

Typ-2-Diabetes: Fixkombi im Vorteil

Ergebnisse der DUAL-V-Studie

Bei Diabetes-Typ-2-Patienten, deren Blutzucker mit Insulin glargin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, wurde mit der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid (IDegLira) eine ausgeprägtere Senkung des HbA_{1c}-Werts erzielt als mit einer Dosiserhöhung von Insulin glargin. Zudem war die Fixkombination mit einem Gewichtsverlust verbunden, während es bei Hochtitrieren von Insulin glargin zu einer Gewichtszunahme kam. Auch Hypoglykämien wurden unter der Fixkombination seltener beobachtet.

Journal of the American Medical Association

Weniger als ein Drittel der Diabetes-Typ-2-Patienten, die mit einem Basalinsulin behandelt werden, erreicht einen HbA_{1c}-Wert unter 7 Prozent. Meist wird die Therapie dann durch Hochtitrieren des Basalinsulins oder durch Hinzufügen von Insulininjektionen zu den Mahlzeiten intensiviert. Beide Alternativen sind mit einer Erhöhung des Risikos für eine Gewichtszunahme und Hypoglykämien verbunden. Zudem kann mit Insulin allein nur eine begrenzte Glukosesenkung erreicht werden. Für diese Patienten werden in internationalen Richtlinien jetzt Kombinationen aus einem GLP-(glucagon-like peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1RA) und einem Basalinsulin als Alternative empfohlen. Eine amerikanische Arbeitsgruppe prüfte in der offenen 26-wöchigen Phase-III-Studie DUAL V die Nichtunterlegenheit der neuen Fixkombination IDegLira (Xultophy®) im Vergleich zu einer kontinuierlichen Dosissteigerung von Insulin glargin (Glargin; Lantus®) bezüglich der Senkung des HbA_{1c}-Werts. An DUAL V nahmen Patienten aus zehn Ländern mit einem BMI ≥ 40 teil, die unter Glargin (20–50 U [Units = Einheiten]) und Metformin (ab 1500 mg/

Tag; Glucophage®) einen HbA_{1c}-Wert von 7 bis 10 Prozent aufwiesen.

Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert (1:1) einmal täglich IDegLira in einer initialen Dosis von 16 Dosierungsschritten (16 U Insulin degludec/0,6 mg Liraglutid) bis zu einer Maximaldosis von 50 U Insulin degludec/1,8 mg Liraglutid oder weiterhin einmal täglich Glargin ohne Dosisobergrenze. Die Dosierung des jeweiligen Regimes wurde zweimal wöchentlich unter Anstreben eines Blutzuckerzielwerts von 72 bis 90 mg/dl angepasst. Als primären Endpunkt definierten die Forscher die Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach 26 Wochen. Als Nichtunterlegenheitsgrenze legten sie eine Differenz von 0,3 Prozent (obere Grenze des Konfidenzintervalls [KI] $< 0,3\%$) fest.

Ergebnisse

An der DUAL-V-Studie nahmen 557 Patienten (49,7% Frauen) in einem durchschnittlichen Alter von 58,8 Jahren teil. Nach 26 Wochen konnten die Daten von 92,5 Prozent der Teilnehmer ausgewertet werden. Zu Baseline lagen die HbA_{1c}-Werte in der IDegLira-Gruppe bei 8,4 Prozent und in der Glargingruppe bei 8,2 Prozent. Mit IDegLira wurde innerhalb von 26 Wochen eine ausgeprägtere Reduzierung des HbA_{1c}-Werts erreicht (–1,81%) als mit der Dosissteigerung von Glargin (–1,13%). Die geschätzte Behandlungsdifferenz (estimated treatment difference, ETD) betrug –0,59 Prozent (95%-KI: –0,74% bis –0,45%). Das Kriterium der Nichtunterlegenheit war somit erfüllt ($p < 0,001$). Zudem erwies sich die Fixkombination als statistisch überlegen ($p < 0,001$). Die Behandlung mit IDegLira war mit einem medianen Gewichtsverlust von

1,4 kg verbunden, während es unter Glargin zu einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,8 kg kam. Auch bestätigte Hypoglykämien (Episoden/Patientenjahr der Exposition) kamen unter IDegLira seltener vor als unter Glargin (2,23 vs. 5,05). Das geschätzte Ratenverhältnis betrug 0,43 (0,30–0,61; $p < 0,001$). Die Raten der Nebenwirkungen und schwerer unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen vergleichbar. Unter IDegLira wurden lediglich mehr leichte gastrointestinale Ereignisse (79 vs. 18) beobachtet.

Diskussion

Obwohl die Insulindosis bei Behandlungsbeginn mit der Fixkombination von durchschnittlich 31 U auf 16 U Insulin (+0,6 mg Liraglutid) gesenkt wurde, kam es unmittelbar nach der Umstellung zu keiner Verschlechterung der selbst gemessenen durchschnittlichen Blutglukosewerte. Zudem wurde unter der Fixkombination eine stärkere Senkung der selbst gemessenen Blutzuckerwerte beobachtet. Dies weist nach Ansicht der Autoren auf ein schnelleres Ansprechen auf IDegLira im Vergleich zur Dosissteigerung von Glargin hin. Die finale Insulindosis betrug unter der Fixkombination 41 U und in der Glargingruppe 66 U. Ausserdem erreichte die Mehrheit der Patienten mithilfe von IDegLira Zielwerte von weniger als 7 oder 6,5 Prozent bei weniger Hypoglykämien. Diese Ergebnisse verdeutlichen nach Meinung der Wissenschaftler den therapeutischen Nutzen und die insulinsparenden Eigenschaften der Liraglutidkomponente.

Abschliessend weisen die Autoren darauf hin, dass ihre Ergebnisse für Patienten gelten, die etwa den Ein- und Ausschlusskriterien ihrer Studie entsprechen. Die Resultate dürften daher nicht auf Patienten übertragen werden, deren Blutzucker mit höheren Insulindosierungen (> 50 U) nicht kontrolliert werden kann, oder auf Patienten, die ein Basalinsulin zusammen mit anderen Antidiabetika als Metformin erhalten. ❖

Petra Störling

Quelle: Lingvay I et al.: Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(9): 898–907.

Interessenkonflikte: Die referierte Originalstudie wurde von Novo Nordisk finanziert.

MERKSÄTZE

- ❖ Mit Insulin degludec/Liraglutid wurde eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Werts erzielt als mit Hochtitrieren von Glargin.
- ❖ Die Fixkombination war mit einer Gewichtsabnahme verbunden.
- ❖ Unter der Fixkombination bestand ein geringeres Risiko für Hypoglykämien als bei Erhöhung der Glarginindosis.