

# Einmal wöchentliche Dosierung bei allen Subgruppen wirksam

## Post-hoc-Analyse zu retardiertem Exenatid bei Diabetes Typ 2

Eine gepoolte Analyse untersuchte bei Diabetespatienten mit unterschiedlichen Charakteristika die Wirksamkeit und die Sicherheit des 1-mal wöchentlich verabreichten GLP-1-Rezeptor-Agonisten Exenatid.

### INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

In den USA und in Europa sind zwei Formulierungen des GLP-(«glucagon-like peptide»)-1-Rezeptor-Agonisten Exenatid zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Diabetes Typ 2 verfügbar. Dabei handelt es sich um Exenatid zweimal täglich (Byetta®) und Exenatid einmal wöchentlich (Bydureon®).

In der retardierten Darreichungsform ist Exenatid in Mikrohohlkugeln («microspheres») eingekapselt, aus denen es nach der Injektion kontinuierlich freigesetzt wird. Zu Beginn der Behandlung lässt sich innerhalb von 2 Wochen die minimal wirksame Konzentration erreichen, und im Zeitraum von 6 bis 10 Wochen liegen Steady-State-Konzentrationen vor. In den USA ist Exenatid 1-mal wöchentlich zur Behandlung von Diabetes Typ 2 als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion sowie in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff oder einer Kombination aus Metformin/Thiazolidindion zugelassen\*.

#### Gepoolte Studienanalyse

Patienten mit Diabetes Typ 2 weisen unterschiedliche demografische und physiologische Merkmale auf, die sich auf einen Therapieerfolg auswirken können. In Diabetesstudien sind die Teilnehmerzahlen oft zu gering, um die Effektivität eines Medikaments bei verschiedenen Patientencharakteristika erfassen zu können, und Metaanalysen umfassen meist keine Daten auf der Basis einzelner Patienten. Über eine Auswertung zusammengefasster Daten

ähnlich konzipierter Studien besteht jedoch die Möglichkeit, mit höheren Patientenzahlen zu arbeiten und Analysen im Hinblick auf spezifizierte Patientengruppen durchzuführen.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Exenatid 1-mal wöchentlich bei unterschiedlichen Patienten besser beurteilen zu können, führten amerikanische Wissenschaftler deshalb eine gepoolte Post-hoc-Analyse mit 7 randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien durch, deren Dauer von 23 bis 32 Wochen variierte. Die Teilnehmer aller Einzelstudien wurden anhand ihrer Charakteristika folgenden Subpopulationen zugeordnet:

- ❖ Alter zu Studienbeginn (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)
- ❖ Geschlecht (männlich/weiblich)
- ❖ Rasse (weiss/schwarz/asiatisch/hispanisch)
- ❖ Diabetesdauer (< 10 Jahre/≥ 10 Jahre)
- ❖ Body-Mass-Index (BMI; < 25/≥ 25 bis < 30/≥ 30 bis < 35/≥ 35 bis < 40/≥ 40).

#### Ergebnisse

In der gepoolten Analyse wurden die Daten von insgesamt 1719 Personen ausgewertet. Das durchschnittliche Alter betrug 55 (SD [«standard deviation»] 10) Jahre, der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert lag bei 8,5 (1,1) Prozent, und die Patienten wogen median 87,4 (20,5) kg.

In allen Subpopulationen wurden signifikante Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts, der Nüchternblutglukose und des Körpergewichts im Vergleich zur Baseline beobachtet. In den meisten Subpopulationen konnten zudem signifikante Verbesserungen des systolischen und/oder des diastolischen Blutdrucks und verschiedener Lipidparameter erzielt werden. Lediglich in der schwarzen Subpopulation war keine signifikante Veränderung der Blutdruckwerte und der Lipidwerte festzustellen. In den Subpopulationen der jeweiligen BMI-Bereiche wurden unterschiedlich ausgeprägte Verbesserungen des systolischen oder dia-

### Merksätze

- Mit Exenatid einmal wöchentlich wird unabhängig von Patientencharakteristika eine signifikante Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts, der Nüchternblutglukose und des Körpergewichts erreicht.
- Bei den meisten Patienten verbessern sich auch Blutdruck- und Lipidwerte.

stolischen Blutdrucks und einzelner Lipidwerte beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gruppenübergreifend Hypoglykämien (16,4%), Übelkeit (14,7%), Diarrhö (10,9%) und Nasopharyngitis (7,2%).

#### Diskussion

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse waren konsistent mit den Ergebnissen der ausgewerteten Einzelstudien und zeigten, dass mit Exenatid 1-mal wöchentlich unabhängig von Baselinecharakteristika eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle und des Körpergewichts erreicht wird.

Für eine Stärke ihrer Studie halten die Autoren, dass in ihr im Gegensatz zu Metaanalysen, die auf der Basis zusammengefasster Statistiken einzelner Studien durchgeführt werden, individuelle Patientendaten ausgewertet wurden. Darüber hinaus war das Design der eingeschlossenen Phase-3-Studien ähnlich genug, um eine gepoolte Analyse vornehmen zu können. Zu den Limitationen gehört nach ihrer Ansicht, dass in einzelnen Subpopulationen nur geringe Patientenzahlen vorlagen, dass ein Kontrollarm fehlte und dass keine Adjustierung für Störvariablen vorgenommen wurde. ❖

#### Petra Stöltling

\*Anmerkung d. Red.: In der Schweiz ist Bydureon® zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 als Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Thiazolidindion, Metformin und einem Sulfonylharnstoff, Metformin und einem Thiazolidindion indiziert, wenn durch diese oralen Antidiabetika in maximal verträglicher Dosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird.

Pencek R et al.: Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract* 2012; 66(11): 1021–1032.

Interessenkonflikte: Alle Autoren sind Angestellte und Aktionäre bei Amylin Pharmaceuticals.