

Fortschritte bei den GLP-1-Rezeptoragonisten und Basalinsulinen

# Bedeutung der aktuellen Studien für die Diabetes-Therapie

An einem Satellitensymposium der Firma Novo Nordisk anlässlich des Quadrimed 2017 in Crans Montana wurde die Bedeutung von Daten aktueller Studien zur kardiovaskulären Risikoreduktion für das Diabetes-Management präsentiert.

Bei Diabetes mellitus Typ-2 handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die neben Hyperglykämie mit mikro- und makrovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (1), erläuterte **Dr. med. Marc Egli**. Diese erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse und der damit verbundenen Mortalität. So sind kardiovaskuläre Ereignisse die Todesursache bei 75–80% der Diabetes-Patienten (2,3).



Dr. Marc Egli

vaskulären Erkrankungen assoziiert ist (1), erläuterte **Dr. med. Marc Egli**. Diese erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse und der damit verbundenen Mortalität. So sind kardiovaskuläre Ereignisse die Todesursache bei 75–80% der Diabetes-Patienten (2,3).

## Reduzierung des kardiovaskulären Risikos

FDA und EMA haben die Auflagen für die Zulassung neuer Antidiabetika verschärft, deshalb muss neben der blutglukosesenkenden Wirkung auch die kardiovaskuläre Sicherheit eines Medikaments nachgewiesen werden. Zwischenzeitlich liegen Daten verschiedener kardiovaskulärer Endpunktstudien vor. Frühere Studien aus der Zeit vor 2008 unterscheiden sich sowohl in der Grösse der Studienpopulation, der Dauer der Studie, den Charakteristika der Studienpopulationen und dem Studienaufbau. Aber diese Studien zeigten (v.a. ACCORD-Studie), dass eine sehr aggressive Senkung auf einen für alle Diabetes-Patienten einheitlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert mit einer Steigerung der Mortalität einhergehen kann. Dies führte zu einem Umdenken in der

Diabetes-Therapie hin zu einer Individualisierung des Diabetes-Managements (4). Dies und die starke Zunahme an Therapieoptionen mit teilweise neuen Wirkstoffklassen machen den Therapieentscheid aber auch komplexer (5). Die ersten kardiovaskulären Endpunktstudien mit DPP-4-Hemmern zeigten neutrale Ergebnisse d.h. die kardiovaskuläre Nicht-Schädlichkeit der entsprechenden Antidiabetika. Mit der LEADER-Studie (Liraglutide, ein GLP-1 RA) (7) und der EMPA-REG OUTCOME-Studie (Empagliflozin, ein SGLT-2i) (6) konnten kardiovaskuläre Risikoreduktionen mit diesen Diabetes Therapien nachgewiesen werden.

## LEADER-Studie: kardiovaskuläre Risikoreduktion mit Liraglutide

In die LEADER-Studie wurden 9340 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie (Antidiabetika und kardiovaskuläre Medikation) und wurden 1:1 in einen Liraglutide (Victoza®)- bzw. einen Placebo-Arm randomisiert und zwischen 42 und 60 Monaten behandelt. Die Patienten der beiden Behandlungsarme zeigten vergleichbare Baseline-Charakteristika. Ausserdem wiesen die Studienteilnehmer kardiovaskuläre Risikofaktoren und Niereninsuffizienz sowie eine etablierte kardiovaskuläre Erkrankung auf. Bei allen Patienten wurde die Therapie auf das gleiche HbA<sub>1c</sub>-Ziel von ≤7.0% adaptiert, damit die kardiovaskulären Endpunkte verglichen werden konnten.

Das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt oder nicht-fataler Schlaganfall) war in der Liraglutide-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant um 13% reduziert, wobei alle drei Komponenten zur Risikoreduktion beigetragen haben (Abb.1). Liraglutide reduzierte signifikant die kardiovaskuläre Mortalitätsrate (HR 0.78; 95% CI; 0.66–0.93; p=0.007) (Abb. 1) und das Mortalitätsrisiko aller Ursachen (HR 0.85; 95% CI; 0.74–0.97; p=0.02). Der Therapievorteil von Liraglutide für den nicht-fatalen Myokardinfarkt (HR 0.88; 95% CI; 0.75–1.03; p=0.11) und den nicht-fatalen Schlaganfall (HR 0.89; 95% CI; 0.72–1.11; p=0.30) war nicht signifikant.

Durch die Reduktion der diabetischen Nephropathie senkte Liraglutide ebenfalls das mikrovasculäre Risiko (HR 0.78 (95% CI; 0.67–0.92); p=0.003).

Die Kontrolle der Blutglukose erfolgte schnell mit einer End-Therapiedifferenz des HbA<sub>1c</sub> zwischen beiden Behandlungsarmen nach 36 Therapiemonaten von -0.40% zugunsten von Liraglutide (95% CI; -0.45 – -0.34). Die Reduktion des Körpergewichts betrug nach 36 Behandlungsmonaten für den Liraglutide-Arm 2.3 kg (95% CI; -2.5; -2.0) gegenüber Placebo. Liraglutide wurde generell gut toleriert. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien war Liraglutide mit milden gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert. Ebenso mit einer Erhöhung der pankreatischen Enzyme und der Herzfrequenz, die ohne klinische Bedeutung waren. Allgemein traten im Liraglutide-Arm weniger schwere Hypoglykämien auf als im Placebo-Arm (HR 0.69; 95% CI, 0.51–0.93).

Eine Risikoreduktion von 13% für den primären Endpunkt bzw. 15% für das Sterberisiko aller Ursachen lassen sich folgendermassen übersetzen: Die NNT (number needed to treat) d.h. die Anzahl der Personen, die man über 3 Jahre behandeln muss, um ein Ereignis des primären Endpunkts zu verhindern, beträgt 66 bzw. 98 Patienten. Dies ist insofern bemerkenswert, da alle Studienteilnehmer ein optimales Diabetes-Managements erhalten hatten.

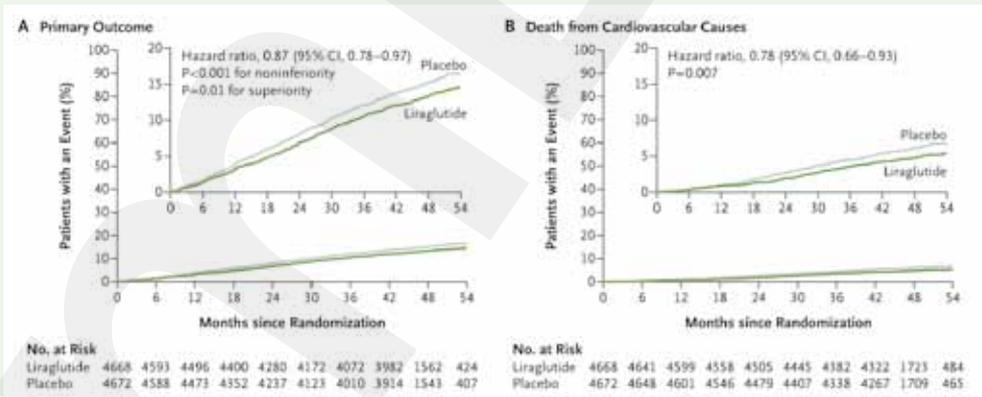


Abb. 1: LEADER-Studie  
 A: Verlaufskurve des primären Endpunkts; B: Verlaufskurve für kardiovaskuläre Mortalität

## Vermeiden von Hypoglykämien mit Insulin Degludec

Hypoglykämien sind bei Typ-2-Diabetikern unter Therapie ein oft unterschätztes klinisches Problem und können eine unmittelbare Gefahr darstellen. Daher sollten mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen therapierte Patienten regelmässig kontrolliert werden. Gefährlich können in diesem Zusammenhang auch eine verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung oder eine tiefere Hypoglykämieschwelle sein. Hypoglykämien können jederzeit auftreten, aber eine besondere Aufmerksamkeit ist bezüglich des nächtlichen Risikos geboten. Vorsicht ist auch bei Patienten mit sehr guten HbA<sub>1c</sub>-Werten geboten, da glykämische Labilität mit Hypoglykämie-Risiko vorliegen könnte. Generell weisen Patienten mit einer längeren Diabetesdauer ein höheres Risiko für Hypoglykämien auf als solche mit kürzlich diagnostiziertem Diabetes, wie eine englische Studie zeigen konnte (8).

Interessant ist ebenfalls eine amerikanische Studie, die die Ursachen für eine stationäre Notaufnahme von Patienten >65 Jahre untersuchte. Hierbei lagen bei den medikamentösen Ursachen für eine Hospitalisierung an erster Stelle Warfarin, gefolgt von Insulin, oralen Thrombozytenaggregationshemmern und oralen Antidiabetika. Bei letzteren war fast ausschliesslich Hypoglykämie die Ursache der Hospitalisierung (9).

### SWITCH 2-Studie: Reduktion von Hypoglykämien mit Insulin Degludec

Ziel der SWITCH 2-Studie (10) war es, das relative Hypoglykämie-Risiko von Insulin Degludec (Tresiba®) und Insulin Glargin zu vergleichen. Hierfür wurden 721 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien auf zwei Arme randomisiert (Insulin Degludec +/- orale Antidiabetika und Insulin Glargin +/- orale Antidiabetika) und über 32 Wochen therapiert (mit jeweils 16 Wochen Titrations- und Erhaltungstherapie) mit anschliessendem Crossover und weiteren 32 Wochen Therapie (mit jeweils 16 Wochen Titrations- und Erhaltungstherapie).

#### Literatur:

1. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clin Diabetes 2008;26(2):77-82
2. Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001;44 Suppl 2:S14-218
3. Sarwar N et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;373:2215-22
4. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79
5. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S64-S74

Type of event	Treatment period	Risk reduction (significance)	Patients needed to treat for 1 year with IDeg instead of IGlar U100 to avoid 1 hypoglycemic episode*
Overall symptomatic confirmed hypoglycaemia	Maintenance	30%, p<0.0001 (in favour of IDeg)	1
	Full treatment	23%, p<0.05 (in favour of IDeg)	2
Nocturnal symptomatic confirmed hypoglycaemia	Maintenance	42%, p<0.0001 (in favour of IDeg)	3
	Full treatment	25%, p<0.05 (in favour of IDeg)	5
Severe hypoglycaemia	Maintenance	46% (NS) (in favour of IDeg)	NS
	Full treatment	51%, p<0.05 (in favour of IDeg)	21

\* Calculated as  $NNT = N / (R_{comp} - RR * R_{comp})$ . Observed rates are obtained from the total treatment period. Comp, comparator; IMP, investigational product; N, number of events saved; NNT, number of patients needed to treat; PYE, patient-year of exposure;  $R_{comp}$ , observed rate per PYE in the comparator arm; RR, estimated rate ratio (IMP/Comp)

**Tab. 1: SWITCH 2-Studie: Hypoglykämierisiko infolge Therapie mit Degludec bzw. Glargin und Wirkung auf die klinische Praxis**

Primärer Endpunkt waren symptomatische und bewiesene Hypoglykämien während der Erhaltungsperiode, sekundäre Endpunkte waren nächtliche symptomatische und bewiesene Hypoglykämien und/oder schwere Hypoglykämien während der Erhaltungsperiode. Untersucht wurden ferner das Auftreten hypoglykämischer Episoden während der gesamten Behandlungszeit und Änderung der HbA<sub>1c</sub>-Werte während beider Behandlungsperioden.

Insulin Degludec zeigte sich in Bezug auf die HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle Insulin Glargin als nicht-unterlegen und beide Behandlungsarme wiesen für die gesamte Therapiedauer eine gute Blutglukose-Kontrolle mit HbA<sub>1c</sub>-Werten von ca. 7.0% auf. In der Risikoreduktion von hypoglykämischen Episoden hatte Insulin Degludec Insulin Glargin gegenüber einen Vorteil (Tab.1). Das Risiko, eine Hypoglykämie zu entwickeln, war für alle Endpunkte (d.h. alle symptomatischen und bewiesenen Hypoglykämien, nächtlichen symptomatischen und bewiesenen Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien) in der Insulin Degludec-Gruppe im Vergleich zur Insulin Glargin-Gruppe reduziert, teilweise in signifikanter Weise. Umgerechnet in den therapeutischen Vorteil bedeutet dies, dass mit Insulin Degludec therapierte Patienten pro Jahr eine schwere Hypoglykämie oder eine symptomatische oder eine bewiesene Hypoglykämie weniger entwickeln als Patienten, die mit Insulin Glargin behandelt werden (Tab. 1).

«Dieser Unterschied von Insulin Degludec macht sich in der Praxis bemerkbar und erklärt sich möglicherweise durch die stabile und konstante Wirksamkeit über einen Tag hinaus.» Insulin Degludec wurde gut toleriert und die Rate an unerwünschten Ereignissen war in beiden Armen vergleichbar.

Die Besonderheit von Insulin Degludec ist seine flache, konstante und über 42 Stunden anhaltende Wirkkurve, die eine flexible 1x tägliche Anwendung möglich macht. Das geringere Hypoglykämie-Risiko ermöglicht ebenfalls einen grösseren Spielraum bei der Dosis-Anpassung.

### Praktische Bedeutung der aktuellen Studien

Die Daten der präsentierten aktuellen Studien wurden in den überarbeiteten Therapieempfehlungen der SGED (11) berücksichtigt. Die im Herbst 2016 publizierten Leitlinien haben die Intention, diese Daten praxisnah bei der Einführung und Anpassung der Medikamentenkombinationen einzubringen. Die Richtlinien empfehlen bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, bevorzugt einen SGLT2-Inhibitor oder ein GLP-1-Analogen in Assoziation mit Metformin einzusetzen.

Kurz-Fachinformationen zu Victoza® siehe Anzeige auf der zweiten Umschlagseite und zu Tresiba® siehe Anzeige auf Seite 48.

## IMPRESSUM

**Berichterstattung und Redaktion:** Dr. Heidrun Ding

**Quelle:** Satellitensymposium der Firma Novo Nordisk Pharma AG «Typ-2-Diabetes: Fortschritte auf dem Gebiet der GLP-1-Analoga und des Basalinsulins» im Rahmen des Quadrimed 2017, Crans Montana 27.1.2017

Unterstützt von **Novo Nordisk Pharma AG, Küssnacht**

© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach