



EINLEITUNG

- Trotz eindeutiger Beweise für die Wirksamkeit von GLP-1-RA ist bei einigen Patienten keine dauerhafte Kontrolle des BZ-Spiegels möglich, so dass die Behandlung intensiviert werden muss^{1,2}
- Für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes (T2D), deren BZ-Einstellung trotz Intensivierung der Zweifach- oder Dreifachtherapie unzureichend ist, empfehlen die ADA/EASD, dass bei Bedarf zusätzlich SH oder Insulin verabreicht werden sollte.^{3,4}
- Klinische Studien haben gezeigt, dass die Kombination von Insulin und GLP-1-RA eine bessere BZ-Kontrolle und ein geringeres Risiko für Hypoglykämie und Gewichtszunahme mit sich bringt; allerdings fehlen derzeit Daten zu den Ergebnissen dieser Kombinationstherapien in der realen klinischen Praxis.

ZIELSETZUNG

Diese retrospektive Studie mit Daten US-amerikanischer elektronischer Patientenakten (IBM Explorys) hatte zum Ziel, die Auswirkungen der Zugabe des Basalanaloginsulins Gla-300 zur GLP-1-RA-Therapie als Therapie-Intensivierung bei Erwachsenen mit T2D zu bestimmen.⁵

METHODEN

- Retrospektive Analyse von Real-World-Daten der US-Datenbank IBM® Explorys zu 271 Patienten mit Typ-2-Diabetes ≥ 18 Jahre, deren Therapie mit GLP-1-RA durch Zugabe von Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) zwischen 01.03.2015 und 30.09.2019 intensiviert wurde; IBM Explorys enthält Längsschnittdaten von mehr als 4 Millionen Patienten mit T2D.
- Patientendaten für ≥ 12 Monate vor und ≥ 6 Monate nach Zugabe von Gla-300 mussten vorhanden sein.
- Gültiger HbA_{1c}-Wert von 3-15 %, der innerhalb von 6 Monaten vor und 3 bis 9 Monate nach der Zugabe von Gla-300 erfasst wurde

Wirksamkeitsendpunkte:

- Veränderung des HbA_{1c}-Wertes zwischen dem Ausgangswert und der Nachuntersuchung unter Verwendung des letzten Wertes im Zeitraum von 3 bis 9 Monaten nach Gla-300-Zugabe
- Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert (<7% oder <8%) in der Nachbeobachtungszeit erreicht haben
- Anteil der Patienten, bei denen eine Hypoglykämie auftrat (identifiziert durch einen ICD-9/10-Code oder eine Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl oder die Anzahl der Hypoglykämie-Ereignisse sechs Monate vor und nach dem Indexzeitpunkt der Gla-300-Initiierung (gepoolte Daten für tägliche und wöchentliche GLP-1-Rezeptoragonisten)
- Inzidenz- und Ereignisraten (pro Person pro Jahr [PPPY]) von ambulanten Arztbesuchen jeglicher Ursache zwischen Baseline und sechs Monaten Follow-Up nach der Gla-300-Initiierung
- Sensitivitätsanalysen bewerteten die HbA_{1c}-Senkung und Hypoglykämie bei Patienten, die wöchentlich (Exenatid, Dulaglutid oder Albiglutid) bzw. täglich (Exenatid und Liraglutid) mit GLP-1-RA behandelt wurden
- Die Variablen der Studie wurden deskriptiv analysiert, wobei der McNemar-Test zur Bewertung von Unterschieden bei kategorischen Variablen und gepaarten studentischen t-Tests für kontinuierliche Variablen verwendet wurden ($p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen)

ERGEBNISSE

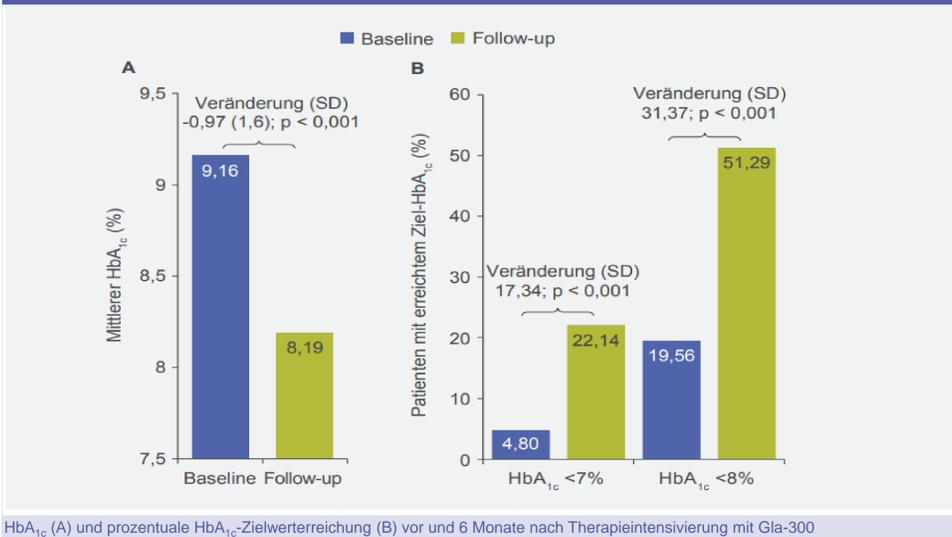
Baseline-Charakteristika

- Insgesamt erfüllten 271 Patienten (mittleres [SD] Alter: 57,9 [10,8] Jahre) die Einschlusskriterien (Tabelle 1).
- Der Ausgangs-BMI betrug $35,5 \pm 6,3$ kg/m² und das Baseline-HbA_{1c} lag bei $9,16 \pm 1,51$ %
- Die häufigsten Komorbiditäten in den 12 Monaten GLP-1-RA vor der Therapie-Intensivierung mit Gla-300 waren Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Adipositas
- 156 Patienten erhielten täglich GLP-1-RA und 115 wöchentlich GLP-1-RA vor der Intensivierung der Behandlung mit Gla-300
- In der 6-monatigen Prä-Index-Periode hatten 8,5% der Patienten ein hypoglykämisches Ereignis (Ereignisrate: 0,17 PPPY)

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika

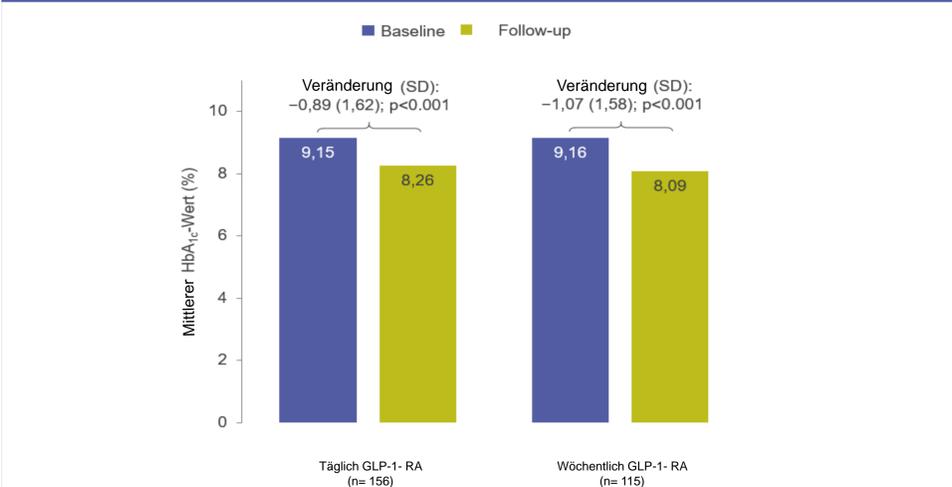
	Mittelwert \pm SD oder n (%)
Alter, Jahre	57,9 \pm 10,8
Männlich	138 (50,9)
Body-Mass-Index, kg/m ²	35,5 \pm 6,3
Baseline-HbA _{1c} , %	9,16 \pm 1,51
Patienten mit Hypoglykämie-Ereignissen	23 (8,5)
Hypoglykämie-Ereignisrate, pro Person und Jahr (SD)	0,17 (0,65)
Während des Beobachtungszeitraums eingenommene Medikamente	
Täglich GLP-1-RA	156 (57,6)
Wöchentlich GLP-1-RA	115 (42,4)
Jedes orale Antidiabetikum	250 (92,3)
Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Inhibitor	113 (41,7)
Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor	68 (25,1)
Gesamtzahl der oralen Antidiabetika	1,97 \pm 1,0
Komorbiditäten/Komplikationen (ICD-9/10) bei >10% der Patienten	
Bluthochdruck	226 (83,4)
Hyperlipidämie	230 (84,9)
Neuropathie	44 (16,2)
Adipositas	111 (41,0)
Depression	56 (20,7)
Elixhauser-Komorbiditätsindex	3,24 \pm 2,03
GLP-1-RA, Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonist; HbA _{1c} , glykiertes Hämoglobin	

Abbildung 1: Glykämische Kontrolle



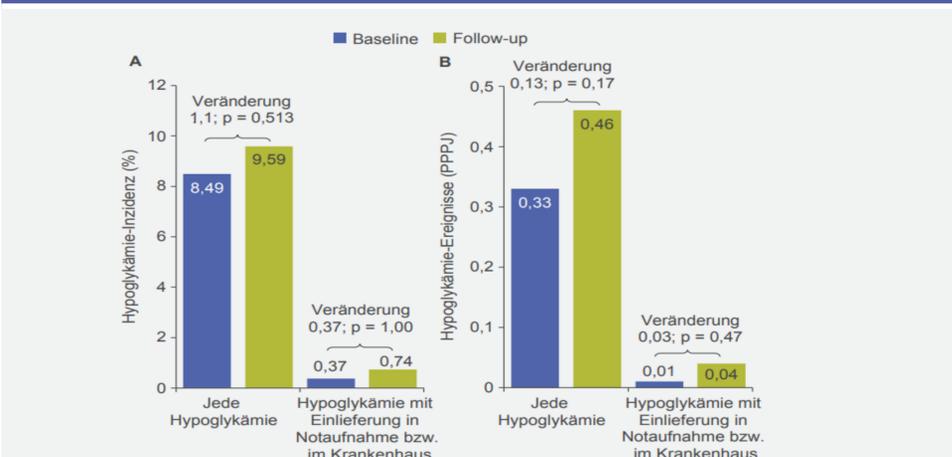
HbA_{1c} (A) und prozentuale HbA_{1c}-Zielwerterreicherung (B) vor und 6 Monate nach Therapieintensivierung mit Gla-300

Abbildung 2: HbA_{1c} nach Häufigkeit der GLP-1RA-Behandlung



Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis 6 Monate nach Therapieintensivierung mit Gla-300, stratifiziert nach der Häufigkeit der GLP-1-RA-Behandlung

Abbildung 3: Hypoglykämien



Inzidenz (A) und Ereignisrate (B) von Hypoglykämien 6 Monate vor und nach dem Indexzeitpunkt der Gla-300-Initiierung (gepoolte Daten für tägliche und wöchentliche GLP-1-Rezeptoragonisten)

ERGEBNISSE (fortgesetzt)

- HbA_{1c}:**
 - Insgesamt wurde der HbA_{1c}-Wert nach der Intensivierung mit Gla-300 deutlich gesenkt (-0,97 \pm 1,6%; $p < 0,0001$) (Abbildung 1A).
 - Signifikant mehr Patienten erreichten eine HbA_{1c}-Kontrolle (<7% bzw. <8%) während der Nachsorge nach der Gla-300-Gabe (Abbildung 1B).
 - Ein HbA_{1c} < 8% wiesen vor Intensivierung der Therapie 19,56% der Patienten auf, nach Hinzufügen von Gla-300 waren es mit 51,29% signifikant mehr ($p < 0,001$).
 - Die Zugabe von Gla-300 zu täglichem (n=156) oder wöchentlichem (n=115) GLP-1-RA führte zu einer ähnlichen, signifikanten Senkung des HbA_{1c} (täglich: -0,89 \pm 1,62; $p < 0,001$; wöchentlich: -1,07 \pm 1,58; $p < 0,001$) (Abbildung 2).
- Gewicht und Body-Mass-Index:**
 - Es wurden keine signifikanten Veränderungen des Gewichts (108,0 vs. 108,4 kg) oder des BMI (35,8 vs. 36,1 kg/m²) durch die zusätzliche Gabe von Gla-300 zu GLP-1-RA (Ausgangswert vs. Follow-Up-Wert) festgestellt.
 - Allerdings wurde ein Anstieg von 3,9% bei Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m² festgestellt (51,5% vs. 55,4%; $p = 0,046$).
- Hypoglykämien**
 - Nach dem Hinzufügen von Gla-300 wurden in der Gesamtpopulation keine signifikanten Veränderungen bei der Inzidenz oder Ereignisrate von Hypoglykämien beobachtet (Abbildung 3).
 - Bei Patienten mit der einmal täglichen GLP-1-RA-Gabe wurde ein signifikanter Anstieg der Hypoglykämie-Inzidenz von 3,9% bei Baseline auf 8,3% bei Follow-Up beobachtet ($p = 0,020$). Für die Hypoglykämie-Ereignisrate ergab sich bei diesen Patienten ebenfalls ein Anstieg von im Mittel 0,21 auf 0,44 Ereignisse pro Patientenjahr ($p = 0,017$).
 - Bei Patienten mit der einmal wöchentlichen GLP-1-RA-Gabe wurden dagegen hinsichtlich Hypoglykämien keine signifikanten Unterschiede beim Follow-Up beobachtet.
 - Eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von ambulanten Arztbesuchen jeglicher Ursache zwischen Baseline und sechs Monaten Follow-Up (98,9 % vs. 95,2%; $p = 0,008$) konnte festgestellt werden. Das Gleiche galt für die Inzidenz diabetesbedingter ambulanter Arztbesuche (93,7 % vs. 82,3%; $p < 0,0001$).
 - Ein ähnliches Muster fand sich bei den Ereignisraten der Arztbesuche: Bei ambulanten Konsultationen aus jeglichem Grund lag sie zu Studienbeginn bei 10,2 PPPY, nach sechs Monaten bei 9,0 PPPY ($p = 0,005$); für diabetesbezogene ambulante Arztbesuche ergaben sich Raten von 5,7 vs. 4,2 pro Patientenjahr ($p < 0,0001$).

SCHLUSSFOLGERUNG

Die US-Real-World-Daten der DELIVER-G-Studie zeigen nach Intensivierung einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten durch Gla-300 eine signifikant verbesserte glykämische Kontrolle ohne signifikanten Anstieg der Hypoglykämien.⁵ Diese Beobachtung unterstützt die Empfehlung der ADA/EASD-Konsenspapiers^{3,4}, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter GLP-1-Rezeptor-agonisten-Therapie bei unzureichender Blutzuckereinstellung ein Basalinsulin zur Intensivierung hinzuzufügen.

Abkürzungen

ADA: American Diabetes Association; BMI: Body Mass Index; BZ: Blutzucker; EASD: European Association for the Study of Diabetes; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide-1-Rezeptor-Agonist/en; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; ICD: International Classification of Diseases, Internationale Klassifikation von Erkrankungen; SD: Standardabweichung; SH: Sulfonylharnstoffe; PPPY: pro Patient pro Jahr; T2D: Typ-2-Diabetes

LITERATUR

1. Peng XV, et al. *Diabetes Ther.* 2020;11:2629-45; 2. Sirkirica MV, et al. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:403-12; 3. Buse JB, et al. *Diabetes Care.* 2020;43:487-93; 4. Davies MJ, et al. *Diabetes Care.* 2018;41:2669-701; 5. Bailey T et al. American Diabetes Association Scientific Sessions; 25. – 29. Juni 2021. 105-LB; <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=1>

OFFENLEGUNGEN

T. S. Bailey war in Beratungsgremien von Abbott Diabetes, LifeScan, Novo Nordisk, Sanofi und erhielt Forschungsunterstützung von Abbott, Abbott Diabetes, Biolog, Capillary Biomedical, Inc, Dexcom, Inc, Eli Lilly and Company, Kowa Research Institute, Inc, Lexicon Pharmaceuticals, Inc, Livongo, Medtronic, Medtronic Technologies, Novo Nordisk, REMD Biotherapeutics, Sanofi, Sanvita, Viacyte, Inc, vTV Therapeutics, Zealand Pharma A/S sowie Beraterhonorare von BD, Medtronic, Sanofi. Matthias Blüher erhielt Honorare für Vortrags- und/oder Beraterfähigkeit von Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi. J. Westerbacka und C. Nicholls sind Mitarbeiter von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi halten. J. Gill ist Mitarbeiter von Sanofi und kann Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi halten, zudem war er Mitglied der American Diabetes Association, M. Jones S: Keine. L. Shenoy: Keine.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den Studienteilnehmern, Studienmitarbeitern und Prüfern für ihre Teilnahme. Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Martin Bell PhD von Curo, Teil von Envision Pharma Group, geleistet und von Sanofi finanziert.