

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Für Sie gelesen**

Leitner H

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (3), 88-90*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/  
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

## ■ Lane W et al. SWITCH 1: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial.

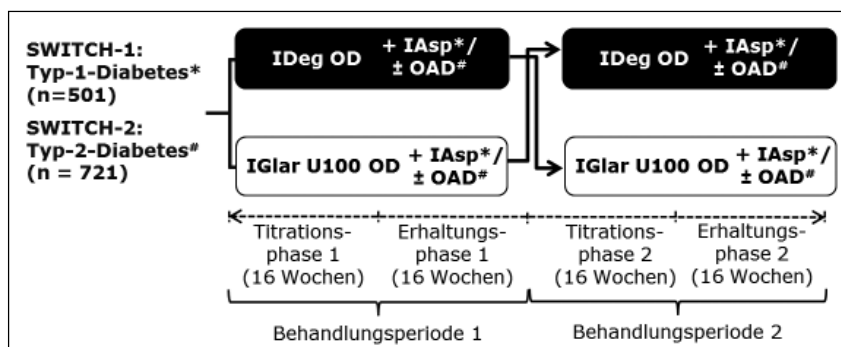
Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA.

## ■ Wysham C et al. SWITCH 2: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial.

Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA

Insulin degludec (IDeg, Tresiba®) ist ein Basalinsulinanalogon zur einmal täglichen Verabreichung, das sich gegenüber älteren Basalanaloga durch eine deutlich längere Wirkdauer (mehr als 42 Stunden), ein flacheres Wirkprofil und eine geringere pharmakodynamische Tag-zu-Tag-Variabilität auszeichnet [1]. Phase-3a-Studien, in denen IDeg bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder Typ-2-Diabetes unter der Vorgabe einer non-inferioren HbA1c-Kontrolle mit Insulin glargin U100 (IGlar100) verglichen wurde, zeigen unter IDeg eine signifikante Reduktion vor allem des nächtlichen Hypoglykämierisikos [1]. In der präspezifizierten Metaanalyse von sieben Studien des klinischen Entwicklungsprogramms (n = 4.330) waren bestätigte Hypoglykämien unter IDeg versus IGlar100 insgesamt um 9 % und während der Nachtstunden um 26 % reduziert [2].

Die Studien SWITCH-1 (NCT02034513) [3] und SWITCH-2 (NCT02030600) [4] wurden initiiert, um die Ergebnisse aus dem Phase-3a-Studienprogramm zu bestätigen und um die Sicherheit des Wechsels von einem anderen Basalinsulin auf IDeg zu untermauern. Darüber hinaus sollten potenzielle Einschränkungen der Aussagekraft der Zulassungsstudien für die klinische Routine adressiert werden. So war die Studienmedikation im IDeg-Entwicklungsprogramm nicht verblindet, der Zeitpunkt der Verabreichung von IGlar100 (morgens, abends) wurde nicht aufgezeichnet und der Hypoglykämie-Endpunkt inkludierte auch nicht-symptomatische (d.h. ausschließlich auf Blutzuckermessungen basierende) Hypoglykämien; vor allem aber waren Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Hypoglykämien ausgeschlossen.



**Abbildung 1:** Die SWITCH-Studien waren doppelblinde Cross-over-Studien mit Treat-to-target-Titration der Insulindosis. Die Patienten applizierten ihr Basalinsulin randomisiert im Verhältnis 1 : 1 am Morgen bzw. am Abend. Zu Studienbeginn und beim Cross-over zu Beginn der Behandlungsperiode 2 wurde die Insulindosis in beiden Gruppen jeweils um 20 % reduziert.

## Methoden

SWITCH-1 und SWITCH-2 waren jeweils multizentrische, randomisierte, doppelblinde Treat-to-target-Studien im Cross-over-Design (2 × 32 Wochen) bei Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes (Abbildung 1). Die Studienmedikation bestand aus dem Basalinsulin (IDeg oder IGlar100) plus Insulin aspart (IAsp) 2- bis 4-mal täglich zu den Mahlzeiten (SWITCH-1) bzw. plus orale Antidiabetika (OAD; SWITCH-2).

Die Studienteilnehmer (SWITCH-1: n = 501; SWITCH-2: n = 721) hatten zumindest einen der folgenden Risikofaktoren für Hypoglykämien:

- ≥ 1 schweres hypoglykämisches Ereignis während des vergangenen Jahres,
- moderate chronische Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),
- reduzierte Wahrnehmung von Symptomen einer Hypoglykämie,
- Diabetesdauer ≥ 15 Jahre (SWITCH-1) bzw. Insulintherapie seit > 5 Jahren (SWITCH-2),
- hypoglykämisches Ereignis (Symptome und/oder Blutzucker ≤ 70 mg/dl) gemäß Definition der American Diabetes Association (ADA) innerhalb der letzten 12 Wochen.

Die Verblindung erfolgte, indem das Basalinsulin mittels neutraler Ampulle und Spritze appliziert wurde. Zu Studienbeginn und beim Cross-over wurden die Dosen des Basalinsulins (in SWITCH-1 auch des Bolusinsulins) jeweils um 20 % reduziert. Das Basalinsulin wurde titriert, bis ein Nüchternblutzuckerwert von 71–90 mg/dl erreicht war. Für die Analyse des Hypoglykämierisikos war die Bestätigung der Nicht-Unterlegenheit von IDeg hinsichtlich der HbA1c-Senkung Voraussetzung. Symptomatische Hypoglykämien waren definiert als Blutzuckerwert < 56 mg/dl und Auftreten von Symptomen. Nächtliche Hypoglykämien waren Ereignisse zwischen Mitternacht und 6 Uhr am Morgen. Die Definition einer schweren Hypoglykämie erfolgte gemäß den Guidelines der ADA als Ereignis, das Fremdhilfe erforderlich macht [5].

## Studienziele

Primäres Studienziel von SWITCH-1 war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von IDeg versus IGLar100 hinsichtlich der Rate an symptomatischen und mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigten oder aber schweren Hypoglykämien während der stabilen Erhaltungsphase der Therapie (nach 16 Wochen – siehe Abbildung 1). War die Nicht-Unterlegenheit gegeben, erfolgte eine Überlegenheits-Analyse. Sekundäres Ziel war der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf nächtliche Hypoglykämien in der Erhaltungsphase sowie die Bestätigung der Überlegenheit bezüglich des Anteils an Patienten mit schweren hypoglykämischen Ereignissen.

SWITCH-2 hatte als primäres Ziel, die Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar100 hinsichtlich schwerer Hypoglykämien während der Erhaltungsphase zu bestätigen. Die sekundären Studienziele von SWITCH-2 entsprachen jenen von SWITCH-1.

## Ergebnisse

Die Nicht-Unterlegenheit von IDeg versus IGLar100 hinsichtlich der Effektivität wurde in beiden Studien bestätigt: In SWITCH-1 lagen die mittleren HbA1c-Werte am Ende der Studie bei 6,95 % in der IDeg-Gruppe gegenüber 6,97 % in der IGLar100-Gruppe. In SWITCH-2 betrug die HbA1c-Werte 7,08 % (IDeg) respektive 7,11 % (IGlar100).

In Bezug auf Hypoglykämien wurden in beiden Studien die primären und sekundären Endpunkte erreicht (Tabelle 1): In SWITCH-1 war die Rate an schweren oder durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien unter IDeg versus IGLar100 signifikant um 11 % reduziert. Das bedeutet, dass ein Patient über 4 Monate mit IDeg statt mit IGLar behandelt werden muss, um ein hypoglykämisches Ereignis zu verhindern („number needed to treat“, NNT). Bei nächtlichen Hypoglykämien zeigte sich eine Reduktion von 36 % und von schweren Hypoglykämien von 35 % unter IDeg, entsprechend einer NNT von 1 bzw. 3 Patienten im Verlauf eines Jahres, um ein nächtliches bzw. ein schweres hypoglykämisches Ereignis zu verhindern.

SWITCH-2 zeigt unter IDeg eine signifikante Reduktion von schweren oder

**Tabelle 1:** Mit Insulin degludec versus Insulin glargin U100 zu behandelnde Patienten („numbers needed treat“), um im angegebenen Zeitraum ein hypoglykämisches Ereignis zu vermeiden

	Relative Risikoreduktion	Number needed to treat
<b>SWITCH-1 (Typ-1 Diabetes, n = 501) [3]</b>		
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische Hypoglykämie*, §	11 % (p < 0,0001)	1 Patient, 4 Monate
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische nächtliche Hypoglykämie§	36 % (p < 0,0001)	1 Patient, 1 Jahr
Schwere Hypoglykämie§	35 % (p < 0,05)	3 Patienten, 1 Jahr
<b>SWITCH-2 (Typ-2 Diabetes, n = 721) [4]</b>		
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische Hypoglykämie*, §	30 %, (p < 0,0001)	1 Patient, 1 Jahr
Schwere oder mittels Blutzuckermessung (< 56 mg/dl) bestätigte symptomatische nächtliche Hypoglykämie§	42 % (p < 0,0001)	3 Patienten, 1 Jahr
Schwere Hypoglykämie+	51 % (p = 0,0306)	21 Patienten, 1 Jahr

\* primärer Studienendpunkt; § bezogen auf die Erhaltungsphasen (Wochen 16–32 bzw. 48–64); + bezogen auf den gesamten Studienzeitraum (64 Wochen)

bestätigten symptomatischen Hypoglykämien um 30 % versus IGLar100. Das bedeutet, dass ein Patient 1 Jahr lang mit IDeg anstatt mit IGLar100 behandelt werden muss, um ein hypoglykämisches Ereignis zu verhindern. Auch hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien konnte mit einer Reduktion der Hypoglykämierate um 42 % das Überlegenheitskriterium von IDeg gegenüber IGLar erfüllt werden.

Bei allen genannten Endpunkten wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, wenn der gesamte Studienzeitraum (inklusive der Titrationsphasen) in die Analyse einbezogen wurde [3, 4]. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes traten schwere Hypoglykämien insgesamt seltener auf, sodass in der Erhaltungsphase keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren. Bezogen auf den gesamten Studienzeitraum waren schwere Hypoglykämien unter IDeg gegenüber IGLar100 jedoch signifikant um 51 % reduziert (Tabelle 1).

## Conclusio

In einem Treat-to-target-Setting mit vergleichbarer antihyperglykämischer Effektivität zeigen SWITCH-1 und SWITCH-2 eine signifikante Überlegenheit von IDeg gegenüber IGLar100 in Bezug auf die Verhinderung von be-

stätigten, symptomatischen, nächtlichen und schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1- oder mit Typ-2-Diabetes, bei denen aufgrund fortgeschrittener Diabetesdauer, eingeschränkter Nierenfunktion, reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung und/oder vorangegangenen Hypoglykämien von einem erhöhten Hypoglykämierisiko auszugehen ist.

## Literatur:

- Vora J et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 19–31.
- Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 175–84.
- Lane W et al. SWITCH 1: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA.
- Wysham C et al. SWITCH 2: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA.
- Seaquist ER et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–95.

## Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

### Expertenkommentar

Prim. Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser,  
Abteilung für Innere Medizin, Kompetenz-  
Zentrum Diabetes, Privatklinik Wehrle-  
Diakonissen, Salzburg



Die SWITCH-Studien liefern in Ergänzung zum klinischen Zulassungsprogramm für Insulin degludec (BEGIN) wichtige Informationen für die klinische Praxis. Das doppelblinde Cross-over-Design, die randomisierte (1 : 1) Verabreichung von Insulin glargin sowohl am Morgen als auch am Abend, die durchgängige Reduktion der Insulindosen um 20 % bei jeder Insulinumstellung und die Verwendung der allgemein üblichen Definitionen für hypoglykämische Ereignisse greifen die häufigsten Kritikpunkte an den Zulassungsstudien auf und lassen die Resultate sehr valide erscheinen. Vor allem

aber wurde ein Kollektiv mit vordefinierten Kriterien für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko untersucht – gerade diese Patienten sind in den meisten Zulassungsstudien für antidiabetische Medikamente (nicht nur Insulin) üblicherweise ja ausgeschlossen. Insbesondere wurden auch Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung in die Studien aufgenommen.

Die SWITCH-Studien liefern uns damit gute Anhaltspunkte dafür, welche Patienten von einer Umstellung auf Insulin degludec profitieren können, wobei im reduzierten Hypoglykämierisiko der Hauptbenefit von Insulin degludec liegt. Das Ausmaß dieses Benefits, ablesbar an den niedrigen „numbers needed to treat“ (NNT), ist bemerkenswert und dürfte – jedenfalls bei jenen Patienten, die unter Insulin glargin U100 mit wiederkehrenden Hypoglykämien konfrontiert sind – neben der klinischen Bedeutung auch pharmakoökonomisch relevant sein.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

**Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec\* (entsprechend 3,66 mg Insulin degludec). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec in 3 ml Lösung. \*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstige Bestandteile:** Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 07/2015 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

**Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Tresiba®, FlexTouch® und Penfill® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Str. 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)