

Blutzuckersenkung, Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung und Betazellschutz

GLP-1-Analogue Liraglutide

**Zu den neueren Therapieoptionen bei Typ-2-Diabetes gehören die GLP-1-basierten Therapie-
strategien. An einem Satellitensymposium wurde das GLP-1-Analogue Liraglutide als kausal
orientierter Therapieansatz vorgestellt. Neben dem Blutzuckerwert senkte diese Substanz in
Studien auch den Blutdruck und liess die Kilos bei den meist übergewichtigen Patienten pur-
zeln. Überdies gibt es Hinweise, dass das GLP-1-Analogue Betazellen vor dem Untergang
schützt und die Betazellmasse wieder ansteigen lässt.**

Eine Schlüsselrolle bei der Blutzuckerregulation im menschlichen Organismus spielt das Darmhormon Glucagon-like-Peptid-1, kurz GLP-1. Das Inkretinhormon wird auf einen Nahrungsreiz hin gebildet und stimuliert die Insulinbildung und -freisetzung im Pankreas. Bei Diabetikern ist diese Reaktion vermindert. Es liegt ein sogenannter Inkretindefekt vor, der letztlich für die gestörte Glukoseregulation mitverantwortlich zeichnet. Von pathogenetischer Bedeutung ist zudem der Betazelluntergang, der unter herkömmlicher Therapie kontinuierlich fortschreitet und die Progression des Typ-2-Diabetes triggert. «Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind in aller Regel schon 60 Prozent der Betazellen zugrunde gegangen», verdeutlichte Professor Dr. Juris Meier aus Bochum die Situation.

Physiologische Regulations- mechanismen nachahmen

Es lag damit nahe, zu versuchen, auf pharmakologischem Weg in die gestörte Regulation einzugreifen und die physiologischen Steuerungsmechanismen so weit als möglich wieder zu etablieren. Dies gelingt durch GLP-1-basierte Therapiestrategien, wobei mit Liraglutide ein Wirkstoff verfügbar wird, der eine 97-prozentige Homologie zum körpereigenen GLP-1 besitzt. Das GLP-1-Analogue bindet spezifisch an die GLP-1-Rezeptoren und wirkt so dem reduzierten Inkretineffekt bei Typ-2-Diabetikern entgegen: «Es stimuliert ebenso wie physiologisches GLP-1 glukoseabhängig die Insulinsekretion», sagte Professor Dr. Michael Nauck aus Bad Lauterberg.

Doch GLP-1 vermittelt noch weitere Effekte: Es hemmt die Glukagonsekretion und damit die glukagoninduzierte hepatische Glukoneogenese und Glukosefreisetzung aus der Leber, fördert die Betazellproliferation und verzögert die Magenentleerung. Das GLP-1-Analogue vermittelt prinzipiell die gleichen Effekte. Juris Meier wies darauf hin, dass tier- und in-vitro-experimentelle Befunde für die Hem-

mung der Apoptose von Betazellen und die Förderung der Betazellproliferation durch Liraglutide sprechen.

Für das GLP-1-Analogue spreche ferner die selektive Wirkung auf die GLP-1-Rezeptoren, so Nauck, während Substanzen wie die DPP-4-Hemmer (Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer), die den Abbau von GLP-1 hemmen, auch auf andere Zielstrukturen wirken. Als weitere Vorteile einer Behandlung mit Liraglutide hob Nauck die hohe GLP-1-Homologie hervor und die 24 Stunden andauernde Wirksamkeit, welche die nur einmal tägliche Gabe des Wirkstoffs erlaubt. Da die Insulinsekretion glukoseabhängig stimuliert wird, seien Hypoglykämien durch Liraglutide nicht zu befürchten, was nach Nauck die Sicherheit der Therapie deutlich erhöht.

Ausgeprägte HbA_{1c}-Senkung

Das GLP-1-Analogue wurde im LEAD-Studienprogramm (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) untersucht, in das mehr als 4000 Patienten aus 40 Ländern eingeschlossen waren. LEAD umfasste sechs Einzelstudien mit Liraglutide als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen etablierten Antidiabetika. Die Studien wurden randomisiert doppelblind über Zeiträume von 26 bis 52 Wochen durchgeführt. Die Daten sind laut Professor Dr. Jiten Vora aus Liverpool überzeugend: «Der HbA_{1c}-Wert wird je nach Ausgangslage um 0,8 bis 1,8 Prozentpunkte gesenkt.» Dadurch werde unter der Gabe von 1,8 mg Liraglutide täglich bei 71 Prozent der Patienten der Zielwert des HbA_{1c} unter 7 Prozent erreicht. Bemerkenswert sei, dass die gute Blutzuckereinstellung gewährleistet wird, ohne dass ein relevantes, substanzspezifisches Hypoglykämierisiko bestehe, sagte Vora.

Anhaltende Gewichtsreduktion

«Die Wirkungen von Liraglutide gehen aber deutlich über die Glukoseregulation hinaus», betonte Professor Dr. Michael H. Davidson aus Chicago. So senkt das GLP-1-

Analogon auch den Blutdruck, und zwar systolisch um durchschnittlich 2,59 mmHg. Während es unter anderen Antidiabetika häufig zu einer Gewichtszunahme kommt, zeigte sich unter Liraglutide zudem eine Gewichtsreduktion, abhängig von der jeweiligen Therapiestrategie, um bis zu 3,2 Kilogramm. «Dabei wird vor allem das viszerale Fettgewebe reduziert», so Davidson.

Ob sich diese Effekte in einer nachhaltigen Reduktion der kardiovaskulären Gefährdung niederschlagen, ist nach Angaben des US-Mediziners noch in Studien zu belegen. Es sei wahrscheinlich, weil gleich mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflusst werden und weil GLP-1 per se inotrop wirksam ist, eine Vasodilatation vermittelt, die Glukoseaufnahme in Myokardzellen erleichtert und zudem eine postischämische Erholung der Herzmuskelzellen fördert.

Über Jahre stabile Glukoseeinstellung

Dass sich die Stoffwechsellage von Patienten mit Typ-2-Diabetes unabhängig von solchen günstigen Begleitwirkungen durch das GLP-1-Analogon langfristig stabilisieren lässt, belegen nach Dr. Anders Frid aus Malmö die erstmals beim EASD veröffentlichten Daten der LEAD-2-Ergänzungsstudie. Diese schloss sich der LEAD-2-Studie an, in der zunächst 1091 Patienten mit Typ-2-Diabetes sechs Monate lange doppelblind randomisiert mit Liraglutide (0,6, 1,2 oder 1,8 mg/Tag) plus Metformin, Glimepirid plus Metformin oder Metformin plus Placebo behandelt worden waren. Diese Studie ergab eine deutlich stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter Liraglutide, wobei zugleich unter 1,8 mg täglich signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert unter 7 Prozent erreichten als unter Metformin allein oder unter Metformin plus Glimepirid. Es schloss sich eine eineinhalbjährige offene Studienphase an, in der alle Patienten Liraglutide plus Metformin erhalten konnten. «Die HbA_{1c}-Senkung blieb dabei über den gesamten Zeitraum hin konstant erhalten», betonte Frid in Wien. «Das Hypoglykämierisiko war aber um das rund Zehnfache niedriger als unter dem Sulfonylharnstoff», ergänzte er. Bemerkenswert war nach Frids Worten ausserdem die konstante Reduktion des Körpergewichts um durchschnittlich drei Kilogramm unter Liraglutide, während das Körpergewicht der Studienteilnehmer in der Glimepiridgruppe anstieg.

Vergleich mit Exenatide

Inzwischen liegen mit der LEAD-6-Studie auch die Daten eines ersten Head-to-Head-Vergleichs innerhalb der GLP-1-Analoga vor, wie Professor Dr. Wolfgang E. Schmidt aus Bochum sagte. So wurden in der LEAD-6-Studie 464 Patienten entweder mit einmal täglich 1,8 mg Liraglutide oder zweimal täglich 10 µg Exenatide behandelt. Es zeigte sich eine signifikant stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Liraglutide, was auch eine etwas höhere Rate an Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert unter 7 Prozent zur Folge hatte. Mit

Take Home Messages

- GLP-1-basierte Therapiestrategien ahmen relativ gut die physiologische Blutzuckerregulation nach.
- Liraglutide bewirkt eine über mindestens zwei Jahre anhaltende ausgeprägte konstante HbA_{1c}-Senkung.
- Die gute Glukosekontrolle ist von einer Reduktion des systolischen Blutdrucks und einer ausgeprägten und ebenfalls über Jahre konstant anhaltenden Gewichtsreduktion begleitet.
- Es gibt unter Liraglutide praktisch kein relevantes Hypoglykämierisiko.

beiden Substanzen zeigte sich neben der Blutzuckerkontrolle eine deutliche Gewichtsreduktion.

In der sich anschliessenden Verlängerungsphase, in der alle Patienten für weitere 14 Wochen Liraglutide erhalten konnten, ergab sich nach dem Switch von Exenatide zu Liraglutide eine weitere HbA_{1c}-Reduktion um 0,3 Prozentpunkte und eine zusätzliche Gewichtsreduktion um 0,9 Kilogramm. Der Blutdruck, der bereits in der ersten Studienphase gesenkt worden war, reduzierte sich weiter um durchschnittlich 3,8 mmHg systolisch.

Fasst man die Daten der LEAD-1- bis LEAD-6-Studie in einer Metaanalyse zusammen und wertet sie hinsichtlich der von der ADA (American Diabetes Association) vorgegebenen Zielparameter der Therapie (HbA_{1c} unter 7%, systolischer Blutdruck unter 130 mmHg, keine Gewichtszunahme) gemeinsam aus, so belegen die Ergebnisse nach Professor Dr. Bernhard Zinman, Toronto, die umfassende klinische Wirksamkeit des GLP-1-Analogons. Unter Liraglutide erreichten 21 Prozent der Patienten bei einer mit 1,2 mg täglich vergleichsweise niedrigen Dosierung alle drei Zielwerte. Unter 1,8 mg Liraglutide täglich stieg der Anteil auf 25 Prozent und lag damit weit höher als unter allen anderen getesteten Therapiestrategien.

Christine Vetter

Interessenlage: Die Teilnahme an der Veranstaltung erfolgte auf Einladung von Novo Nordisk.

Symposium «Changing the course of diabetes with modern treatments» und Pressekonferenz Novo Nordisk anlässlich der 45. Jahrestagung der EASD am 29. und 30. September 2009 in Wien.