

## Basalinsulin plus GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Typ-2-Diabetes

# Bessere glykämische Kontrolle mit freien oder fixen Kombinationen

**Die American Diabetes Association (ADA) schlägt für Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine Behandlung mit Basalinsulin (BI) versagt, die Intensivierung der injizierbaren Therapie durch Hinzunahme eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten vor. Der Frage, wie sich freie und fixe Kombinationsstrategien im Vergleich zur BI-Auftitrierung auf die glykämische Kontrolle, das Hypoglykämierisiko und auf das Körpergewicht auswirken, wurde jetzt im Rahmen einer Metaanalyse nachgegangen.**

*Diabetes, Obesity and Metabolism*

Seit 2016 sind in den USA mit Insulin glargin plus Lixisenatid (IGLarLixi; in der Schweiz seit 2017: Suliqa®) und Insulin degludec plus Liraglutid (IDeg-Lira; in der Schweiz seit 2014: Xultophy®) zwei Fixkombinationen von lang wirkenden Insulinen und GLP-(glucagon-like peptide-)1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) zugelassen. Metaanalysen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) wie auch Real-World-Daten hatten ergeben, dass im Vergleich zu anderen injizierbaren Therapien mit der BI/GLP-1-RA-Kombination eine durchschnittliche mittlere Reduzierung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um etwa 0,45 Prozent ohne vermehrte Hypoglykämieeignisse sowie bei vermindertem Körpergewicht erzielbar ist.

### Kombitherapie vs. Insulinintensivierung

Ziel der aktuellen Metaanalyse war es, den Einfluss von einerseits freien oder fixen BI/GLP-1-RA-Kombinationen sowie andererseits einer intensivierten Insulintherapie auf die metabolische Kontrolle von Patienten mit Diabetes Typ 2 miteinander zu vergleichen. Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde eine am Ende der Behandlung festgestellte Abnahme des HbA<sub>1c</sub>-Werts gegenüber Baseline definiert. Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil von Patienten, welche den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert (< 7% [53 mmol/mol]) erreicht hatten, die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse und die Veränderung des Körpergewichts.

11 RCT mit insgesamt 6176 Patienten (Interventionsgruppe: 3386, Vergleichsgruppe: 2790) konnten für die

Analyse herangezogen werden. Die Baseline-HbA<sub>1c</sub>-Werte lagen in beiden Gruppen gleichermaßen bei durchschnittlich 8,3 Prozent (67 mmol/mol; Interquartilsabstand [IQR]: 8,1–8,4% [65–68 mmol/mol]).

### Freie und fixe Kombinationen gleichermaßen wirksam

Die Gesamtauswertung der 11 Vergleichsstudien ergab für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Insulinauftitrierung eine signifikant grössere Reduktion des HbA<sub>1c</sub> (–0,53%; 95%-Konfidenzintervall [KI]: –0,66% bis –0,40%;  $p < 0,001$  [–4 mmol/mol, 95%-KI: –5 bis –3 mmol/mol]). Vorab geplante Subgruppenanalysen ergaben, dass die Reduktion der HbA<sub>1c</sub>-Werte mit freien und fixen Kombinationen in gleicher Grössenordnung erfolgte.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten nach Behandlungsende den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von < 7 Prozent erreicht hatten, war sowohl unter freier als auch unter fixer Kombinationstherapie signifikant höher als unter intensivierter Insulingabe. Hinsichtlich des relativen Risikos jeglicher Hypoglykämieereignisse waren in sämtlichen 11 RCT zwischen der Gruppe unter Kombinationstherapie und derjenigen mit intensivierter Insulinbehandlung keinerlei Unterschiede zu beobachten (RR: 0,97; 95%-KI: 0,84–1,12;  $p = 0,684$ ); auch zwischen den Subgruppen mit fixer oder freier Kombination zeigten sich diesbezüglich keinerlei Differenzen.

In der Gesamtauswertung ergab sich für die Kombinationstherapie eine signifikant stärkere Abnahme des Körpergewichts als unter Insulinintensivierung

(–1,9 kg; 95%-KI: –2,3 bis –1,4 kg;  $p < 0,001$ ), dies galt sowohl für die frei als auch für die fix kombinierte Therapie. Darüber hinaus zeigte sich in den 8 RCT, in welchen Veränderungen der eingesetzten Insulindosen gegenüber Baseline aufgezeichnet worden waren, dass es unter der Kombinationstherapie zu einer signifikant deutlicheren Reduzierung der Insulindosen kam als unter Insulinintensivierung (–8,5 Einheiten/Tag; 95%-KI: –14 bis –3;  $p = 0,001$ ).

### Langzeiteffektivität unklar

Wie die Metaanalyse zeigt, können mit einer Kombinationsstrategie im Vergleich zur Insulinauftitrierung nicht nur die glykämische Kontrolle verbessert und die Anzahl der Patienten mit HbA<sub>1c</sub> < 7 Prozent gesteigert, sondern auch das Körpergewicht sowie die täglichen Insulindosen bei gleichem Hypoglykämierisiko deutlicher gesenkt werden. Aufgrund der begrenzten Dauer der bis anhin vorliegenden Untersuchungen müssen zur Klärung der Langzeiteffektivität von Kombinationstherapien weitere RCT mit längeren Follow-up-Zeiten durchgeführt werden. **RABE ▲**

Quelle:

Maiorino MI et al.: Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; doi: 10.1111/dom.13343.

Interessenlage:

Ein Teil der Autoren der referierten Metaanalyse hat Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen AstraZeneca, Sanofi, Eli Lilly und Novo Nordisk erhalten.