

Dulaglutid (Trulicity®)

GLP-1-Rezeptoragonisten: Spannungsfeld zwischen Guidelines und Erstattung

GLP-1-RA werden dem österreichischen Regeltext entsprechend in der Drittlinie und bei Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² und einem HbA_{1c} von > 8 % erstattet – eine Regelung, die von in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenem Vorgehen und klinischer Evidenz abweicht. Die Studie REWIND konnte zeigen, dass Patienten in der kardiovaskulären Primär- sowie auch Sekundärprävention unabhängig von der glykämischen Ausgangskontrolle und dem Ausgangskörpergewicht durch eine Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg profitieren.

Redaktion: Ing. Mag. Dr. med. univ. Christian Kienbacher

Die aktualisierten Leitlinien (LL) der österreichischen¹, US-amerikanischen und europäischen² Diabetes-Gesellschaften (ÖDG, ADA und EASD) sehen aufgrund der mittlerweile bekannten positiven Einflussnahme auf kardiovaskuläre und renale Outcomes nach Etablierung der Basistherapie mit Metformin den Einsatz von GLP-1-RA oder SGLT2i vor. Die Leitlinien unterscheiden prinzipiell zwischen Patienten mit a) manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) und b) jenen mit entsprechenden Risikofaktoren (Alter ≥ 55 Jahre und eines der folgenden Kriterien: linksventrikuläre Hypertrophie; > 50 % Stenose der Koronarien, Karotiden oder Beinarterien; eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [nichtdiabetische Nierenerkrankung]; Albuminurie). Bei diesen Patientengruppen werden bevorzugt GLP-1-RA oder ein SGLT2i empfohlen. Jenen Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz oder eine Niereninsuffizienz im Vordergrund stehen, wird aktuell die Therapie mit einem SGLT2i wegen ihrer renoprotektiven und glukosurischen/diuretischen Eigenschaften empfohlen.^{1,2} Diese Empfehlungen entstanden aus den rezent durchgeführten kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOTs) der jeweils neuen/modernen Antidiabetika. Diese kardiovaskulären Endpunktstudien werden mittlerweile durchgängig für die Neuzulassung von Antidiabetika von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA gefordert.

narien, Karotiden oder Beinarterien; eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [nichtdiabetische Nierenerkrankung]; Albuminurie). Bei diesen Patientengruppen werden bevorzugt GLP-1-RA oder ein SGLT2i empfohlen. Jenen Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz oder eine Niereninsuffizienz im Vordergrund stehen, wird aktuell die Therapie mit einem SGLT2i wegen ihrer renoprotektiven und glukosurischen/diuretischen Eigenschaften empfohlen.^{1,2} Diese Empfehlungen entstanden aus den rezent durchgeführten kardiovaskulären Endpunktstudien (CVOTs) der jeweils neuen/modernen Antidiabetika. Diese kardiovaskulären Endpunktstudien werden mittlerweile durchgängig für die Neuzulassung von Antidiabetika von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA gefordert.

Abb. 1: Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Gesamt mortalität durch GLP-1-RA

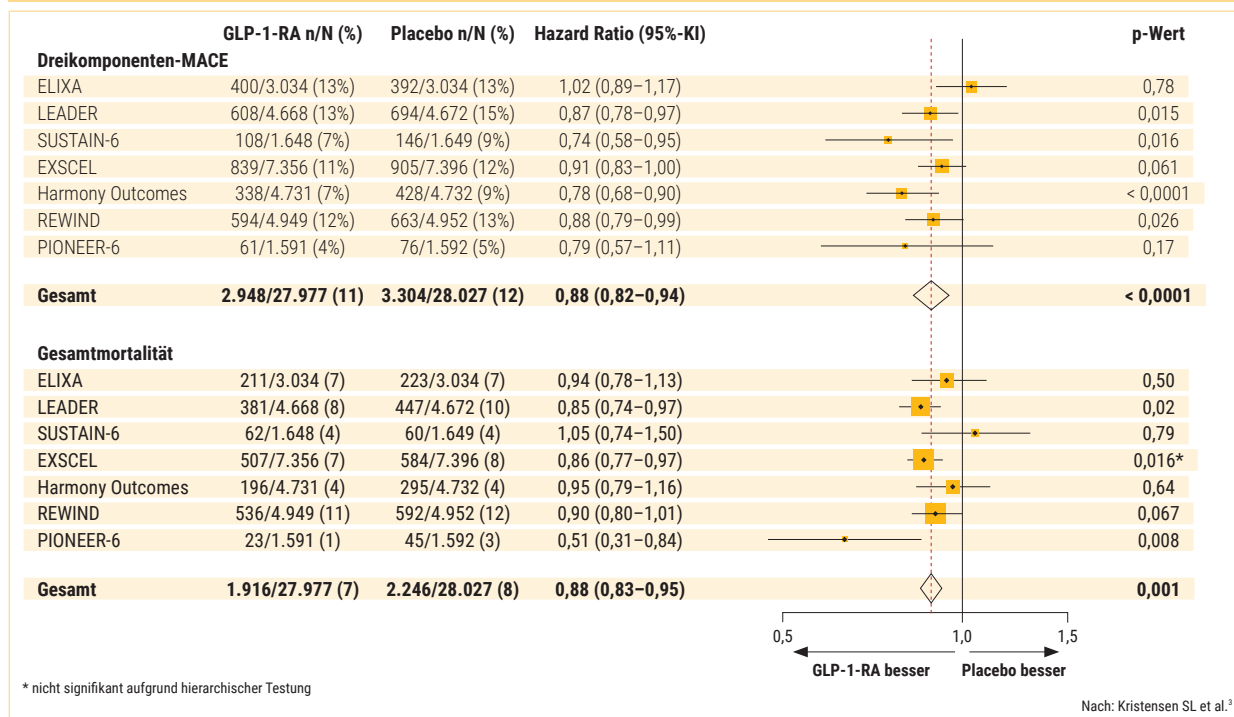
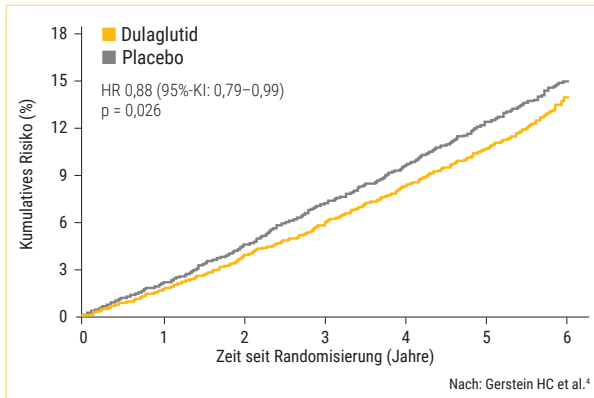


Abb. 2: REWIND: Risikoreduktion im primären Endpunkt



Substanzielle Datengrundlage

Insgesamt 56.004 Patienten wurden in einem rezenten systematischen Review mit Metaanalyse von 7 Studien (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, Harmony Outcomes, REWIND und PIONEER-6) hinsichtlich kardiovaskulärer und renaler Ereignisse sowie Gesamtmortalität analysiert.³ Es konnte durch die Therapie mit GLP-1-RA eine signifikante relative Risikoreduktion des Drei-Komponenten-MACE (MACE-3: nichtfataler Schlaganfall, nichtfataler Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) von 12 % und einer Number needed to treat (NNT) von 75 über 3,2 Jahre nachgewiesen werden. Verglichen mit Placebo reduzierte die Behandlung mit einem GLP-1-RA die Gesamtmortalität ebenfalls um 12 % mit einer NNT von 108 ($p < 0,05$) (**Abb. 1**). Wichtig zu betonen ist, dass die Effekte sowohl bei Patienten in der (kardiovaskulären) Primär- als auch in der Sekundärprävention zu sehen waren.

Risikoreduktion auch bei „Low-Risk“-Population

REWIND im Speziellen war ein CV-Outcome-Trial unter Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg, mit Einschlusskriterien, die sich wesentlich von den bisherigen Studien unterschieden. REWIND schloss insgesamt 9.901 Patienten ein.⁴

Nur etwa 1/3 der eingeschlossenen Patienten hatte ein vorangegangenes CV-Event. Somit waren ca. 2/3 der eingeschlossenen Studienteilnehmer nicht in einer kardiovaskulären Sekundärprävention. Der mittlere HbA_{1c} der eingeschlossenen Probanden lag bei dieser Studie bei 7,3 % (unter der im österreichischen Regeltext für den Einsatz von GLP-1-RA verlangten 8 %). Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 5,4 Jahren; etwa 50 % der Teilnehmer waren Frauen. Insgesamt handelte es sich um eine Patientenselektion, die durchaus jener in Ordinationen und Ambulanzen ähnelt.

Der primäre kombinierte Endpunkt wurde von 12 % der Patienten im Dulaglutid-1,5-mg- und von 13,4 % der Patienten im Kontrollarm erreicht; dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion von 12 % ($p = 0,026$; **Abb. 2**), wodurch die Überlegenheitshypothese bestätigt werden konnte. Jede Einzelkomponente trug zur überlegenen MACE-Reduktion bei ($p_{\text{heterogen}} = 0,89$): kardiovaskuläre Morta-

lität (HR 0,91 [95%-KI: 0,78–1,06]; $p = 0,21$), nichttödlicher Myokardinfarkt (HR 0,96 [95%-KI: 0,79–1,16]; $p = 0,65$) und nichttödlicher Schlaganfall (HR 0,76 [95%-KI: 0,61–0,95]; $p = 0,017$).

Hinsichtlich der präspezifizierten Subgruppen mit und ohne vorbestehende CVD erzielte Dulaglutid 1,5 mg in beiden Patientenpopulationen eine vergleichbare MACE-Risikoreduktion (HR 0,87; [95%-KI: 0,74–1,02]; $p_{\text{interact}} = 0,97$).

„Besonders zu betonen ist, dass sich die positiven Outcome-Daten in REWIND unabhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} und BMI fanden. Patienten profitieren also von einer Therapie mit Dulaglutid 1,5 mg hinsichtlich der kardiovaskulär protektiven Eigenschaften unabhängig vom HbA_{1c} und BMI“ so Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik.

Erstattung trifft Evidenz

Im Erstattungskodex (Stand 1. 1. 2021) wird Dulaglutid 1,5 mg derzeit als Drittlinietherapie geführt. Weiters wird die Verordnung erst ab einem HbA_{1c} > 8 % und einem BMI > 30 kg/m² erstattet, und die GLP-1-RA-Therapie soll laut Kodex nicht mit SGLT-2-Hemmern kombiniert werden. Sieht man sich die Empfehlung der ADA/EASD basierend auf diesen Daten genauer an, werden für Patienten mit ACSVD oder hohem ASCVD-Risiko bzw. HF oder CKD GLP-1-RA oder SGLT_i auch unabhängig von Ausgangs- und Ziel-HbA_{1c} empfohlen. Die Regeln des Erstattungskodes stehen also nicht im Einklang mit den nationalen und internationalen LL der Diabetesgesellschaften. Letztere beruhen auf der Analyse von Studiendaten und werden auf Basis neuer internationaler Publikationen regelmäßig reevaluiert und angepasst. „Es ist daher zu fordern, dass bei Antidiabetika mit günstigem kardiovaskulärem Outcome die HbA_{1c} und BMI betreffenden Restriktionen im Erstattungskodex bezüglich der Verschreibbarkeit gestrichen werden“ so Ludvik.

Remissionsziele und Treat to Target für die Diabetologie

„Das Ziel der Diabetestherapie muss das Erreichen einer ‚diabetologischen Remission‘ mit klar definierten Zielwerten sein. Der HbA_{1c}-Wert sollte dabei zumindest unter 6,5 %, besser unter 5,7 % gesenkt werden, wenn das Hypoglykämierisiko unter der etablierten Therapie vertretbar ist. Dies reduziert Folgeschäden an Organen, das kardiovaskuläre Risiko und die Gesamtmortalität. Mir fehlen hier klare Remissionsziele und ein Treat-to-Target-Konzept in der Diabetologie, wie sie bereits seit langem in der Rheumatologie bestehen“, fasste Prof. Ludvik zusammen.

Um das Ziel einer möglichst frühzeitigen „diabetischen Remission“ zu erreichen, empfiehlt Prof. Ludvik kurzfristige Kontrollen im 3-Monats-Intervall, um bei fehlender Zielerreichung auch frühzeitig die Therapie eskalieren zu können.

Quelle: Eli Lilly Symposium im Rahmen der ÖDG-Jahrestagung 2020, Vortrag Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik. Entgeltliche Einschaltung mit freundlicher Unterstützung der Fa. Eli Lilly.

¹ ÖDG, Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Update April 2020; erhältlich unter www.oedg.at/pdf/2004-leitlinien-update.pdf

² Buse JB et al., *Diabetes Care* 2020; 43: 487–93

³ Kristensen SL et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776–785

⁴ Gerstein HC et al., *Lancet* 2019; 394(10193): 121–130