemographische (Alter, Geschlecht und Diabetesdauer) und klinische Charakteristika (Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), HbA_{1c}, schwere Hypoglykämien [mit und ohne Koma], Gesamtinsulindosis und Basalinsulindosis pro kg Körpergewicht pro Tag) wurden separat für Gla-100 und Gla-300 Patienten, jeweils getrennt nach T1D und T2D ausgewertet. Für Patienten mit T2D wurden der HbA_{1c} sowie die Ereignisrate von schweren Hypoglykämien zusätzlich getrennt nach vorangegangener Therapieform (oralen Antidiabetika (OAD) oder Insulintherapie) ausgewertet. Weiterhin wurde der Anteil der T2D Patienten mit basal unterstützter oraler Therapie (BOT) (ausschließlich Basalinsulin) oder einer Kombinationstherapie mit kurzwirksamen Insulinen, getrennt für Gla-100 und Gla-300 Patienten, betrachtet. Ergänzend wurde bei Patienten, die auf Gla-300 umgestellt wurden, die Insulindosisanpassung bei vorheriger Verwendung eines anderen Basalinsulins (Gla-100, detemir, degludec, NPH) analysiert.

Zusätzlich wurde untersucht, wie viele Patienten mit T2D aus DPV/DIVE anhand der Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an EDITION 1 (siehe Tabelle 1) ausgeschlossen worden wären. Eine klinisch relevante Lebererkrankung wurde definiert, wenn mindestens ein Leberenzym erhöht war (GOT>100/70U/l, GPT>100/70U/l oder γ GT>120/80U/l; (Männer/Frauen)). Eine klinisch relevante Nierenerkrankung wurde bei einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) <45ml/min angenommen. Weiterhin wurden Patienten mit einem dokumentierten Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall ausgeschlossen.

Für die Analyse der Variablen wurden alle dokumentierten Werte vier Wochen vor und vier Wochen nach Therapiebeginn bzw. Therapieumstellung auf Gla-100 oder Gla-300 berücksichtigt. Für die Analyse der Hypoglykämierate wurde das erste Jahr vor der Therapie mit Gla-100 oder Gla-300 betrachtet. Zur Überprüfung der Insulindosisanpassung wurde ebenfalls das erste Jahr vor Therapieumstellung auf Gla-300 verwendet.

Statistische Analyse

Deskriptive Charakteristika (Alter, Geschlecht, Diabetesdauer) und die Häufigkeit der Therapieform BOT (bei T2D) der Gla-100 und Gla-300 Patienten im Behandlungsjahr 2015/16 wurden verglichen. Deskriptive Statistiken wurden als Median (25. Perzentile (Q1); 75. Perzentile (Q3)) oder als Häufigkeit (%) angegeben. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde der Wilcoxon-Test für kontinuierliche Variablen und der Chi Quadrat (χ^2)-Test für binäre Variablen angewandt. Die p-Werte wurden nach der False Discovery Rate (FDR) Methode für multiple Vergleiche adjustiert.

Lineare Regressionsmodelle wurden für Körpergewicht (getrennt nach Geschlecht), BMI, HbA_{1c}, Gesamtinsulindosis sowie Basalinsulindosis pro kg Körpergewicht pro Tag erstellt. Ein negativ binomiales Regressionsmodell wurde für das Auftreten von schweren Hypoglykämien berechnet. Alle Regressionsmodelle wurden für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer adjustiert.

Daten zum Vergleich mit den Ergebnissen des klinischen Studienprogramms EDITION [8–11] wurden aufgrund der Vergleichbarkeit als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben.

Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Datenauswertung erfolgte mit der Software SAS 9.4. (Statistical Analysis Software, SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 14.123 Patienten aus 309 Diabeteszentren (DPV oder DIVE) für die Analyse berücksichtigt. Davon verwendeten 11.397 Patienten Gla-100 und 2.726 Patienten

Gla-300. In Tabelle 2 werden Unterschiede zwischen Patienten, die auf Gla-100 ein- oder umgestellt wurden im Vergleich zu Patienten, die auf Gla-300 ein- oder umgestellt wurden, getrennt nach Diabetestyp aufgezeigt.

Demografische und klinische Unterschiede zwischen Gla-300 und Gla-100 Patienten

Patienten mit T1D, die Gla-300 als Therapieoption gewählt haben, waren deutlich älter als Gla-100 Patienten ($p < 0,0001$). Bei T2D waren es hingegen die etwas jüngeren Patienten, die sich für eine Therapie mit Gla-300 entschieden ($p < 0,0001$). Sowohl Gla-300 Patienten mit T1D als auch mit T2D wiesen eine längere Diabetesdauer auf als Gla-100 Patienten (beide $p < 0,0001$). Die Therapieform BOT wurde bei Patienten mit T2D, die auf Gla-300 ein- oder umgestellt wurden, geringfügig seltener gewählt als bei Patienten mit Gla-100 ($p = 0,4677$).

Ergebnisse der Regressionsmodelle (adjustiert für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer) zeigten, dass Patienten mit einem höheren Körpergewicht, einem höheren BMI und einem niedrigeren HbA_{1c} bevorzugt auf Gla-300 ein- oder umgestellt wurden (alle $p < 0,05$ mit Ausnahme des HbA_{1c} bei T1D: $p = 0,3668$). Die Hypoglykämierate war hingegen vergleichbar (beide $p > 0,05$). Die Gesamt- und die Basalinsulindosis pro kg Körpergewicht pro Tag waren sowohl bei Patienten mit T1D als auch mit T2D unter Verwendung von Gla-300 höher als unter Gla-100 (alle $p < 0,01$).

Klinische Unterschiede zwischen Gla-300 und Gla-100 Patienten mit Typ 2 Diabetes, getrennt nach vorherigem Therapieregime

Zwischen Gla-100 und Gla-300 Patienten, die vor der Umstellung auf eine Insulintherapie OADs verwendet haben, war der HbA_{1c} vergleichbar (Gla-100: 8,21% vs. Gla-300: 8,17%; $p = 0,7615$). Bei Patienten, die bereits vor der Verwendung von Gla-100 oder Gla-300 mit Insulin behandelt wurden, wiesen Gla-100 Patienten einen geringfügig höheren HbA_{1c} (8,08%) auf als Gla-300 Patienten (7,86%; $p = 0,0032$).

Die Hypoglykämierate bei Umstellung auf Gla-300 war sowohl bei T2D Patienten mit vorheriger OAD-Therapie (0,005/PJ vs. 0,0182/PJ; $p = 0,1531$) als auch mit vorheriger

Insulintherapie (0,040/PJ vs. 0,061/PJ; $p=0,1316$) tendenziell geringer als bei Gla-100 Patienten. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Insulindosisanpassung für Gla-300 bei vorheriger Verwendung eines anderen Basalinsulins (Gla-100, Detemir, Degludec, NPH)

Bei Patienten mit T1D, deren Insulintherapie auf Gla-300 umgestellt wurde, wurde die tägliche Gesamtinsulindosis pro kg Körpergewicht unter vorheriger Verwendung von Degludec (Δ 0,036IU/kg) oder Gla-100 (Δ 0,051IU/kg) erhöht (beide $p_{\Delta}>0,05$). Bei vorheriger Insulintherapie mit Detemir (Δ -0,025IU/kg) oder NPH (Δ -0,056IU/kg) wurde die Gesamtinsulindosis gesenkt (beide $p_{\Delta}>0,05$).

Bei Patienten mit T2D wurde die Gesamtinsulindosis pro kg Körpergewicht sowohl bei vorheriger Therapie mit Degludec (Δ 0,053IU/kg), Detemir (Δ 0,037IU/kg), Gla-100 (Δ 0,005IU/kg) als auch mit NPH (Δ 0,057IU/kg) erhöht (alle $p_{\Delta}>0,05$).

Vergleich DPV/DIVE Patienten und Patienten aus EDITION 1-4

Am Beispiel der Ein- und Ausschlusskriterien von EDITION 1 (siehe Tabelle 1) wären 44,7% ($n=864$) der Patienten aus DPV/DIVE mit T2D, die auf Gla-300 ein- oder umgestellt wurden, von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Es wären beispielsweise 25,8% aufgrund eines $HbA_{1c} <7,0\%$ oder $>10,0\%$ und 12,9% aufgrund einer Nephropathie nicht berücksichtigt worden. Die Patienten, die ausgeschlossen worden wären (60,5% Männer) hatten ein mittleres Alter von 67,1 Jahren ($\pm 12,3$) und eine mittlere Diabetesdauer von 14,0 Jahren ($\pm 9,3$).

In Tabelle 3 werden Patienteneigenschaften zu Beginn der Therapie mit Gla-300 aus DPV/DIVE und der EDITION Serie 1-3 (T2D, gepoolte Daten) [16] und 4 (T1D) [11] gegenübergestellt. Patienten mit T2D aus DPV/DIVE waren älter als die Probanden aus der EDITION Serie 1-3. Dieser Unterschied zeigte sich ebenfalls für Patienten mit T1D - wenn auch weniger ausgeprägt. Weiterhin war der Anteil männlicher Patienten in DPV/DIVE höher als bei EDITION. Während Patienten mit T2D in DPV/DIVE etwas länger an Diabetes

erkrankt waren als Patienten aus EDITION 1-3, wiesen Patienten mit T1D in der Routineversorgung eine etwas kürzere Diabetesdauer auf als Patienten aus EDITION 4. Das Körpergewicht und der BMI bei DPV/DIVE Patienten waren etwas geringer als bei EDITION Patienten. Zudem zeigte sich bei Patienten mit T1D aus DPV/DIVE ein höherer HbA_{1c} als bei Patienten aus EDITION 4.

Diskussion

Diese Analyse weist darauf hin, dass sich sowohl soziodemographische als auch klinische Merkmale zwischen Gla-300 und Gla-100 Patienten zu Beginn der Therapie unterscheiden. Unsere Daten aus der Routineversorgung zeigen darüber hinaus Unterschiede zu Patienten aus dem EDITION Studienprogramm. Zu betonen ist, dass in dieser Analyse Patienteneigenschaften direkt bei Neueinstellung oder Umstellung auf das jeweilige Insulin-Analogon betrachtet und miteinander verglichen wurden und nicht, wie sich Gla-100 oder Gla-300 auf die metabolische Kontrolle oder den BMI auswirken.

Obwohl Gla-300 Patienten mit T2D im Median etwa fünf Jahre jünger waren als Gla-100 Patienten, wiesen diese eine um etwa drei Jahre längere Diabetesdauer auf. Auch Patienten mit T1D und Gla-300 hatten eine längere Diabetesdauer als Gla-100 Patienten. Mit zunehmender Diabetesdauer nehmen diabetesassoziierte Komplikationen, wie mikrovaskuläre Erkrankungen oder Hypoglykämien zu [17]. Eines der Hauptargumente für die Verwendung des neuen Gla-300 ist die geringere Hypoglykämierate [8–11]. Vor diesem Hintergrund hätte man erwarten können, dass sich Patienten mit einem höheren Hypoglykämierisiko für eine Therapie mit Gla-300 entscheiden. DPV/DIVE Patienten mit T1D oder T2D hatten jedoch, bevor sie auf Gla-300 ein- oder umgestellt wurden, eine etwas niedrigere Hypoglykämierate als Patienten, die auf Gla-100 ein- oder umgestellt wurden. Auch bei T2D, getrennt nach vorherigem Therapieregime, gab es diese Tendenz. Alle Vergleiche waren jedoch statistisch nicht signifikant. Wie sich die Hypoglykämierate unter Anwendung der beiden Analoga unterscheidet, kann in der vorliegenden Analyse aufgrund der geringen Therapiedauer mit Gla-300 noch nicht überprüft werden.

Sowohl Patienten mit T1D als auch mit T2D, die neu auf Gla-300 ein- oder umgestellt wurden, hatten nach Adjustierung für soziodemographische Eigenschaften ein höheres Körpergewicht und einen höheren BMI als Patienten, die auf Gla-100 ein- oder umgestellt wurden. Eine mögliche Erklärung für den häufigeren Einsatz bei Patienten mit höherem BMI ist, dass in den EDITION Studien 2-4 unter Verwendung von Gla-300 eine geringere Gewichtszunahme dokumentiert wurde als unter Gla-100. Dieser positive Effekt wird möglicherweise genutzt, um einer weiteren Gewichtszunahme vorzubeugen [9–11]. Es ist noch unklar, weshalb die Gewichtszunahme unter Gla-300 geringer ist [9, 10].

Ergebnisse aus dem EDITION Studienprogramm wiesen darauf hin, dass sowohl bei Patienten mit T1D als auch bei T2D unter Verwendung von Gla-300 eine höhere Insulindosis pro kg Körpergewicht pro Tag benötigt wird als unter Anwendung von Gla-100 [8, 9, 11]. Unsere Daten von Patienten aus der Routinebetreuung bestätigen diesen Unterschied. Die Autoren der EDITION Studien vermuten bei Gla-300 eine leicht reduzierte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Gla-100, da aufgrund der geringeren Resorptionsgeschwindigkeit Gla-300 länger im Subkutan-Gewebe verbleibt und somit länger Gewebs-Peptidasen ausgesetzt ist [8–11].

Erwartungsgemäß wurde bei T1D Patienten eine Senkung der Insulindosis unter vorheriger Verwendung von Detemir und NPH sowie eine Erhöhung bei Degludec oder Gla-100 beobachtet [18, 19]. Bei Patienten mit T2D wurde die Insulindosis unabhängig vom vorherigen Insulin erhöht. Erklärt werden kann diese Dosiserhöhung dadurch, dass der T2D eine progredient fortschreitende Erkrankung ist, bei der eine kontinuierliche Therapieanpassung, hier im Sinne einer Insulindosiserhöhung, nötig sein kann.

Neben den soziodemographischen und klinischen Unterschieden zwischen Patienten mit Gla-100 oder Gla-300 wäre es wichtig, die Beweggründe des Arztes / des Patienten für oder gegen Gla-100 / Gla-300 in Erfahrung zu bringen. Weiterhin fehlen Informationen zur Lebensqualität der Patienten. Diese Daten können bisher jedoch leider nicht durch die Register DPV und DIVE abgebildet werden.

EDITION Studienteilnehmer versus real-world Patienten

Eine Einschränkung von klinischen Studien ist, dass es sich häufig um eine selektierte Studienpopulation handelt, die geistig und körperlich gesünder ist als Patienten aus dem Versorgungsalltag. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Population mit Diabetes kann somit limitiert sein [9, 20]. Aus Sicht der Versorgungsforschung ist es wichtig zu erfahren, ob Gla-300 tatsächlich nur bei Patienten eingesetzt wird, welche die EDITION-Einschlusskriterien erfüllen oder auch bei Patienten, die den Studienkriterien nicht entsprechen. Soweit es anhand der Publikation nachvollziehbar ist [8], wären 44,7% (n=864) unserer DPV/DIVE Studienpopulation mit T2D und Gla-300 nicht eingeschlossen worden. Problematisch ist jedoch die ungenaue Beschreibung der Ausschlusskriterien (beispielsweise keine Grenzwerte, ab wann eine klinisch relevante Leber- oder Nierenerkrankung vorliegt) [8]. Unsere Daten weisen darauf hin, dass sich in der Versorgungsrealität viele Patienten für eine Insulin-Therapie mit Gla-300 entscheiden, die in der Zulassungsstudie keine Berücksichtigung fanden. Beobachtungsdaten aus der Versorgungsroutine sollten daher Erfahrungen und Ergebnisse aus dem EDITION Studienprogramm ergänzen. Patienten aus den DPV/DIVE Registern waren im Vergleich zu Patienten aus dem EDITION Studienprogramm älter und der Männeranteil war höher [8–11]. In mehreren Studien wurden bereits geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung von Menschen mit Diabetes sowie geschlechtsspezifische Therapieeffekte auf das Körpergewicht und die metabolische Kontrolle beschrieben [21-23].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen diese Daten aus der Routinebetreuung, dass Gla-300 eine neue Therapieoption für erwachsene Patienten mit T1D oder mit T2D darstellt und liefern ergänzende Informationen zum klinischen Studienprogramm EDITION. Die Kombination der beiden großen Diabetesregister DPV und DIVE erlaubt die Analyse von Patienten, die kurz nach Markteinführung diese neue Therapieoption gewählt haben und bei denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 bisher nicht durch Studien belegt ist. Zukünftige

Analysen, wie sich Gla-300 im Langzeitverlauf auf klinische Charakteristika und die Lebensqualität auswirkt, sind wünschenswert.

Literaturverzeichnis

1. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2015.
2. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 2011;13 Suppl 1:S5-14. doi:10.1089/dia.2011.0068.
3. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-77, discussion 1539-40.
4. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, Malecki MT. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015;52:649–62. doi:10.1007/s00592-014-0698-4.
5. Fiesselmann A, Wiesner T, Fleischmann H, Bramlage P. Real-world therapeutic benefits of patients on insulin glargine versus NPH insulin. *Acta Diabetol* 2016:[Epub ahead of print]. doi:10.1007/s00592-016-0862-0.
6. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1849–60. doi:10.1517/14712598.2014.970633.
7. Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300 units/ml, a new formulation of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1107–14. doi:10.1111/dom.12531.
8. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755–62. doi:10.2337/dc14-0991.
9. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235–43. doi:10.2337/dc14-0990.
10. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386–94. doi:10.1111/dom.12438.
11. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Rojas M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1

- Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38:2217–25. doi:10.2337/dc15-0249.
12. Holl R, Stachow R, Otto KP, Thon A, Hecker W, Dapp A, et al. Trends in der Insulintherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes von 1995 bis 2005: Daten der DPV-Initiative. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006;252–60. doi:10.1055/s-2006-947207.
 13. Danne T, Kaltheuner M, Koch A, Ernst S, Rathmann W, Russmann HJ, Bramlage P. "Diabetes Versorgungs-Evaluation" (DIVE)--a national quality assurance initiative at physicians providing care for patients with diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:934–9. doi:10.1055/s-0033-1343144.
 14. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, Steigleder-Schweiger C, Karges W, Holl RW, Rosenbauer J. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015:[Epub ahead of print]. doi:10.1111/pedi.12348.
 15. Laimer M, Melmer A, Mader JK, Schutz-Fuhrmann I, Engels HR, Gotz G, et al. Variability of Basal Rate Profiles in Insulin Pump Therapy and Association with Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2016;11:e0150604. doi:10.1371/journal.pone.0150604.
 16. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, Yki-Jarvinen H. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:859–67. doi:10.1111/dom.12485.
 17. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014;174:251–8. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12956.
 18. Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-wiss database. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:395–404. doi:10.1002/dmrr.2500.
 19. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther*. 2014;5:435–46. doi:10.1007/s13300-014-0076-9.
 20. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;57:86–92. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01953.x.

21. Schütt M, Zimmermann A, Hood R, Hummel M, Seufert J, Siegel E, et al. Gender-specific Effects of Treatment with Lifestyle, Metformin or Sulfonylurea on Glycemic Control and Body Weight: A German Multicenter Analysis on 9 108 Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123:622–6. doi:10.1055/s-0035-1559608.
22. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, Kosowski M. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med* 2006;3:131–58.
23. Lyons MR, Peterson LR, McGill JB, Herrero P, Coggan AR, Saeed IM., et al. Impact of sex on the heart's metabolic and functional responses to diabetic therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1584-91. doi:10.1152/ajpheart.00420.2013.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Esther Bollow (med. Dok.) und Anke Schwandt (M. Sc. math. Biometrie) für die statistische Analyse. Weiterhin bedanken wir uns bei allen beteiligten DPV- und DIVE-Zentren.

Finanzierung

Das DPV-Register wurde unterstützt durch das Kompetenznetz Diabetes mellitus, gefördert vom Deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (FKZ 01G11106), das seit Januar 2015 in das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) integriert wurde. Weitere finanzielle Unterstützung erfolgte durch die European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD), die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), das internationale Diabetes-Netzwerk INNODIA (FKZ 115797), und dem Projekt DIRECT (Diabetes REsearch on patient stratification). Das DIVE-Register wird durch die nationale Diabetes-Agenda und durch Sanofi-Aventis unterstützt.

Interessenskonflikt

Barbara Bohn, Christian Wagner, Matthias Kaltheuner, Reinhard Welp, Stefan Sziegoleit, Artur Zimmermann, Hans Martin Reuter, Michael Hummel, Jörg Gloyer und Reinhard W. Holl berichten keinen Interessenkonflikt. Peter Bramlage und Thomas Danne beraten die Firma Sanofi in der Indikation Diabetes.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an EDITION 1 [8]

Einschlusskriterien

- Alter \geq 18 Jahre mit T2D
 - Verwendung von Basal- und Prandial-Insulin-Therapie, einschließlich gegenwärtiger Basalinsulin-Therapie mit \geq 42 Einheiten/Tag (entweder Gla-100 oder NPH), zusammen mit Prandial-Insulin (Lispro, Aspart oder Glulisin)
 - mit oder ohne Metformin für mindestens 1 Jahr
-

Ausschlusskriterien

- HbA_{1C} <7.0% oder >10%;
 - Verwendung von Mahlzeiteninsulin, Mischinsulinen oder Basalinsulinen mit Ausnahme von Glargin oder NPH
 - Verwendung von oralen Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin in den letzten drei Monaten
 - Verwendung von injizierten blutzuckersenkenden Wirkstoffen außer Insulin
 - Proliferative diabetische/andere Formen einer instabilen Retinopathie oder andere klinisch relevante kardiale, renale, hepatische oder weitere systemische Erkrankungen
-

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Gla-100 und Gla-300 Patienten zu Beginn der Therapie, getrennt nach Diabetestyp.

	Typ 1 Diabetes			Typ 2 Diabetes		
	Gla-300 Patienten (n=794)	Gla-100 Patienten (n=2.217)	p-Wert**	Gla-300 Patienten (n=1.932)	Gla-100 Patienten (n=9.180)	p-Wert**
Unadjustierte Daten						
Alter [Jahre]	48,4 (33,5; 62,1)	33,5 (18,2; 55,4)	<0,0001	66,3 (57,2; 74,9)	71,2 (70,0; 78,5)	<0,0001
Männer, %	60,8	60,4	0,9121	57,6	55,8	0,1763
Diabetesdauer [Jahre]	14,1 (6,1; 25,6)	9,3 (3,0; 18,0)	<0,0001	13,2 (7,5; 19,0)	10,7 (5,6; 17,0)	<0,0001
BOT, %				35,6	36,6	0,4677
Adjustierte Daten*						
Körpergewicht [kg]						
Frauen	70,6	66,3	0,0014	85,6	73,6	<0,0001
Männer	83,0	75,0	<0,0001	97,8	85,0	<0,0001
BMI [kg/m ²]	26,4	25,0	<0,0001	33,1	30,9	<0,0001
HbA _{1c} [%]	8,7	8,8	0,3668	8,3	8,5	0,0098
Hypoglykämierate***	0,1587	0,1726	0,6184	0,050	0,064	0,1120
Gesamtinsulindosis/ kg/Tag [IU]	0,76	0,69	0,0014	0,71	0,52	<0,0001
Basalinsulindosis/ kg/Tag [IU]	0,37	0,29	<0,0001	0,39	0,26	<0,0001

Unadjustierte Daten sind Mediane (Q1; Q3), Geschlecht und BOT in %; Adjustierung der p-Werte für multiples Testen mittels FDR

*Adjustiert für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer, angegeben als LS-Means

**p für Vergleich zwischen Gla 300- und Gla 100-Patienten

***Betrachtet wurde das erste Jahr vor Therapiebeginn mit Gla-100 oder Gla-300, angegeben als Ereignisse pro Patientenjahr

Tabelle 3: Demographischer Vergleich zwischen Patienten aus DPV/DIVE und des klinischen Studienprogramms EDITION zu Beginn der Therapie mit Gla-300

Typ 2 Diabetes	DPV/DIVE	EDITION 1-3¹⁶
n	1.932	1.247
Alter [Jahre]	65,6 ± 11,9	58,7 ± 9,3
Männer, %	57,6	52,7
Diabetesdauer [Jahre]	14,1 ± 9,1	12,7 ± 7,2
Körpergewicht [kg]*	93,1 ± 25,6	99,9 ± 22,8
BMI [kg/m ²]	33,5 ± 7,0	34,7 ± 6,9
HbA _{1c} [%]	8,4 ± 1,8	8,3 ± 0,92
Typ 1 Diabetes	DPV/DIVE	EDITION 4¹¹
n	794	274
Alter [Jahre]	48,1 ± 17,9	46,4 ± 13,9
Männer, %	60,8	54,4
Diabetesdauer [Jahre]	17,4 ± 14,5	20,5 ± 12,7
Körpergewicht [kg]*	77,7 ± 19,7	81,9 ± 20,4
BMI [kg/m ²]	26,8 ± 5,7	27,6 ± 5,5
HbA _{1c} [%]	8,6 ± 2,0	8,1 ± 0,8

*Geschlechtsverhältnis wurde durch Gewichtung berücksichtigt.