

Nur einmal wöchentlich: GLP-1-Analoga im Vergleich

Mithilfe einer Netzwerkmetaanalyse verglichen britische Forscher die relative Wirksamkeit und Sicherheit lang wirksamer GLP-1-Analoga. Im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko, den Blutdruck, die Blutfettwerte und die Serumwerte des C-reaktiven Proteins waren die Effekte der einzelnen Substanzen vergleichbar. Bezüglich der HbA_{1c}-Spiegel, der Nüchternplasmaglukosewerte und des Körpergewichts zeigten sich dagegen Wirksamkeitsunterschiede.

Annals of Internal Medicine

Bei Diabetes Typ 2 handelt es sich um eine progressive Stoffwechselerkrankung mit erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen. Als wichtigstes diagnostisches Charakteristikum gilt die Hyperglykämie. Die Anzahl der Antidiabetika hat in den letzten zehn Jahren beträchtlich zugenommen.

Die relativ neuen GLP (glucagon-like peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) stimulieren die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Des Weiteren verlangsamten sie die Magenentleerung und vermindern die Nahrungsaufnahme.

MERKSÄTZE

- ❖ Unter Dulaglutid 1,5 mg wurde die ausgeprägteste Senkung des HbA_{1c}-Werts beobachtet.
- ❖ Der Nüchternplasmaglukosespiegel wurde mit Exenatid einmal wöchentlich am wirksamsten gesenkt.
- ❖ Taspoglutid 20 mg, Exenatid einmal wöchentlich und Dulaglutid 1,5 mg reduzieren das Körpergewicht.
- ❖ Im Hinblick auf den Blutdruck, die Blutfettwerte und die Serumwerte des C-reaktiven Proteins sind alle GLP-1-RA ähnlich wirksam.
- ❖ Alle GLP-1-RA weisen ein vergleichbares Hypoglykämierisiko auf.
- ❖ Unter Taspoglutid ist das Risiko für Übelkeit am höchsten.

Derzeit empfehlen die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) eine Behandlung mit GLP-1-RA für Diabetespatienten, deren metabolische Ziele mit Metformin (\pm andere Antidiabetika) nicht erreicht werden können.

Die beiden ersten GLP-1-RA mussten einmal täglich (Liraglutid; Victoza[®]) oder zweimal täglich (Exenatid; Byetta[®]) subkutan injiziert werden. Mittlerweile wurden lang wirksame GLP-1-RA entwickelt, die nur noch einmal wöchentlich appliziert werden müssen.

In einem Review mit Netzwerkmetaanalyse verglichen Francesco Zaccardi von der University of Leicester (Grossbritannien) und seine Arbeitsgruppe nun die komparative Wirksamkeit und Sicherheit folgender GLP-1-RA:

- ❖ Albiglutid 30 mg/50 mg (Eperzan[®])
- ❖ Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg (Trulicity[®])
- ❖ Exenatid 1-mal wöchentlich 2 mg (Bydureon[®])
- ❖ Semaglutid (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Taspoglutid 10 mg/20 mg (nicht im AK der Schweiz).

Als primären Endpunkt definierten die Forscher den HbA_{1c}-Wert.

Ergebnisse

Die Wissenschaftler schlossen 34 randomisierte, kontrollierte Studien aus dem Zeitraum von 2008 bis 2015 mit insgesamt 21 126 Teilnehmern in ihre Netzwerkmetaanalyse ein. Die Beobachtungsdauer der einzelnen Studien reichte von 24 bis 156 Wochen. Zu Semaglutid lagen keine Daten vor.

Im Vergleich zu Placebo senkten alle GLP-1-RA den HbA_{1c}-Wert. Die durchschnittliche Reduzierung der HbA_{1c}-Werte (95%-Konfidenzintervall [KI]) betrug für

- ❖ Dulaglutid 1,5 mg: -1,4% (-1,6 bis -1,2%)
- ❖ Exenatid 1-mal wöchentlich: -1,3% (-1,5 bis -1,1%)
- ❖ Dulaglutid 0,75 mg: -1,2% (-1,4 bis -1,0%)
- ❖ Taspoglutid 20 mg: -1,1% (-1,3 bis -0,9%)
- ❖ Albiglutid 1,5 mg: -1,0% (-1,2 bis -0,8%)
- ❖ Taspoglutid 10 mg: -0,9% (-1,2 bis -0,8%).

Beim Vergleich der GLP-1-RA untereinander wurde der grösste Unterschied der HbA_{1c}-Werte zwischen Dulaglutid 1,5 mg und Taspoglutid 10 mg beobachtet (-0,4%; 95%-KI: -0,7 bis -0,2%).

Zudem reduzierten alle GLP-1-RA die Nüchternplasmaglukosewerte im Vergleich zu Placebo. Exenatid einmal wöchentlich (-2,2 mmol/l) war mit der ausgeprägtesten Reduzierung verbunden, gefolgt von Dulaglutid 1,5 mg (-2,2 mmol/l), Taspoglutid 20 mg (-1,9 mmol/l), Dulaglutid 0,75 mg (-1,7 mmol/l), Taspoglutid 10 mg (-1,6 mmol/l) und Albiglutid (-1,5 mmol/l). Die grösste Differenz der Nüchternplasmaglukosewerte wurde zwischen Exenatid einmal wöchentlich und Albiglutid errechnet (-0,7 mmol/l; 95%-KI: -1,1 bis 0,2 mmol/l). In der Netzwerkmetaanalyse zeigte sich unter Taspoglutid 20 mg eine signifikante Reduzierung des Körpergewichts von 1,3 kg im Vergleich zu Placebo. Eine Gewichtsabnahme wurde auch unter Exenatid einmal wöchentlich (-0,8 kg), Dulaglutid 1,5 mg (-0,8 kg) und Taspoglutid 10 mg (-0,6 kg) beobachtet. Mit Albiglutid (-0,2 kg) und Dulaglutid 0,75 mg (0,2 kg) konnte das Körpergewicht dagegen nicht reduziert werden. Bezüglich des Gewichtsverlusts ergab sich die grösste Differenz zwischen Taspoglutid 20 mg und Dulaglutid 0,75 mg (-1,5 kg; 95%-KI: -2,2 bis -0,8 kg).

Im Hinblick auf den Blutdruck, die Blutfettwerte und die Serumwerte des C-reaktiven Proteins zeigten sich klinisch unbedeutende oder keine Unterschiede zwischen den GLP-1-RA. Auch das Hypoglykämierisiko war unter

allen Substanzen vergleichbar. Exenatid einmal wöchentlich erhöhte im Vergleich zu Albiglutid und Dulaglutid 0,75 mg/1,5 mg die Herzfrequenz um 1,4 bis 3,2 Schläge/min.

Alle GLP-1-RA waren im Vergleich zu Placebo mit einem signifikant erhöhten Risiko für Übelkeit verbunden. Unter Albiglutid war dieses Risiko um das 1,4-Fache erhöht, unter Taspoglutid 20 mg um das 8,3-Fache. Das Risiko der anderen Substanzen lag dazwischen. In der Netzwerkmetaanalyse ergab sich für Taspoglutid 20 mg das höchste Risiko für Übelkeit (Odds Ratio [OR]: 1,9–5,9).

Fazit

Mit Dulaglutid 1,5 mg, Exenatid einmal wöchentlich und Taspoglutid 20 mg wurde im Vergleich zu den anderen lang wirksamen GLP-1-RA eine ausgeprägtere Reduzierung der HbA_{1c}-Werte, der Nüchternplasmaglukosewerte und des Körpergewichts erreicht. Taspoglutid war mit dem höchsten

Risiko für Übelkeit verbunden. Das Hypoglykämierisiko aller Substanzen war vergleichbar.

Diskussion

Die Netzwerkmetaanalyse hatte das Ziel, Ärzte bei einer patientenzentrierten Entscheidung für einen lang wirksamen GLP-1-RA unter Abwägung des individuellen Nutzens und der Risiken zu unterstützen. Neben der Senkung des HbA_{1c}-Werts sollten bei therapeutischen Entscheidungen nach Ansicht der Autoren auch andere Gesichtspunkte wie das Körpergewicht, das Hypoglykämierisiko und gastrointestinale Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Die Wissenschaftler weisen darauf hin, dass die Größenordnung der HbA_{1c}-Reduzierung vom jeweiligen Ausgangswert eines Patienten abhängen könnte, da ausgeprägtere Reduzierungen meist mit höheren Werten zu Behandlungsbeginn verbunden sind. In den meisten ausgewerteten Studien waren jedoch lediglich Baseline-adjustierte HbA_{1c}-

Differenzen angegeben. Zudem wurden alle GLP-1-RA bei Patienten mit unterschiedlichen Charakteristiken und HbA_{1c}-Werten evaluiert.

Als Limitierungen ihrer Studie erachten die Autoren die fehlenden Daten für Semaglutid und heterogene Definitionen der Studienendpunkte. Als weitere Einschränkung werteten sie, dass in 73 Prozent der ausgewerteten Studien bei unvollständigen Daten die LOCF (last observation carried forward)-Methode angewendet wurde und somit eine Publikationsverzerrung vorliegen könnte. ❖

Petra Stölting

Quelle: Zaccardi F et al.: Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164(2): 102–113.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Sanofi-Aventis finanziert. 2 der 5 Studienautoren haben Gelder von Sanofi-Aventis und anderen Pharmaunternehmen erhalten.

Kurzfachinformationen

Atorvastatin Helvepharm. W: Atorvastatinum I: A) Reduktion erhöhter Blutfettspiegel (Gesamt-/LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeride) bei primärer/familiärer Hypercholesterinämie sowie Mischformen der Hyperlipidämie, wenn Diät oder andere Massnahmen nicht ausreichend wirken. B) Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie als ergänzende Therapie zu anderen Lipidsenkern oder als Monotherapie, falls andere Therapiemassnahmen nicht zur Verfügung stehen. C) Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei hohem Risiko für ein solches Ereignis zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. D: Für alle Gruppen Anfangsdosis 10 mg/1 × täglich. A) Im Allgemeinen kann die Anfangsdosis beibehalten werden. B) Empfohlene Dosis 10–80 mg täglich. C) Die in klinischen Studien untersuchte Dosis betrug 10 mg/Tag. KI: aktive Lebererkrankung oder unklare dauerhafte Erhöhung der Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des Normwerts, Cholestase, Myopathien, Schangerschaft, Stillzeit. VM: Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn, dann periodisch, bei erheblichem Anstieg Dosisreduktion oder Therapieabbruch. Vorsicht bei: beträchtlichem Alkoholkonsum und/oder Lebererkrankung in der Anamnese. Bei TIA oder Schlaganfall in der Anamnese Nutzen/Risiko bei Therapie mit 80 mg unsicher. Risiko für Myalgie, Myositis, Myopathie bis Rhabdomyolyse kann insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein, in diesen Fällen sorgfältiges klinisches Monitoring empfohlen. Reaktionsfähigkeit kann beeinträchtigt sein. IA: Ciclosporin, Fibrate, Colchicin, Telaprevir, Boceprevir, HIV-Protease-Inhibitoren (auch Kombinationen), Niacin, Antimykotika vom Azol-Typ, Erythromycin/Clarithromycin, Digoxin, orale Kontrazeptiva, Sulfonharnstoff, CYP450-3A4-Inhibitoren/Induktoren, Transporter- und Protease-Inhibitoren. Weitere Hinweise siehe Fachinformation. NW: Nasopharyngitis, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Schmerzen Rachen- und Kehtraum, Epistaxis, Magen-Darm-Beschwerden, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Leberwertänderung, erhöhte Creatinphosphokinasewerte. P: Filmtabletten zu 10, 20, 40, 80 mg, Packungen mit jeweils 30 bzw. 100 Tabletten. AK: B*. Zul-Inh.: Helvepharm AG, Frauenfeld. Stand der Information: November 2014 (SACH.ZTV.16.02.100). Ausführliche Informationen siehe www.swissmedinfo.ch.