

Exenatid versus Glimepirid als Add-on zu Metformin bei Typ-2-Diabetes

Ergebnisse der EUREXA-Studie

Wenn Metformin zur Therapie des Typ-2-Diabetes allein nicht mehr ausreicht, sorgt die zusätzliche Gabe des GLP-1-Agonisten Exenatid für eine bessere glykämische Kontrolle als die additive Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid. Darauf weisen die Ergebnisse der EUREXA-Studie hin.

LANCET

Bei Typ-2-Diabetes wird als Erstlinientherapie sehr häufig Metformin eingesetzt. Reicht Metformin nicht mehr aus, kann zusätzlich ein zweites Antidiabetikum gegeben werden, doch ist bis anhin nicht gut untersucht, welche Substanz dafür am besten geeignet ist. Oft werden Sulfonylharnstoffe als Add-on verordnet, weil sie rasch wirken und kostengünstig sind. Sie können die Betazellfunktion zwar kurzfristig verbessern, doch wird die glykämische Kontrolle im Behandlungsverlauf schlechter. Weil zudem das Hypoglykämierisiko unter Sulfonylharnstoffen erhöht sein kann, werden sie in der klinischen Praxis eher vorsichtig dosiert.

GLP-(«glucagon-like peptide»)-1-Rezeptor-Agonisten haben sich in der Behandlung des Typ-2-Diabetes etabliert. Sie bessern die glykämische Kontrolle, indem sie die Insulinsekretion glukoseabhängig stimulieren, und sind nicht mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert. Darüber hinaus führen GLP-1-Agonisten zu Gewichtsverlust und verbessern Biomarker des kardiovaskulären Risikos. In klinischen Studien wurde unter der Therapie mit GLP-1-Agonisten eine Verbesserung der Betazellfunktion beobachtet, was erwarten lässt, dass GLP-1-Agonisten die Krankheitsprogression möglicherweise verzögern. Ziel der Studie EUREXA (European Exenatide) war es, die Dauer der glykämischen Kontrolle zu untersuchen, die bei Typ-2-Diabetikern, welche mit Metformin nicht adäquat eingestellt sind, mit dem GLP-1-

Agonisten Exenatid zweimal täglich beziehungsweise mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid erreicht werden kann.

Studiendesign

Diese offene, randomisierte, kontrollierte Studie wurde an 128 Zentren in 14 Ländern zwischen September 2006 und März 2011 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren, deren Typ-2-Diabetes mit Metformin nicht ausreichend eingestellt war. Die Patienten erhielten randomisiert zusätzlich zu Metformin entweder Exenatid (2-mal/Tag, n = 490) oder Glimepirid (1-mal/Tag, n = 487). Die Randomisierung wurde durch zuvor festgelegte HbA_{1c}-Wert-Kategorien stratifiziert. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten einer inadäquaten glykämischen Kontrolle und der Notwendigkeit einer alternativen Behandlung; dies war definiert als HbA_{1c}-Konzentration von über 9 Prozent in den ersten 3 Behandlungsmonaten oder von über 7 Prozent an zwei konsekutiven Kontrollterminen nach den ersten 6 Behandlungsmonaten. Es wurde eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse

Die vergleichende Behandlung (Exenatid vs. Glimepirid) erfolgte über einen Zeitraum von bis zu 4½ Jahren. Damit ist die EUREXA-Studie die längste bisher durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Ein Therapieversagen trat in der Exenatidgruppe seltener auf (bei 203 Patienten, 41%) als in der Glimepiridgruppe (262, 54%). Einen HbA_{1c}-Wert unter 7 Prozent erreichten 218 (44%) der Patienten in der Exenatidgruppe und 150 (31%) der Patienten in der Glimepiridgruppe (p < 0,0001); 140 (29%) versus 87 (18%) erzielten einen HbA_{1c}-Wert von 6,5 Prozent oder tiefer (p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zu einer inadäquaten HbA_{1c}-Kontrolle betrug in der

Merksätze

- Der GLP-1-Rezeptor-Agonist Exenatid kann zusätzlich zu Metformin verabreicht die glykämische Kontrolle über einen längeren Zeitraum und bei mehr Patienten aufrechterhalten als eine Add-on-Therapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid.
- Unter Exenatid kommt es zu einer günstigeren Gewichtsentwicklung und seltener zu Hyperglykämien als unter Glimepirid; insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten ist jedoch mit gastrointestinalen Nebenwirkungen zu rechnen.

Exenatidgruppe 180 Wochen und in der Glimepiridgruppe 142,1 Wochen (p = 0,032). Im Vergleich zu den glimepiridbehandelten Diabetikern kam es bei den mit Exenatid therapierten Patienten zu einer signifikant grösseren Gewichtsreduktion (p < 0,0001) sowie seltener zu dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien (p < 0,0001), nächtlichen Hypoglykämien (p < 0,007) und Hypoglykämien während des Tages (p < 0,0001).

Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (meist gastrointestinaler Art) wurden in der Exenatidgruppe signifikant häufiger (p = 0,0005) beobachtet als in der Glimepiridgruppe, allerdings nur während der ersten 6 Monate. ❖

Andrea Wülker

Baptist Gallwitz et al.: Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2270–2278.

Interessenlage: Einige Autoren geben an, für verschiedene pharmazeutische Unternehmen als Berater tätig zu sein und von diesen Firmen Honorare erhalten zu haben. 5 der 11 Autoren sind bei Eli Lilly and Company angestellt. Die Studie wurde von Eli Lilly and Company und von Amlylin Pharmaceuticals finanziert.