

Auch bei Typ-2-Diabetes ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankungen*

Signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit einmal wöchentlich Dulaglutide (Trulicity®)

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie empfiehlt, die Behandlung von Patienten mit Diabetes Typ 2 mit der Kombination aus Metformin und einem Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten oder einem Natrium-Glucose Linked Transporter 2 (SGLT-2)-Hemmer zu beginnen (1). Daten einer kardiovaskulären Outcome-Studie zeigten, dass Dulaglutide (Trulicity®) das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis signifikant reduzierte (2). Dies selbst bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.* Da Dulaglutide nur einmal pro Woche appliziert werden muss, erfüllt es zudem den Wunsch vieler Patienten nach einer einfach anwendbaren Therapie (3).

Diabetes mellitus Typ 2 stellt eine fortschreitende Stoffwechselerkrankung dar (4). «Bereits in der Phase des Prädiabetes kommt es zu einem Anstieg des postprandialen und des Nüchternblutzuckerspiegels», erläuterte Prof. Dr. med. Roger Lehmann, Universitätsspital Zürich. Mit der klinischen Diagnose der Erkrankung entwickeln sich mikrovaskuläre Komplikationen. «Interessanterweise können makrovaskuläre Komplikationen manchmal bereits vor der klinischen Diabetes-Diagnose gefunden werden», führte er weiter aus. Die Insulinresistenz entwickelt sich in der Phase des Prädiabetes, um anschliessend konstant zu bleiben, während die Insulinsekretion ab dem Zeitpunkt des Übergangs vom Prädiabetes zum Diabetes langsam abnimmt. «Dies ist auch der Grund, weshalb viele Patienten mit Typ-2-Diabetes irgendwann im Verlauf ihrer Erkrankung Insulin benötigen», so Prof. Lehmann. Wie er weiter erklärte, würden viele Patienten mit Diabetes Typ 2 unter Komorbiditäten leiden. «Etwa ein Viertel leidet unter einer chronischen Nierenerkrankung, ein Viertel bis ein Drittel unter einer koronaren Herzkrankheit und ein Viertel an einer

Herzinsuffizienz. Zudem hat ein hoher Prozentsatz der Diabetes-Patienten mit Herzinsuffizienz gleichzeitig eine chronische Nierenerkrankung», betonte er. Patienten mit Diabetes und etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen Organschäden (Mikroalbuminurie, Niereninsuffizienz mit eGFR ≤ 30ml/min, Retino- oder Neuropathie, linksventrikuläre Hypertrophie) oder aber drei oder mehr Risikofaktoren (Alter >65 Jahre, Rauchen, Hypertonie, erhöhte Lipidspiegel, Adipositas) weisen ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf (1). «Betrachten wir diese Risikofaktoren, dann treffen sie auf viele unserer Patienten mit Typ-2-Diabetes zu. Daher ist die Kategorie der Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko wahrscheinlich die häufigste», so der Redner.

Therapie mit Kombination beginnen

Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) empfiehlt aktuell, die Diabetes-Therapie mit der Kombination aus Metformin und einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) oder alternativ

mit Metformin und einen SGLT-2-Hemmer zu beginnen (1). Sollte dies zu keiner genügenden Blutzuckerkontrolle führen, wird als zweite Stufe eine Dreifachkombination (Metformin plus GLP-1-RA plus SGLT-2-Hemmer) empfohlen. In einem vierten Schritt erfolgt dann die Zugabe eines Basalinsulins.

Wie Prof. Lehmann erklärte, wird die Wahl der ersten antidiabetischen Therapie durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Auf der einen Seite sollten die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden (1). «Patienten möchten keine Hypoglykämien, keine Gewichtszunahme und sie bevorzugen eine wöchentliche Therapie gegenüber einer täglichen», beschrieb er. Auf der anderen Seite stehen die Wünsche des Arztes. Neben einer guten Wirksamkeit (Reduktion des HbA_{1c}) möchte dieser die Mortalität und das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen reduzieren sowie ein Medikament verschreiben, das ein gutes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil aufweist. «Schliesslich muss der Arzt auch berücksichtigen, was durch die Krankenkassen vergütet wird», so der Redner. Wie er anschliessend aufzeigte, lassen sich mit den von der SGED empfohlenen GLP-1-RAs und SGLT-2-Hemmern die Wünsche von Arzt und Patient in Bezug auf Blutzuckerkontrolle, Gewicht und Hypoglykämierisiko erfüllen (1). Den Wunsch der Patienten nach einer Therapie, die nur wöchentlich appliziert werden muss, erfüllt unter anderem der GLP-1-RA Dulaglutide (Trulicity®) (5). Dulaglutide steht in der Form eines Fertigpens mit integrierter, nicht sichtbarer Nadel zur Verfügung (6). In einer Untersuchung mit 211 Injektions-unerfahrenen Patienten** gaben 99% (n=208) an, dass die Anwendung von Dulaglutide einfach oder sehr einfach ist (3). Insgesamt 98% der Teilnehmenden (n=206) fanden die Selbstverabreichung mit dem Pen komfortabel und 97% (n=203) waren bereit, den Pen auch weiterhin anzuwenden.

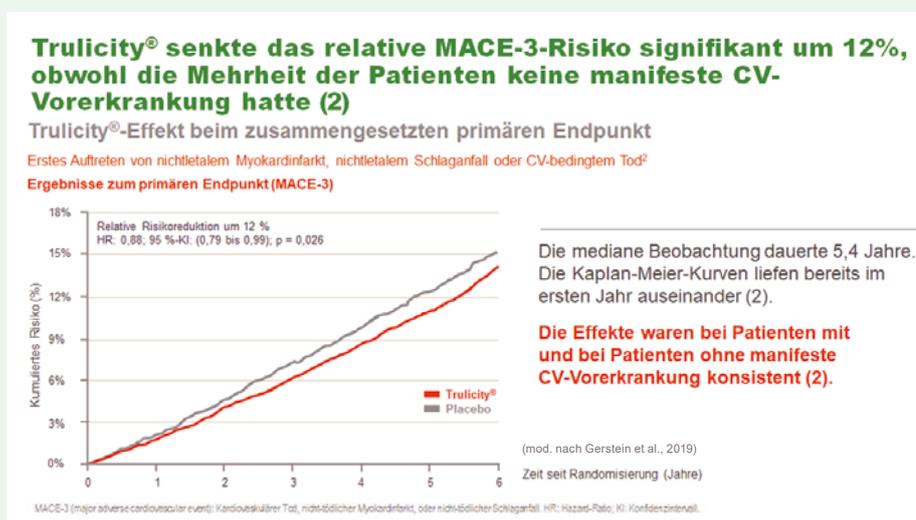


Abb. 1. Dulaglutide reduziert das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis signifikant (2).

Benefit, auch ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung*

«Da Diabetes mit einem drei- bis vierfach erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist und 52% der Todesfälle bei Patienten mit Diabetes Typ 2 durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht werden, sollten moderne Antidiabetika neben dem Blutzucker idealerweise auch das kardiovaskuläre Risiko senken», erläuterte Prof. Lehmann weiter. Die Federal Drug Administration (FDA) fordert seit 2008 für jedes neue Diabetesmedikament nach der Einführung eine kardiovaskuläre Endpunktstudie (Cardiovascular Outcome Trial, CVOT), um die kardiovaskuläre Sicherheit des jeweiligen Präparats nachzuweisen (7). Im Gegensatz zu den CVOTs anderer Antidiabetika (z.B. GLP-1 RA oder SGLT-2 Hemmer), wurde in die Studie zu Dulaglutide (REWIND) ein grösserer Anteil an Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen, wiesen doch lediglich 31% der 9901 Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen auf (2, 8). «Dieser Anteil deckt sich gut mit der Gesamtpopulation der Patienten mit Diabetes Typ 2, da wir wissen, dass nur 32% von ihnen eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen», so Prof. Lehmann. «Mit einem medianen Follow-up von 5,4 Jahren handelt es sich bei REWIND auch um die bisher längste Outcome-Studie. Zudem wurde ein höherer Anteil an Frauen eingeschlossen.»

REWIND ergab schliesslich, dass Dulaglutide im Vergleich zu Placebo das relative MACE-3 Risiko (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) signifikant um 12% reduzierte (HR 0,88; 95% CI 0,79 bis 0,99; p = 0,026) (Abb. 1) (2). Der Effekt erwies sich als konsistent, unabhängig davon, ob die Patienten bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen oder nicht.

In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil von Dulaglutide zeigte sich in REWIND eine zu Placebo vergleichbare Rate an schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen (2,4% vs. 2,4%, p=0,87) (2). Nicht-schwerwiegende gastrointestinale Ereignissen traten dagegen unter Dulaglutide mit 47,4% der Patienten signifikant häufiger auf als unter Placebo (34,1%, p<0,0001).

Zusammenfassend meinte Prof. Lehmann: «Ob als initiale Therapie Metformin plus ein GLP-1-RA oder Metformin plus ein SGLT-2-Hemmer gewählt wird, hängt auch von der individuellen Situation ab. Bei einem Patienten mit höherem Alter mit kurzer Lebenserwartung und einem hohen Risiko für eine Herzinsuffizienz, würde man einen SGLT-2-Hemmer eher bevorzugen. Ist der Patient noch jünger und möchte man kardiovaskulär protektiv sein, dann würde man einen GLP-1-RA wie Dulaglutide wählen.» Sollte dadurch keine genügende HbA_{1c}-Reduktion erreicht werden können, ist eine Dreifachkom-

bination angezeigt. Prof. Lehmann wies hier auf Real-World-Daten aus Dänemark hin, welche bestätigten, dass die Dreifachkombination aus Metformin, GLP-1-RA und SGLT-2-Hemmer über ein Follow-up von 5 Jahren den besten Effekt auf das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (3-Punkte MACE) sowie auf die Gesamtmortalität zeigten (9). Abschliessend erinnerte der Redner daran, für die Dreifachkombination (z.B. Zugabe von SGLT-2-Hemmer zu Metformin und GLP-1-RA) rechtzeitig ein Kostengut-sprache gesuch bei den Krankenversicherern einzureichen.

Take Home Messages

- Dulaglutide (Trulicity®) ist der erste und einzige wöchentliche GLP-1-Rezeptoragonist, der bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung einen konsistenten kardiovaskulären Nutzen gezeigt hat* (2, 5).
- Dulaglutide zeigte auch bei hohem HbA_{1c} eine gute Wirkung (5).
- Dulaglutide ist in Kombination mit einem SGLT-2 Hemmer zugelassen (5). Hier gilt es jedoch, früh ein Kostengut-sprache gesuch einzureichen.
- Dulaglutide ist gut verträglich und einfach anwendbar (5).

Referenzen:

1. Lehmann R et al. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSED) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (2020). Verfügbar unter: www.sgedssed.ch/diabetologie/sged-empfehlungen-diabetologie, zuletzt aufgerufen am 28. Juni 2021.
2. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130.
3. Mattin G et al. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naive Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:1071-9.
4. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care* 1999;26:771-89.
5. Fachinformation Trulicity® Fertigpen (Dulaglutide). www.swissmedicinfo.ch
6. Patienteninformation Trulicity Fertigpen (Dulaglutide). www.swissmedicinfo.ch
7. Guidance for Industry on Diabetes Mellitus-Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Verfügbar unter: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>. Zuletzt aufgerufen am 9. August 2021.
8. Gerstein HC et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:42-49.
9. Jensen MH et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users. *Diabetes Care* 2020;43:1209-1218.

Kurzfachinformation Trulicity® (Dulaglutide): **I:** Trulicity wird zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ergänzend zu Diät und Bewegung angewendet: als Monotherapie bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin, in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Trulicity ist indiziert zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bereits manifesten oder subklinischen kardiovaskulärer Erkrankung. **D/A:** Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich. Falls die Wirkung nicht ausreichend ist und die Therapie gut toleriert wird, kann die Dosis auf 1,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Trulicity wird subkutan im Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert; darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **WV:** Trulicity darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingesetzt werden. Dulaglutid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor. Die Anwendung von GLP 1 Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein, zu denen Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gehören. Diese Ereignisse können zu Dehydratation führen, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschliesslich akutem Nierenversagen, führen kann. Schwere gastrointestinale Erkrankungen, einschliesslich schwere Gastroparese. Akute oder chronische Pankreatitis in der Anamnese. Erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder einem Insulin. **IA:** Kann die Absorption oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. **Sch/S:** Wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Darf in der Stillzeit nicht angewendet werden. **UAW:** Sehr häufig und häufig: Hypoglykämie, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, abdominale Schmerzen, verminderter Appetit, Dyspepsie, Obstipation, Flatulenz, Meteorismus und gastroösophagealer Reflux, Aufstossen, Müdigkeit, Sinustachykardie, Atrioventrikulär-Block Grad 1. Anaphylaktische Reaktionen und akute Pankreatitis wurden selten berichtet. **P:** Trulicity 0,75 mg und 1,5 mg 4 Fertigpen. Abgabekategorie B. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V08-2020

* CV-Ereignisse = MACE-3 (major adverse cardiovascular event): Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, oder nicht-tödlicher Schlaganfall. Trulicity® ist indiziert zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bereits manifesten (z.B. Herzinfarkt) oder subklinischen (z.B. > 50% Koronarstenose) kardiovaskulärer Erkrankung, Fachinformation Trulicity®, www.swissmedicinfo.ch (siehe Abschnitt «Klinische Wirksamkeit»).

** Angaben von 210 Studienteilnehmenden wurden ausgewertet.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: lic. phil. Regula Patscheider

Quelle: Satellitensymposium «Behandeln Sie den Patienten und nicht nur den Diabetes. Neue kardiovaskuläre Daten zum GLP-1-RA Trulicity® - Effektive und einfache Behandlung des Typ-2-Diabetes.» Update Refresher Allgemeine Innere Medizin. Forum für medizinischen Fortbildungen (FOMF), 11. Juni 2021.

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von **Eli Lilly (Suisse) SA**, Vernier

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach