



EINLEITUNG

Durch die Einführung von Geräten zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM, FGM) und das erhöhte Bewusstsein für Glukosekontrolle und -variabilität steigt die Nachfrage nach effektiven Strategien zur Homöostase der Glukosekonzentration in einem engen physiologischen Bereich (70 – 180 mg/dl bzw. 3,9 – 10,0 mmol/l) [1]. Aktuelle Versorgungsdaten aus der täglichen Praxis zur Glukosekontrolle mit Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) bei Patienten mit T1D liegen nicht in ausreichender Form vor. In der COMET-T wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung anderer BI auf Gla-300 innerhalb einer Basal-Bolus-Therapie (BBT) im klinischen Alltag bei CGM-überwachten T1D-Erwachsenen an Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz ausgewertet.

ZIELSETZUNG:

Ziel der COMET-T Studie war die Erfassung der Glukosekontrolle nach einer Umstellung eines beliebigen Basalinsulins auf Gla-300 in Kombination mit einem Bolusinsulin in der täglichen Praxis bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 1, die ihre Blutzuckerwerte mittels CGM/FGM erfassen.

METHODEN

COMET-T war eine nichtinterventionelle, multizentrische, prospektive Studie, bei der die Entscheidung zur Therapie mit Gla-300 vorab und ohne Einflussnahme durch die Studie erfolgen musste. Zu Studienbeginn, nach 3 und 6 Monaten wurden retrospektiv die CGM/FGM-Daten der jeweils letzten 14 Tage dokumentiert (z.B. HbA_{1c}, NBZ, etc.). Zu Studienbeginn und nach 6 Monaten wurde mit dem DTSQ-Fragebogen die Behandlungszufriedenheit der PatientInnen abgefragt. Die Datenerhebung erfolgte über einen eCRF (webbasierter Erhebungsbogen) auf elektronischem Weg.

Einschlusskriterien:

- Diabetes mellitus Typ 1 mit 7,5 % ≤ HbA_{1c} ≤ 10,0 %
- Alter ≥ 18 Jahre
- Seit mind. 3 Monaten in Behandlung mit einem Basalinsulin (außer Gla-300) in Kombination mit einem beliebigen Bolusinsulin
- Keine geplante Änderung der Insulintherapie außer Dosisanpassungen während der Studiendauer
- PatientInnen-Einverständniserklärung

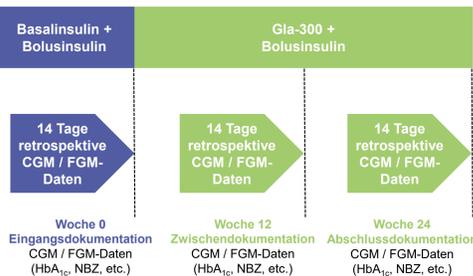
Ausschlusskriterien:

- Kontinuierliche Insulinsubstitution (Pumpe)
- Kontraindikationen gegen Gla-300

Technische Voraussetzungen:

- PatientInnen nutzen ihr zugelassenes, kalibriertes CGM- oder FGM-System seit mindestens 3 Monaten
- Keine Änderung des verwendeten CGM/FGM Herstellers während der Studiendauer; ein Wechsel zu einem Gerät des gleichen Herstellers (z. B. zur neuesten Gerätegeneration) ist jedoch möglich
- Verfügbarkeit von mind. 70 % Sensoraktivität der letzten 14 Tagen

Abbildung 1: Studiendesign



Primärer Endpunkt:

- Absolute Änderung der Gesamtzeit im Zielbereich 70 – 180 mg/dl (3,9 – 10,0 mmol/l) unter Gla-300 von Baseline, nach ca. 12 und ca. 24 Wochen

Sekundäre Endpunkte:

- Absolute Änderung der Gesamtzeit in % > 180 mg/dl (> 10,0 mmol/l), < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) und < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l)
- Änderung des Variationskoeffizienten (CV) und Standardabweichung der Glukosewerte
- Absolute Änderung des Nüchternblutzuckers (NBZ)
- Anteil der PatientInnen, die einen NBZ von ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/l) erreichen
- Absolute und relative Änderung der Gesamt-, Basal und Bolusinsulindosis (in Einheiten)
- Änderung des Körpergewichts (kg)
- Änderung des HbA_{1c} und Anteil der PatientInnen, die ihren individuellen HbA_{1c}-Zielwert erreichen

Sicherheitsendpunkte:

- Absolute Änderung der Anzahl der hypoglykämischen Ereignisse (24h und nächtlich)
- Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TBUE) und Wirkungen (TBUEW); Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Wirkungen (SUW); Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Behandlungsabbruch führten. Alle statistischen Analysen erfolgten deskriptiv und ohne Adjustierung aufgrund multiplen Testens.

Tabelle 1: Wesentliche Ausgangscharakteristika

Merkmal	Alter [Jahre]	Geschlecht [% weiblich]	BMI [kg/m ²]	Dauer des T1D [Jahre]	HbA _{1c} [%]	Letzte Basalinsulindosis [E]*
Sicherheits-Population (SAS; n = 131)	47,6 ± 16,2	37,4	27,3 ± 5,0	19,1 ± 14,9	8,1 ± 0,7	24,8 ± 13,4
Analyse-Population (FAS; n = 94)	48,6 ± 16,5	39,4	27,5 ± 5,4	18,2 ± 15,5	8,1 ± 0,7	25,2 ± 14,1

SAS: Safety Analysis Set (n = 131); FAS: Full Analysis Set (n = 94)
Daten sind als Mittelwert ± SD oder % angegeben. *vor Therapieumstellung auf Gla-300

Abbildung 2: Primärer und sekundäre Endpunkte

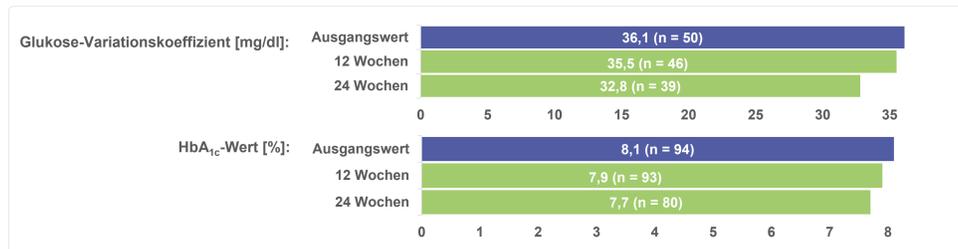
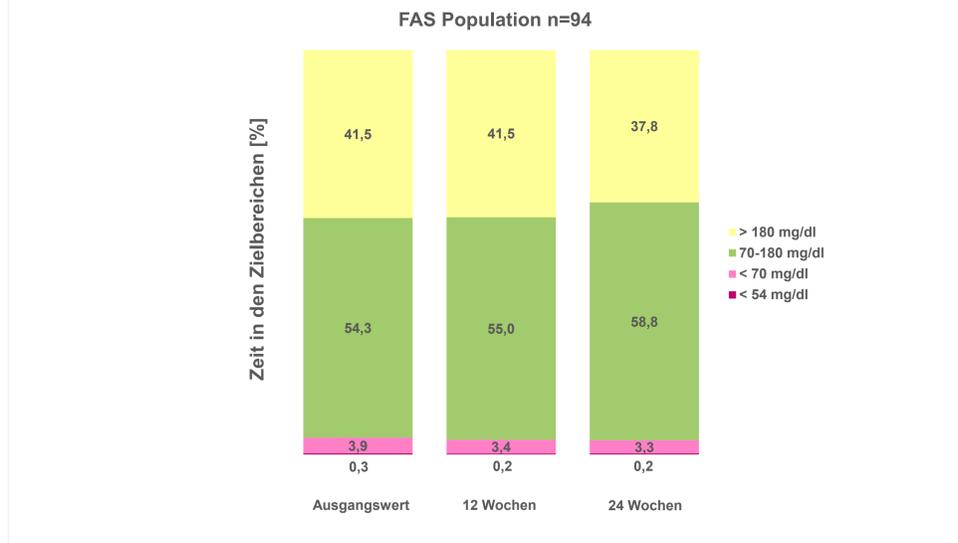


Abbildung 3: NBZ, Körpergewicht und tägl. Basal-Insulindosis

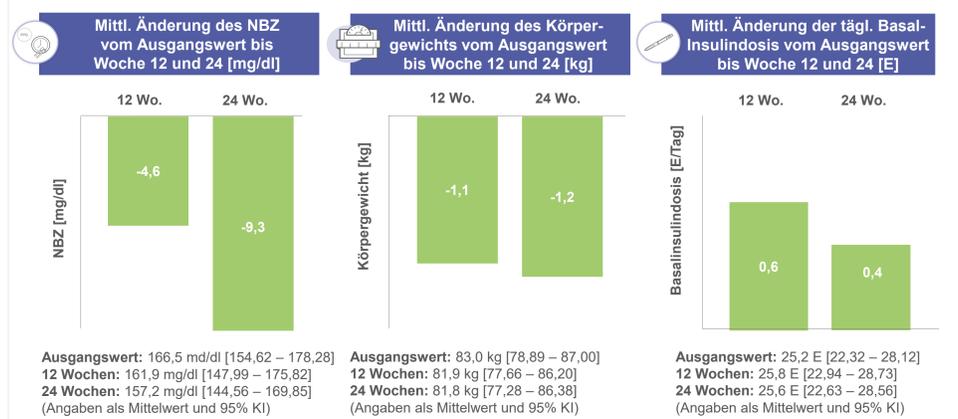


Abbildung 4: Anzahl an hypoglykämischen Ereignissen pro Patient

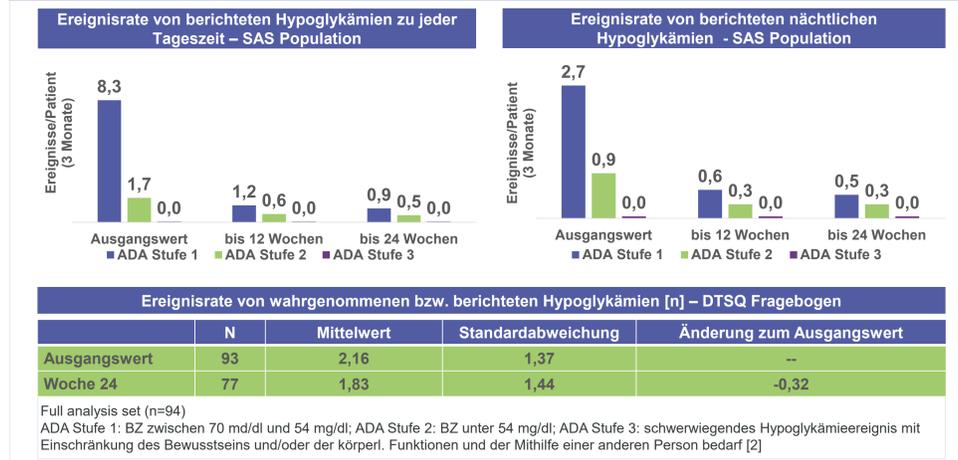


Tabelle 2: Nebenwirkungen im 24-Wochen-Beobachtungszeitraum

Anzahl von Patienten mit ...	n = 131	Beobachtete TBUE (n = 29)	n = 131
Jedes TBUE	29 (22,1%)	Hypoglykämie	26 (19,9%)
Jede TBUEW	2 (1,5%)	Vorhofflimmern, Therapie ohne Wirkung, Grippeähnliche Erkrankung, COVID-19, Hyperglykämie, Hautulzeration, Tod eines nahen Angehörigen, Trauerreaktion	(jeweils) 1 (0,8%)
Jede SUE	2 (1,5%)		
Jede SUW	0 (0,0%)		
Jedes TBUE, das zum Behandlungsabbruch führte	1 (0,8%)		

Alle 29 TBUE sind komplett und ohne Folgeschäden abgeklungen

ERGEBNISSE

Demographische Daten und Ausgangscharakteristika (Tabelle 1)

- Insgesamt wurden 135 Patienten gescreent
- Bei 131 Teilnehmern (97,0%) wurde die Therapie auf Gla-300 umgestellt (Safety analysis set; SAS).
- Bei 94 Teilnehmern wurden alle drei Visiten dokumentiert (Full analysis set; FAS).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Abbildung 2)

- Die TIR unterschied sich bei W12 und W24 nicht wesentlich vom Ausgangswert (+4,5%; p=0,078).

Sekundäre Haupt- und explorative Endpunkte

- Der HbA_{1c}-Wert konnte signifikant gesenkt (p=0,001) werden, der VK% verringerte sich ebenfalls nach 24 Wochen. (Abbildung 2).
- Die NBZ-Werte reduzierten sich bei nahezu unverändertem Körpergewicht und Basal-Insulindosis (Abbildung 3).

Hypoglykämien (Abbildung 4)

- Berichtete hypoglykämische Ereignisse waren mit Gla-300 nach 12 und 24 Wochen seltener als mit der Ausgangsbehandlung.
- Es traten keine schweren Hypoglykämien (ADA-Stufe 3) unter Gla-300 auf.

Sicherheitsergebnisse (Tabelle 2)

- Insgesamt wurden 29 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, von denen nur 2 kausal mit Gla-300 in Verbindung gebracht wurden.
- Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Gla-300 stimmt mit denen aus früheren Studien überein

DISKUSSION

- Die COMET-T Studie untersuchte nach unserer Kenntnis zum ersten Mal prospektiv und mithilfe der kontinuierlichen Glukosemessung die Auswirkungen einer Basalinsulin-Umstellung auf Gla-300 bei Menschen mit T1DM und unzureichender glykämischer Kontrolle in der täglichen Praxis.
- Es konnte unter Gla-300 eine moderate, jedoch konsistente Verbesserung der glykämischen Parameter nach 24 Wochen erreicht werden.
- Der HbA_{1c} wurde signifikant reduziert, mit einem Trend zu einer TIR-Erhöhung, einer VK%-Senkung ohne Änderung der Basalinsulin-, oder der Bolusinsulindosis
- Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² schienen von der Umstellung am meisten zu profitieren und erreichten eine signifikante Erhöhung der Zeit im Zielbereich (70 – 180 mg/dl) nach 24 Wochen (+8,4%; p=0,0057).
- Die Häufigkeit der berichteten hypoglykämischen Ereignissen (Stufe 1, < 70 mg/dl) ging nach der Umstellung auf Gla-300 deutlich zurück, die Zeit unterhalb des Zielbereichs veränderte sich jedoch kaum.
- Diese Ergebnisse können möglicherweise durch die verbesserten pharmakologischen Eigenschaften von Gla-300 erklärt werden.
- Die COMET-T Studie bestätigt die Ergebnisse früherer retrospektiver Untersuchungen aus der klinischen Praxis bei Patienten mit Typ-1 Diabetes [3-4].

SCHLUSSFOLGERUNG

In der COMET-T Praxisstudie konnte bei Menschen mit T1DM und unzureichender glykämischer Kontrolle durch die Umstellung des Basalinsulins auf Gla-300 eine Verbesserung der glykämischen Parameter (Zeit im Zielbereich, HbA_{1c}, NBZ) und eine Reduktion hypoglykämischer Episoden nach 24 Wochen beobachtet werden.

LITERATUR

- [1] Battelino T et al. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 2023; 11(1):42-57;
- [2] American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023; 46 (1):97-110
- [3] Congell I et al. *Diabetes therapy* 2021; 12(11): 2993-3009
- [4] Laviola L et al. *Diabetes therapy* 2021;12(2), 509-525

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BMI: Body-Mass-Index; BZ: Blutzucker; CGM: kontinuierliche Glukosemessung (continuous glucose measurement); eCRF: elektronisches Datenerfassungssystem; FAS: Full Analysis Set; FGM: Flash Glucose Measurement; Gla-300: Insulin glargine 300 E/ml (Toujeo); HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A1c; E: Einheit; KI: Konfidenzintervall; NBZ: Nüchtern-Blutzuckerspiegel; SAS: Safety Analysis Set; SUE/W: schwerwiegendes/ unerwünschte/s Ereignis / Wirkung; T1DM: Typ-1-Diabetes mellitus; TBUE/W: Therapie-bedingte/s unerwünschte/s Ereignis / Wirkung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

OFFENLEGUNGEN

SG: Vortrags-, Berater-, und Studientätigkeiten für Abbott, Ascencia, Novo Nordisk, Novartis, Sanofi, AstraZeneca, MSD, Berlin Chemie, Lilly, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Medical Tribune, Dexcom, Roche, Menarini, Santis, Eivamed
JMader: Forschungsgelder: A. Menarini Diagnostics, Novo Nordisk, Sanofi; Advisory Board: Abbott Diabetes Care, Becton-Dickinson/Embeca, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Pharmasens, Roche Diabetes Care, Sanofi, Viatris; Referentin: Abbott Diabetes Care, A. Menarini Diagnostics, Becton-Dickinson/Embeca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MedTrust, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi, Servier, Ipsomed; Gesellschafterin: decide Clinical Software GmbH
SB: Vortrags- und Beraterhonorare, Advisory board: Amgen, Sanofi, Novartis, Bayer, Daiichi-Sankyo, NovoNordisk; Reisekosten: NovoNordisk
DH, JMüller: Angestellte der Fa. Sanofi-Aventis
TD: Beratung, Vortragshonorare oder Forschungsunterstützung: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer, DexCom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, and Ipsomed; Teilhaber: DreaMed Ltd.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den StudienteilnehmerInnen, StudienmitarbeiterInnen und Prüfrätinnen und -ärzten für ihre Teilnahme. Diese Studie wurde von Sanofi-Aventis Deutschland unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Frank Schippers, Creative Clinical Research GmbH, Berlin geleistet und von Sanofi-Aventis finanziert.