

## Effektive Glykämiekontrolle – GLP-1-Agonist überzeugt im direkten Vergleich

Der GLP-1-Rezeptor-Agonist (GLP-1-RA) Liraglutid (Victoza®) (Abb. 1) ist seit 6 Jahren in Deutschland verfügbar und hat sich seither fest in der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes etabliert. Zu den Gründen dafür gehört vor allem, dass der GLP-1-RA bei der glykämischen Kontrolle und der Wirkung auf das Körpergewicht verglichen mit anderen inkretinbasierten Therapieoptionen wie beispielsweise Sitagliptin, Exenatid oder Albiglutid überzeugt [1–3].

Der Head-to-Head-Vergleich von Liraglutid und Sitagliptin ergab nach 52 Wochen eine mittlere Reduktion des  $HbA_{1c}$  von 1,5% unter dem GLP-1-RA (1,8 mg) vs. 0,9% unter dem DPP-4-Hemmer (jeweils in Kombination mit Metformin,  $p < 0,0001$ ) (Abb. 2) [1]. Signifikant mehr Patienten erreichten unter Liraglutid den  $HbA_{1c}$ -Zielwert von  $< 7\%$  [1]. Außerdem nahmen die Patienten unter dem GLP-1-RA dosisabhängig (1,2 bzw. 1,8 mg) durchschnittlich 2,8 bzw. 3,7 kg Gewicht ab, unter Sitagliptin dagegen im Durchschnitt nur 1,2 kg [1]. Nach 52 Wochen erreichten unter Liraglutid (1,8 mg) im Vergleich zu Sitagliptin mehr als doppelt so viele Patienten den kombinierten Endpunkt  $HbA_{1c} < 7\%$ , keine Gewichtszu-



nahme und keine Hypoglykämie [1]. In Anbetracht dieser positiven Ergebnisse überrascht es nicht, dass Patienten unter der Therapie mit Liraglutid (1,8 mg) – das 1 × tgl. unabhängig von den Mahlzeiten injiziert wird – zufriedener waren als unter dem oralen DPP-4-Hemmer [1]. Auch beim direkten Vergleich mit anderen GLP-1-RA überzeugte Liraglutid. So lag in der DURATION-6-Studie mit Exenatid im Vergleichsarm (Applikation

1 × wöchentlich) die  $HbA_{1c}$ -Differenz zugunsten von Liraglutid (1,8 mg) bei 0,21% (95%-KI: 0,08–0,33) [2]. In puncto Körpergewicht hatten die Teilnehmer unter Liraglutid nach 26 Wochen im Schnitt 0,9 kg mehr an Gewicht verloren als die Exenatid-Patienten (95%-KI: 0,39–1,40) [2]. In der HARMONY-7-Studie diente Albiglutid (30 mg/Woche) als Komparator für Liraglutid (1,2 und 1,8 mg/d) bei Patienten, die unter oralen Antidiabetika keine ausreichende glykämische Kontrolle mehr erreichten. Auch hier war die  $HbA_{1c}$ -Reduktion unter Liraglutid nach 32 Wochen um 0,21% effektiver als unter Albiglutid (95%-KI: 0,08–0,34) [3]. Die Überlegenheit von Liraglutid in klinischen Studien bestätigt sich auch unter Alltagsbedingungen: Eine retrospektive Analyse anonymisierter Patientendaten zeigte für Liraglutid die effektivste  $HbA_{1c}$ -Senkung im Vergleich zu Exenatid oder DPP-4-Hemmern (gepoolt aus Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin) [4].

### Früher Einsatz von Liraglutid lohnt sich

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes empfehlen amerikanische und europäische Diabetesgesellschaften (ADA und EASD) den Einsatz von GLP-1-RA wie Liraglutid sowohl als Add-On-Therapie direkt nach

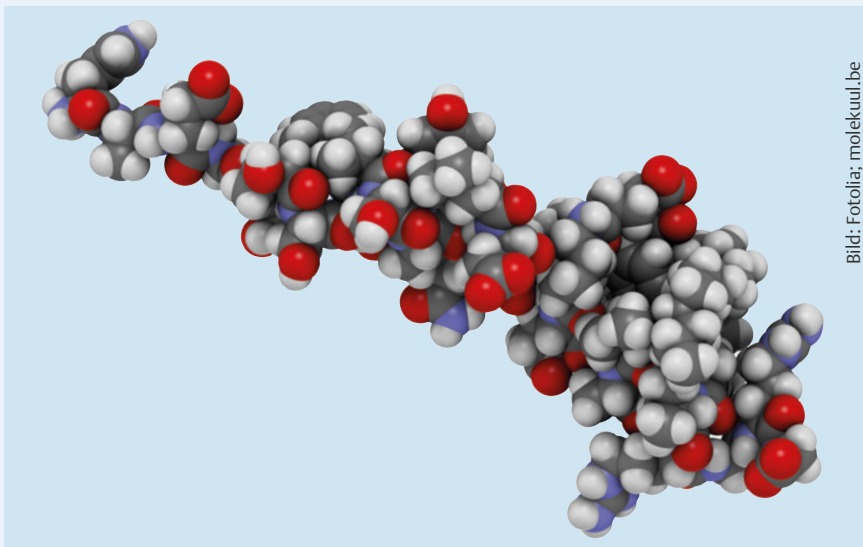


Bild: Fotolia; molekkuul.be

Abb. 1 CPK-Modell des GLP-1 Rezeptor-Agonisten Liraglutid.

Metformin als auch in späteren Krankheitsstadien [5].

Daten von Bain et al. unterstreichen, dass Liraglutid in einem frühen Stadium der Stoffwechselerkrankung die Blutzuckereinstellung besonders effektiv verbessert [6]: In der Post-hoc-Analyse wurden Patienten, die direkt nach Metformin-Versagen zusätzlich Liraglutid erhielten (Met-Add-on) mit einem Patientenkollektiv verglichen, das unter Metformin plus Sulfonylharnstoff (SU) keine zufriedenstellende glykämische Kontrolle mehr erreichte und von dem SU auf Liraglutid umgestellt wurde (SU-Switch). Patienten der SU-Switch-Gruppe wiesen dabei eine längere Erkrankungsdauer auf – im Median 9 Jahre vs. 6,5 Jahre in der Met-Add-on-Gruppe. Nach 12 Behandlungswochen hatten mit 69,7% signifikant mehr Patienten der Met-Add-on-Gruppe das Therapieziel ( $HbA_{1c}$ -Wert  $<7\%$ ) erreicht als Patienten, die von SU auf Liraglutid umgestellt worden waren (44,6%) [6].

#### Real-life-Daten unterstützen frühen Liraglutid-Einsatz

Die Ergebnisse klinischer Studien zum frühen Einsatz von Liraglutid stehen im Einklang mit den Auswertungen des nicht interventionellen Case-note-Surveys EVIDENCE: Bei Patienten, die vor Beginn der Therapie mit Liraglutid nur 1 oder 2 orale Antidiabetika (OAD) eingenommen hatten, ging der  $HbA_{1c}$ -Wert unter dem GLP-1-RA signifikant stärker zurück ( $-1,4\%$ ) als bei intensiver vortherapierter Patienten ( $-0,74\%$  bei 3 oder mehr OAD;  $p < 0,0001$ ) [7]. Patienten, deren Diabetes seit weniger als 5 Jahren bestand, erreichten eine  $HbA_{1c}$ -Reduktion von 1,22%. Patienten, die bereits 10 Jahre oder mehr an Diabetes erkrankt waren, erzielten dagegen nur noch einen  $HbA_{1c}$ -Rückgang von 0,76% ( $p < 0,0001$ ) [7].

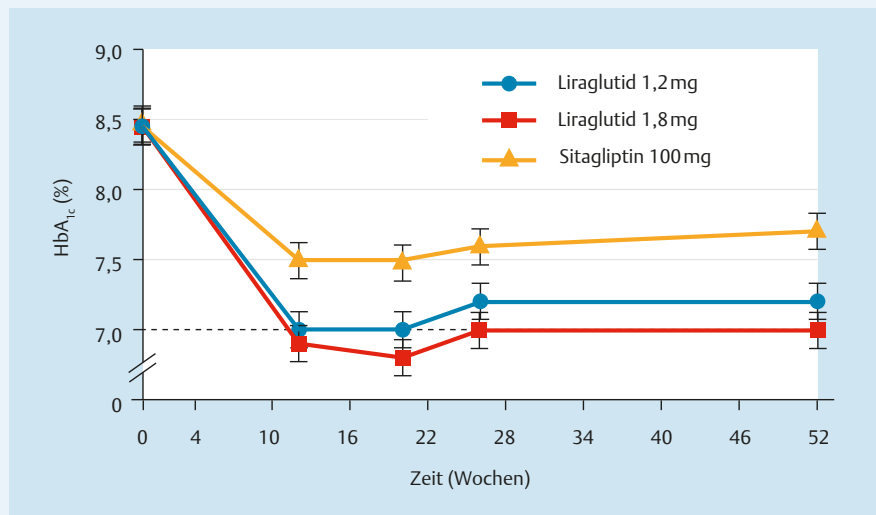


Abb. 2 Die mittlere  $HbA_{1c}$ -Reduktion war nach 52 Wochen unter dem GLP-1-RA Liraglutid (1,8 mg) signifikant größer als unter dem DPP-4-Hemmer Sitagliptin; mod. nach [1].

#### Vorteile von Liraglutid bleiben bei Therapieintensivierung erhalten

Liraglutid kann in nahezu allen Behandlungsstadien des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden. Im Positionspapier von ADA und EASD wird das inkretinbasierte Wirkprinzip neben dem Einsatz als Add-on-Therapie direkt nach Metformin auch im Rahmen einer intensivierten Therapie in Kombination mit Basalinsulin statt eines kurz wirksamen Mahlzeiteninsulins empfohlen [5]. Dies steht in Einklang mit der Zulassung von Liraglutid [8]. Die Vorteile der Gabe eines GLP-1-RA im Vergleich zur Applikation eines kurz wirksamen Insulins zur Hauptmahlzeit machen Daten von Mathieu deutlich: Patienten, die unter einem Basalinsulin in Kombination mit Metformin den  $HbA_{1c}$ -Zielwert  $<7\%$  nicht erreichten, profitierten mit Blick auf die glykämische Kontrolle von der zusätzlichen Liraglutid-Gabe stärker als von einem Mahlzeiteninsulin ( $HbA_{1c}$ -Reduktion nach 26 Wochen  $-0,74\%$  vs.  $-0,39\%$ ) [9]. Dabei war die Rate bestätigter hypoglykämischer Ereignis-

nisse pro Patientenjahr unter Liraglutid signifikant geringer als unter dem kurz wirksamen Insulin (1,0 vs. 8,15; geschätzte Rate Ratio: 0,13; 95%-KI: 0,08–0,21;  $p < 0,0001$ ) [9]. Unter Liraglutid nahmen die Patienten außerdem um durchschnittlich 2,8 kg ab, unter dem Mahlzeiteninsulin hingegen um 0,9 kg zu [9].

Monika Walter, München

#### Literatur

- 1 Pratley RE et al. Int J Clin Pract 2011; 65: 397–407
- 2 Buse JB et al. Lancet 2013; 381: 117–1244
- 3 Pratley R et al. Lancet 2014; 2: 289–297
- 4 Evans M et al. Diab Ther 2013; 4: 27–40
- 5 Inzucchi SE et al. Diabetes Care 2015; 38: 140–149
- 6 Bain SC et al. Diabetologia 2012; 55 (Suppl. 1): S330–S331
- 7 Penformis A et al. Diabetologia 2013; 56 (Suppl. 1): S356
- 8 Fachinformation Victoza®, Stand September 2015
- 9 Mathieu C et al. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 636–644

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung durch Novo Nordisk.

#### Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.

**Wirkstoff:** Liraglutid. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 6 mg/ml Liraglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in Saccharomyces cerevisiae. **Sonstige Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. **Art der Anwendung:** Victoza® wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die subkutane Injektion kann in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Victoza® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Victoza® sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Victoza® ist kein Ersatz für Insulin. Victoza® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Es liegen wenige bis keine Erfahrungen mit diesem Arzneimittel bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor, ein Einsatz bei schwerer Herzinsuffizienz wird nicht empfohlen. Derzeit kann Victoza® nicht empfohlen werden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz. Ebenso ist Victoza® bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (aller Stadien), entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese nicht zu empfehlen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Victoza® abzusetzen. Bei Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung u./od. vorbestehender Erkrankung der Bauchspeicheldrüse sollte Victoza® mit Vorsicht angewendet werden. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Basalinsulin-Dosis gesenkt werden. Patienten müssen auf das potenzielle Dehydrierungs-Risiko hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen. Victoza® soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Übelkeit, Durchfall; Häufig: Erkältung, Bronchitis, Hypoglykämie, Anorexie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, erhöhte Herzfrequenz, Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Gastritis, Flatulenz, abdominelles Spannungsgefühl, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominale Beschwerden, Zahnschmerzen, Ausschlag, Erschöpfung, Reaktionen an der Injektionsstelle; Gelegentlich: Dehydrierung, Urtikaria, Juckreiz, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, Unwohlsein; Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Darmverschluss; Sehr selten: Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis). **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark

Stand: September 2015