

# EASD: Neues zu den GLP-1-Rezeptoragonisten

*Die GLP-1-Rezeptoragonisten sind bereits feste Bestandteile moderner therapeutischer Strategien beim Typ-2-Diabetes geworden. Mittlerweile werden Langzeitstudien zu den einzelnen Substanzen präsentiert, die die Wirksamkeit und die Sicherheit über mehrere Jahre zeigen. So auch im Rahmen des EASD-Kongresses 2013.*

In der randomisierten Open-label-Studie DURATION 3 wurde der GLP-1 Rezeptoragonist Exenatid über 3 Jahre mit Insulin Glargin verglichen (1). «Es handelt sich hier um die erste Studie, die einen direkten Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen injizierten Therapien über eine so lange Zeit anstellt», sagt dazu Erstautor Dr. Jaret Malloy von Bristol-Myers Squibb. Dieser Vergleich ist nicht nur von praktischem, sondern auch von theoretischem Interesse, zumal davon ausgegangen wird, dass die abnehmende Insulinproduktion beim Typ-2-Diabetiker über kurz oder lang zu einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle unter diversen Antidiabetika führen muss. Dazu wurden Patienten, die zunächst an einer 26-wöchigen Studie teilgenommen hatten, über insgesamt bis zu 156 Wochen beobachtet. Zunächst wurde innerhalb der ersten 26 Wochen der Therapieerfolg evaluiert. HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle war dabei definiert als HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 Prozent nach 26 Behandlungswochen. Verlust der HbA<sub>1c</sub>-Kontrolle war definiert als HbA<sub>1c</sub> > 7 Prozent bei 2 Kontrollen im Abstand von 10 bis 12 Wochen oder ein HbA<sub>1c</sub> > 9 Prozent bei 1 Kontrolle. Das Insulinregime wurde nach dem Aggressive Titration and Education (INITIATE) Algorithm eingestellt. Die Intention-to-Treat-(ITT-)Population bestand aus 233 Patienten in der Exenatid-(EQW-) und 223 in der Insulin-(IG-)Gruppe mit einem mittleren HbA<sub>1c</sub> von jeweils 8,3 Prozent und auch sonst vergleichbaren Charakteristika. Das 1-mal pro Woche injizierte EQW schnitt in dieser Studie sowohl über 26 Wochen als auch über die gesamten 3 Jahre besser ab als das IG. Während in der Exenatidgruppe nach 3 Jahren noch 50 Prozent kontrolliertes HbA<sub>1c</sub> zeigten, waren es in der Insulingruppe 43 Prozent. Die mediane Zeit mit kontrolliertem HbA<sub>1c</sub> betrug unter Exenatid 25,0 Monate, unter Insulintherapie 16,7 Monate. Besser schnitt die Insulintherapie im Hinblick auf den Nüchternzucker ab (-3,07 vs. -2,28 mmol/l). Dafür verloren die Patienten unter Exenatid an Gewicht (-3,44 kg), während sie unter Insulin geringfügig zunahmen (+0,70 kg). Die Autoren

betonen auch, dass die Insulindosis während der 3-jährigen Behandlung gesteigert werden musste (von 10 IE auf 31 IE in Woche 26 und 39 IE nach 3 Jahren), während die Exenatiddosis über die gesamte Dauer der Studie konstant auf 2 mg pro Woche festgelegt war.

## Gute Ergebnisse in Kombination mit Insulin

GLP-1-Rezeptoragonisten sind nicht nur eine Alternative zu Insulin (vor dem Hintergrund einer Metformintherapie), sondern können eine Insulintherapie auch ergänzen. Die Rationale liegt in den komplementären Wirkungen von Basalinsulin und Inkretinmimetika. Während Ersteres den Nüchternzucker beeinflusst, wirken die GLP-1-Rezeptoragonisten vorwiegend gegen postprandiale Zuckerspitzen. Tatsächlich brachte in der GetGoal-L-Studie Lixisenatid 1-mal täglich zusätzlich zu Basalinsulin im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktionen von HbA<sub>1c</sub>, postprandialer Plasmaglukose und Körpergewicht (2). Im Rahmen des EASD 2013 wurde nun eine Post-hoc-Analyse der GetGoal-L-Studie präsentiert, die den Einfluss des Nüchternzuckers (FPG) bei Behandlungsbeginn auf den Therapieerfolg mit Lixisenatid untersuchte (3). Dazu wurden die Patienten anhand der Nüchternzucker in 3 Gruppen geteilt. Gruppe 1 hatte eine FPG von ≤ 6,7 mmol/l; Gruppe 2 eine FPG von > 6,7 bis ≤ 8,9 mmol/l und Gruppe 3 eine FPG von > 8,9 mmol/l. Als Wirksamkeitsparameter wurden HbA<sub>1c</sub>, Gewicht, 7-Punkte-Blutzuckerprofil aus der Selbstmessung sowie die basale Insulindosis erhoben. Hinsichtlich des HbA<sub>1c</sub> lagen die Gruppen ungeachtet der erheblichen Unterschiede in der FPG relativ nahe beisammen, zwischen 8,1 (Gruppe 1) und 8,7 Prozent (Gruppe 3). «Die Zugabe von Lixisenatid zur basalen Insulintherapie verbesserte in allen 3 Gruppen das HbA<sub>1c</sub>, das Körpergewicht und das Blutzuckerprofil. In Gruppe 1 mit dem niedrigsten Nüchternzucker war der Effekt jedoch am ausgeprägtesten. Dieser Befund passt zur bekannten Wirkung

## Erste Daten auch zum Typ-1-Diabetes

Ein völlig neues Einsatzgebiet für die GLP-1-Rezeptoragonisten ist deren (experimenteller) Einsatz beim Typ-1-Diabetes. Die Wirkung dieser Substanzgruppe auf die Insulinsekretion aus der Beta-Zelle spielt zwar bei Typ-1-Diabetikern naturgemäss keine Rolle, jedoch können Inkretinmimetika auch die Glukagon-Produktion unterdrücken, die Magenentleerung verlangsamen und bei der Gewichtskontrolle behilflich sein. «Es gibt Hinweise aus kleinen Studien, dass GLP-1-Rezeptoragonisten die glykämische Kontrolle bei Typ-1-Diabetikern verbessern können», sagt Prof. Dr. Simon R. Heller von der University of Sheffield Medical School. Im Rahmen der von ihm auf dem EASD präsentierten Studie wurden 45 erwachsene Typ-1-Diabetiker zusätzlich zu ihrer Insulintherapie mit 0,6, 1,2 oder 1,8 mg Liraglutid pro Tag oder mit Plazebo behandelt (6). Hinsichtlich des HbA<sub>1c</sub>, des Blutzuckerprofils und der Hypoglykämien wurden zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Allerdings wurde in den Armen mit 1,2 und 1,8 mg Liraglutid im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Reduktion der Insulindosis um 27 bzw. 24 Prozent erreicht. In den Liraglutidarmen nahmen die Patienten um bis zu 3,3 kg ab. Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf, ein Patient brach die Behandlung wegen Übelkeit unter Liraglutid ab. Angesichts dieser Daten fordern die Autoren grössere klinische Studien mit längerem Follow-up, um den potenziellen klinischen Benefit durch den Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten beim Typ-1-Diabetes evaluieren zu können.

reb

von Lixisenatid auf die postprandiale Zuckerkontrolle», sagt Dr. Josep Vidal von der Abteilung für Endokrinologie und Ernährung der Universität Barcelona.

Einen Vergleich zwischen Exenatid BID und einer intensivierten Insulintherapie mit titriertem Insulin Glargin und Bolusinsulin Lispro (IL) 3-mal täglich wurde in der 4B-Studie mit mehr als 1000 Patienten angestellt (4). Die Injektion von Exenatid zu den grossen Mahlzeiten stellt eine Alternative zum prandialen Insulin dar, von der man vor allem eine Reduktion des Hypoglykämierisikos und einen günstigen Einfluss auf das Körpergewicht erwartet. In der 4B-Studie wurde prospektiv untersucht, ob auf diesem Weg auch eine vergleichbare glykämische Kontrolle erreicht wird. Dazu wurden die Patienten zunächst über 12 Wochen mit einem Ziel von 5,6 mmol/l auf einen optimalen Nüchternzucker hin titriert und danach entweder auf prandiales Insulin Lispro eingestellt oder zusätzlich mit Exenatid behandelt. Dabei erwies sich die Kombination von basalem Insulin und dem GLP-1-Rezeptoragonisten als nicht unterlegen im Vergleich zur intensivierten Insulintherapie. Die Patienten aus der Exenatidgruppe hatten weniger Hypoglykämien während des Tages sowie weniger schwere Hypoglykämien und nahmen im Schnitt  $2,4 \pm 0,3$  kg ab.

### Neue Substanz in Phase-III-Studie

Gute Ergebnisse für den noch nicht zugelassenen GLP-1-Rezeptoragonisten Albiglutid ergab die Phase-III-Studie HARMONY 3 mit einer Laufzeit von 3 Jahren, die Albiglutid

vor dem Hintergrund einer Metformintherapie mit Sitagliptin und Glimepirid verglich. HARMONY 3 ist eine von 8 Studien aus dem Phase-III-Programm für Albiglutid (5). Die Studienpatienten hatten zuvor mit HbA<sub>1c</sub>-Werten von 7 bis 10 Prozent unter Metforminmonotherapie keine zufriedenstellende glykämische Kontrolle erreicht. Die Patienten erhielten randomisiert Albiglutid (30 mg), Plazebo, Sitagliptin (100 mg) oder Glimepirid (2 mg). Bei Erreichen prädefinierter Hyperglykämiekriterien wurde die Therapie in den Sitagliptin- und Glimepiridarmen angepasst. Patienten aus der Plazebogruppe erhielten bei einem HbA<sub>1c</sub> von 8,5 Prozent eine Rescuetherapie. Dazu Dr. Murray Stewart von GlaxoSmithKline, einer der Autoren der Studie, der in Barcelona die Zwei-Jahres-Daten aus HARMONY 3 präsentierte: «In allen aktiven Armen wurde eine Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> gesehen.» Diese war jedoch im Albiglutidarm am ausgeprägtesten und in den Sitagliptin- und Glimepiridarmen vergleichbar. Bei den Patienten aus der Plazebogruppe verschlechterte sich der Wert in Richtung Rescuepunkt. Unter Albiglutid lag das HbA<sub>1c</sub> nach 104 Wochen bei 7,5 Prozent, unter Sitagliptin und Glimepirid bei 7,8 Prozent. Der Vorteil von Albiglutid war signifikant. In diesen 104 Wochen nahmen die Patienten unter Albiglutid, Sitagliptin und Plazebo um rund ein Kilo ab, unter Glimepirid hingegen um 1,2 Kilo zu. Die Hypoglykämieraten ( $\leq 3,9$  mmol/l) betragen 4 Prozent für Plazebo, 2 Prozent für Sitagliptin, 18 Prozent für Glimepirid und 3 Prozent für Albiglutid.

**Reno Barth**

#### Literatur:

1. Malloy J et al. Sustaining HbA<sub>1c</sub> control over three years during treatment with exenatide once weekly compared with insulin glargine, Abstract 2, 49. EASD-Jahreskongress, 24. September 2013 in Barcelona.
2. Riddle MC et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L) Diabetes Care 2013; 36: 2489–2496.
3. Vidal J. et al. Therapeutic efficacy of lixisenatide added to basal insulin is greater when FPG is well-controlled, Abstract 06, 49. EASD-Jahreskongress, 24. September 2013 in Barcelona.
4. Wolffenbittel BHR et al. Glycaemic control and hypoglycaemia in metformin-treated T2DM patients with exenatide BID vs Insulin Lispro TID added to titrated insulin glargine QD: the 4B trial, Abstract 01, 49. EASD-Jahreskongress, 24. September 2013 in Barcelona.
5. Johnson S et al. HARMONY 3: 104 week efficacy of albiglutide compared to sitagliptin and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin, Abstract 05, 49. EASD-Jahreskongress, 24. September 2013 in Barcelona.
6. Heller SR et al. Positive effects of liraglutide as adjunct to insulin in type 1 diabetes: glycaemic control and safety in a randomised, double blind, placebo controlled crossover trial, Abstract 3, 49. EASD-Jahreskongress, 24. September 2013 in Barcelona.

Quelle: EASD 2013, Session OP 01 «Individualising the choice among GLP-1 receptor agonists» am 24. September 2013 in Barcelona.