

# BRIGHT-Studie: Subgruppen-Analyse nach Nierenfunktion

(Haluzik M, *et al. Diabetes Obes Metab.* 2020; online publiziert 28.04.2020; DOI: 10.1111/dom.14043)

## STUDIENDESIGN UND POPULATION

- Die BRIGHT-Studie war eine multizentrische, offene, 1:1-randomisierte, aktiv kontrollierte, 2-armige Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppendesign und einem Behandlungszeitraum von 24 Wochen
- Eingeschlossen wurden Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes (T2DM), die mit oralen Antidiabetika ± GLP-1-RA nicht ausreichend eingestellt waren und kein Insulin verwendet hatten. 929 Teilnehmer (Ø Alter: 61 Jahre, Ø BMI: 32 kg/m<sup>2</sup>, Ø bekannte Diabetesdauer: ca. 11 Jahre) wurden auf eine abendliche Gabe von Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) oder Insulin degludec 100 E/ml (IDeg-100) randomisiert
- Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von Baseline bis Woche 24, Sicherheitsendpunkte waren u. a. Inzidenz und auf das Jahr hochgerechnete Häufigkeit bestätigter Hypoglykämien (≤ 70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l] bzw. < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]) im gesamten 24-wöchigen Zeitraum sowie im Titrationszeitraum (Wochen 0–12) und im Erhaltungszeitraum (Wochen 13–24)
- Die Hauptergebnisse von BRIGHT sind vollpubliziert: Rosenstock J *et al. Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54
- Folgende Subgruppenanalysen waren im Studiendesign von BRIGHT vordefiniert: Alter, Geschlecht, Baseline-BMI, HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Screening, Diabetesdauer und Baseline-eGFR
  - ◇ Bezüglich Baseline-eGFR wurden drei Untergruppen nach Nierenfunktion analysiert:
    - eGFR ≥ 90 (normal),
    - eGFR 60–90 (mild) und
    - eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (moderat/stark)
  - ◇ Die Untergruppen unterschieden sich voneinander in Alter, Diabetesdauer, Baseline-HbA<sub>1c</sub>-Wert und Vorhandensein einer diabetischen Nephropathie; innerhalb der jeweiligen Untergruppe waren die Charakteristika zwischen den Studienarmen (Gla-300 vs. IDeg-100) jedoch ähnlich
  - ◇ In beiden Studienarmen hatten jeweils rund 50 % der Teilnehmer eine eGFR von ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, rund 40 % eine eGFR von 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und rund 10 % eine eGFR von < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

## ERGEBNISSE

- Patienten mit moderat/stark eingeschränkter Nierenfunktion hatten eine stärkere HbA<sub>1c</sub>-Senkung mit Gla-300 als mit IDeg-100 (**Abb. 1**):
  - ◇ Die Differenz der Änderung im mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Gla-300 gegenüber IDeg-100 betrug in der Untergruppe eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> -0,43 % (95 %-KI: -0,74-(-0,12))
  - ◇ Der HbA<sub>1c</sub>-Mittelwert sank in der Untergruppe nach 24 Wochen im Gla-300-Arm von 8,6 % auf 6,9 %, im IDeg-100-Arm von 8,3 % auf 7,3 %
- Die Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in den beiden anderen Untergruppen war vergleichbar

### BRIGT-Subgruppen nach Nierenfunktion: HbA<sub>1c</sub>-Reduktion

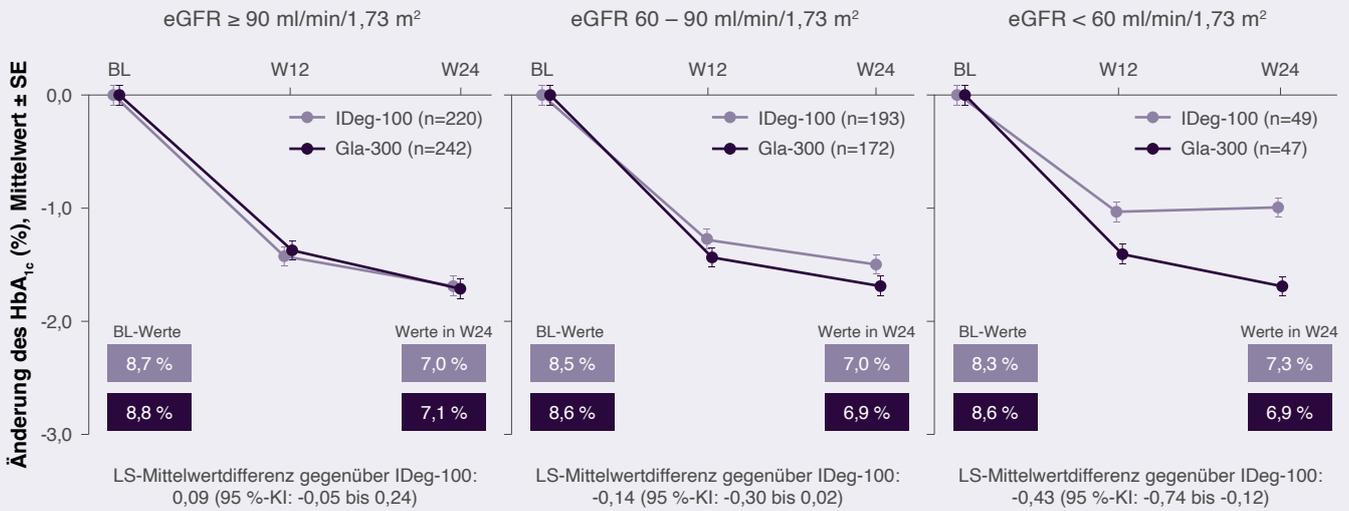


Abb. 1: HbA<sub>1c</sub>-Reduktion im Verlauf der Studie in den Subgruppen nach Nierenfunktion (LS-Mittelwert und 95 %-KI aus einem Mixed-Effect-Modell mit wiederholten Messungen)

- Die Senkung der Mittelwerte der täglichen Blutzuckerselbstmessungen (8-Punkte-Tagesprofil) zeigte in der Untergruppe eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ein ähnliches Muster wie bei der HbA<sub>1c</sub>-Reduktion
- Es gab in der Untergruppe eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> keinen Unterschied in der Hypoglykämie-Inzidenz oder -Rate (**Abb. 2**):
  - Für bestätigte (≤ 70 mg/dl bzw. 3,9 mmol/l) oder schwere Hypoglykämien lag die Odds Ratio (OR) der Inzidenzen bei 1,00, die Rate Ratio (RR) bei 0,93
  - Für bestätigte (< 54 mg/dl bzw. 3,0 mmol/l) oder schwere Hypoglykämien fanden sich eine OR von 0,90 und eine RR von 0,80

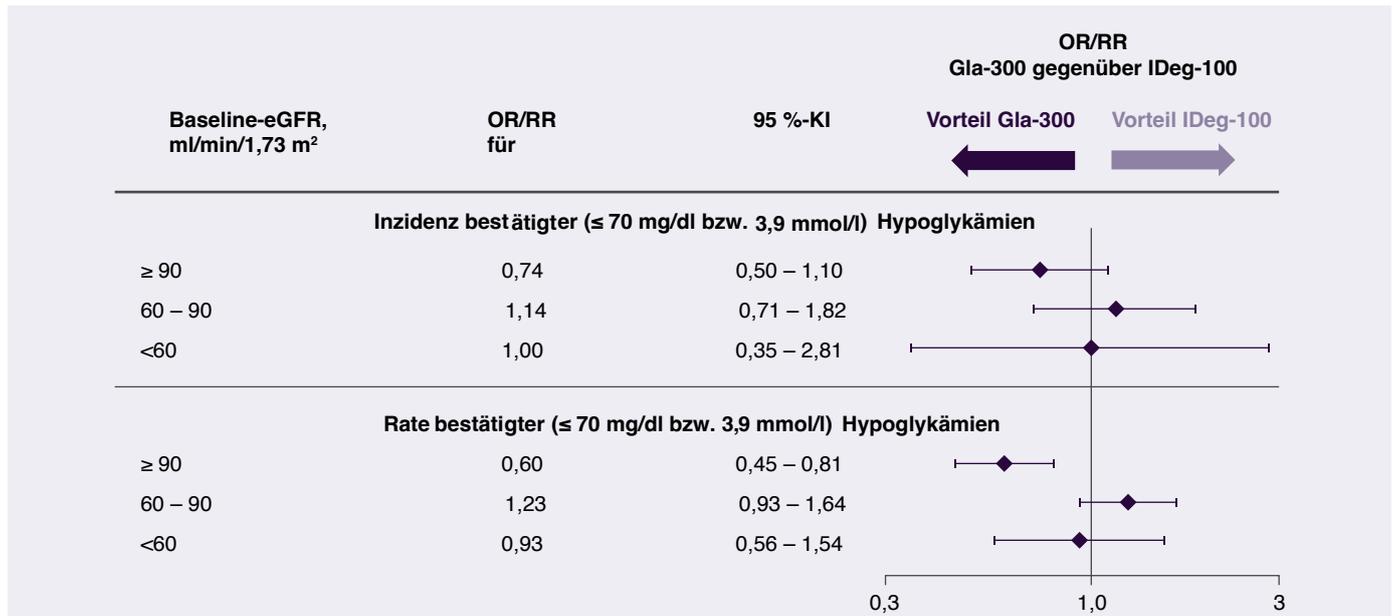


Abb. 2: Odds Ratio (OR) der Inzidenz und Rate Ratio (RR) der Ereignisraten von Hypoglykämien über die gesamte 24-wöchige Behandlungsdauer in den Untergruppen nach Nierenfunktion

- In der Untergruppe  $eGFR \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fand sich mit Gla-300 eine statistisch signifikant niedrigere Rate bestätigter ( $\leq 70$  mg/dl bzw. 3,9 mmol/l) Hypoglykämien als mit IDeg-100 (RR 0,60 (95 %-KI: 0,45-0,81)), die Inzidenz war vergleichbar.
- Die Rate und Inzidenz bestätigter ( $< 54$  mg/dl bzw. 3,0 mmol/l) Hypoglykämien war in allen Untergruppen zwischen den Studienarmen vergleichbar

## FAZIT

In einer vorab definierten Subgruppen-Analyse der BRIGHT-Studie zeigte Gla-300 bei T2DM-Patienten mit moderat/stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eine stärkere HbA<sub>1c</sub>-Senkung bei vergleichbarer Hypoglykämie-Rate und -Inzidenz gegenüber IDeg-100. Angesichts der kleinen Anzahl Teilnehmer in dieser Untergruppe – insgesamt 96 Patienten – sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob Gla-300 gegenüber IDeg-100 in dieser vulnerablen Population eine wirksamere Blutzuckerkontrolle bei vergleichbarem Hypoglykämierisiko ermöglichen könnte.

**BL** = Baseline; **KI** = Konfidenzintervall; **LS** = least squares, kleinste Quadrate; **SE** = standard error, Standardfehler (des Mittelwerts); **LSM** = least squares mean; **OR** = Odds Ratio; **RR** = Rate Ratio; **W** = Woche; **T2DM** = Typ-2-Diabetes; **GLP-1-RA** = Glucagon-Like-Peptide-1-Rezeptor-Agonist; **BMI** = Body-Mass-Index; **Gla-300** = Insulin glargin 300 E/ml; **IDeg-100** = Insulin degludec 100 E/ml; **eGFR** = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.