

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Für Sie gelesen: Neue Studien zur Effektivität von Liraglutide
(Victoza®) in Kombination mit Metformin**

Fasching P

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (3), 84-86*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Für Sie gelesen

Neue Studien zur Effektivität von Liraglutide (Victoza®) in Kombination mit Metformin

Zusammengefasst und kommentiert von P. Fasching

Entsprechend den gültigen österreichischen und internationalen Leitlinien (Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft 2016; Empfehlungen der Amerikanischen und Europäischen Diabetes-Gesellschaften 2016) [1, 2] ist bei unzureichender Stoffwechsellkontrolle unter maximal tolerabler Metformin-Dosis eine Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) wie Liraglutide (Victoza®) als Therapieoption zulässig und für bestimmte Patientengruppen auch empfohlen. Im österreichischen Therapiealltag wird der Einsatz von Liraglutide einerseits durch die Notwendigkeit der einmal täglich subkutanen Verabreichung von Liraglutide gegenüber den oralen Therapieoptionen eingeschränkt, andererseits durch die im Vergleich zu oralen Therapieoptionen höheren Tagestherapiekosten. Derzeit erfolgt die Kassenerstattung von Victoza® im Einzelfallgenehmigungsverfahren üblicherweise dann, wenn abgesehen von einem Body Mass Index (BMI) von über 30 kg/m² und einem unzureichenden HbA1c-Wert eine bereits eingesetzte orale DPP-4-Hemmer-Therapie nicht den gewünschten Therapieerfolg im Hinblick auf Stoffwechsellkontrolle und allenfalls angestrebte Gewichtsreduktion erbracht hat. Der Antrag auf Regelerstattung („Gelbe Box“) wurde nach Herstellerangaben im Juli 2016 eingebracht.

Auch wenn bisher in der Literatur einige Vergleichsstudien („Head to Head“-Studien) von DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-RA publiziert wurden, die durchwegs eine um ca. 0,5 % stärkere HbA1c-Senkung und eine signifikante Gewichtsreduktion der untersuchten GLP-1-RA gegenüber den Gliptinen (DPP-4-Inhibitoren) gezeigt haben, gab es bisher keine Publikation, welche unter standardisierten Studienbedingungen die Fortführung einer vorbestehenden DPP-4-Hemmer-Therapie bei unbefriedigender Stoffwechsellkontrolle gegen

die Umstellung auf einen GLP-1-RA gezeigt hat. Diese Studie liegt nun vor:

■ Efficacy and safety of switching from Sitagliptin to Liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH™): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial

Bailey TS et al. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jul 6; doi: 10.1111/dom.12736 [Epub ahead of print]

Studiendesign

Im Rahmen dieser Studie wurden 407 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter maximal verträglicher Metformin-Dosis und 100 mg Sitagliptin 1× täglich bei unbefriedigender Stoffwechsellkontrolle in einer doppelblinden Weise entweder auf Liraglutide mit der Zieldosis 1,8 mg 1× täglich umgestellt oder auf Sitagliptin 100 mg belassen. Das Ausgangs-HbA1c lag dabei bei etwa 8,3 %, der BMI betrug im Mittel 32 kg/m², das Alter lag bei 56,4 Jahren, die Diabetesdauer betrug bei Studienbeginn knapp 8 Jahre.

Ergebnisse

Nach 26 Wochen der Intervention konnte der HbA1c-Wert unter Liraglutide 1,8 mg 1× täglich um 1,14 % gesenkt werden, unter Fortführung von Sitagliptin 100 mg um 0,54 %, was einer signifikanten HbA1c-Differenz von 0,61 % bei Woche 26 entspricht ($p < 0,0001$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich war die erzielte Gewichtsreduktion in Woche 26 mit –3,31 kg unter dem GLP-1-RA im Vergleich zu –1,64 kg unter Fortführung von Sitagliptin, entsprechend einer signifikanten Gewichtsreduktion von –1,67 kg ($p < 0,0001$). In Übereinstimmung mit der verbesserten Stoffwechsellkontrolle lag auch der Nüchternblutzucker un-

ter Liraglutide deutlich niedriger. Insgesamt konnten am Studienende mit dem GLP-1-RA 50,1 % der behandelten Patienten einen HbA1c-Wert von unter 7,0 % erreichen, im Vergleich zu nur 26,9 % unter prolongierter Sitagliptin-Therapie ($p < 0,0001$). Numerisch höher waren die bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit (Liraglutide 21,8 % versus Sitagliptin 7,8 %) und andere gastrointestinale Nebenwirkungen. Nicht unterschiedlich war hingegen der beobachtete Anstieg von Lipase und Amylase über die jeweiligen Normbereiche zwischen den beiden Therapiearmen.

Kommentar

Obwohl im Studiensetting auch in der Gruppe, welche Sitagliptin in unveränderter Dosis fortführte, ein deutlicher „Study-in“-Effekt zu vermerken war (HbA1c-Abfall bis Woche 26 immerhin –0,54 %, Gewichtsabnahme –1,64 kg), ist nach 26 Wochen doch eine signifikant stärkere antihyperglykämische Wirkung von Liraglutide 1,8 mg 1× tgl. zu konstatieren (HbA1c –0,61 %, $p < 0,0001$), bei einer um 1,67 kg signifikant größeren Gewichtsreduktion ($p < 0,001$), was sich auch in einem Erreichen des Ziel-HbA1c von unter 7 % in über 50 % der Patienten niederschlägt. Mit Ausnahme der vorbekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen traten dabei unter GLP-1-RA keine vermehrten klinischen Probleme auf.

Diese Studie bestätigt, dass bei mit Standardddosis eines DPP-4-Hemmers vorbehandelten Patienten mit unzureichender Stoffwechsellkontrolle die Umstellung auf Liraglutide 1,8 mg 1× tgl. sinnvoll ist, wenngleich auch zu beachten ist, dass nach Abzug des „Studien-einschlusseffektes“ eine zusätzliche HbA1c-Senkung von nur etwa 0,6 % im Schnitt zu vermerken ist. Dieses Ergebnis spiegelt die klinische Erfahrung im Alltag bei Umstellung eines DPP-4-Hemmers auf einen GLP-1-RA wider, da in diesem Fall eine aktive Sub-

stanz (DPP-4-Hemmer) aus der laufenden Therapie herausgenommen wird und durch einen GLP-1-RA ersetzt wird. Sollte der entsprechende Patient sein Gesundheitsverhalten nicht ändern (wie dies in einer klinischen Studie aber durch den „Einschlusseffekt“ unvermeidlich ist), so ist bei einem „reinen Medikamentenaustausch“ nicht die erwartete HbA1c-Senkung zwischen 1,0 % und 1,5 % wie bei De novo-Zugabe eines GLP-1-RA zu sehen.

Diese Wirkung von GLP-1-RA bei Metformin-vorbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne sonstige medikamentöse Vortherapie hat eine aktuelle Studie evaluiert:

■ Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial

Nauck MA et al. *Diabetes Care*. 2016 Jun 16; pii: dc152479 [Epub ahead of print]

Studiendesign

In dieser Studie wurden mit Metformin vorbehandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter maximal tolerierter Metformin-Dosis mit unzureichender Stoffwechselkontrolle eingeschlossen. Die 404 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei die eine einmal täglich den langwirksamen GLP-1-RA Liraglutide in der Zieldosis 1,8 mg tgl. zu einer beliebigen Tageszeit subkutan erhielt, die zweite Hälfte der Patienten den kurzwirksamen GLP-1-RA Lixisenatide mit der Zieldosis 20 µg 1× täglich, entweder zur ersten Mahlzeit des Tages oder vor dem Abendessen. In dieser Studie lag das Alter bei 56,2 Jahren, die durchschnittliche Diabetesdauer bei 6,4 Jahren, der BMI bei 34,7 kg/m² und das Ausgangs-HbA1c bei 8,4 %.

Ergebnisse

Nach 26 Wochen Behandlung fiel der HbA1c-Wert unter Liraglutide um 1,8 %, unter Lixisenatide um 1,2 %, was einer Differenz in der erzielten HbA1c-Senkung um 0,6 % entsprach ($p < 0,0001$). Dementsprechend erreichten unter Liraglutide 1,8 mg 74,2 % der behandelten Patienten einen HbA1c-Wert von un-

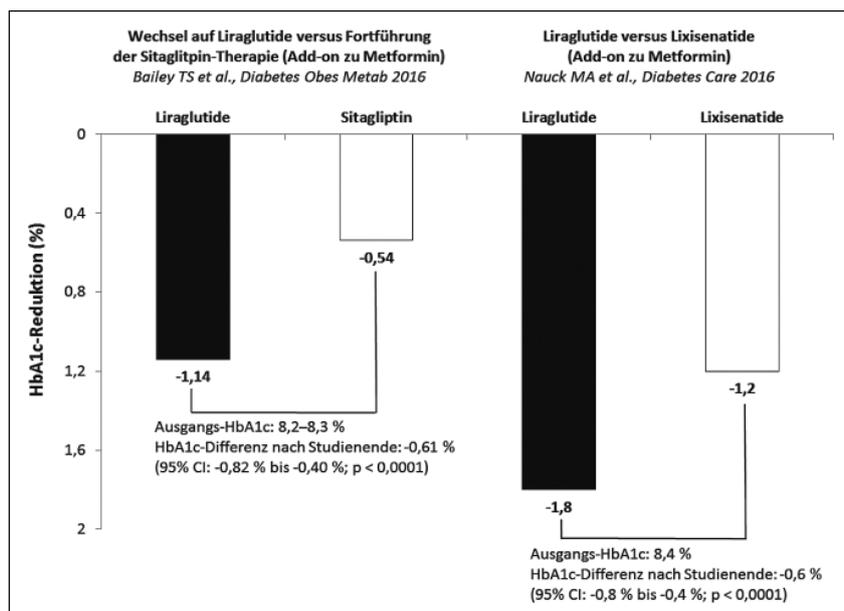


Abbildung 1: Antidiabetische Effektivität von Liraglutide in Kombination mit Metformin, links: nach Wechsel von Sitagliptin versus Fortführung der Sitagliptin-Therapie; rechts: im Head-to-head-Vergleich mit Lixisenatide (modifiziert nach [5, 6])

ter 7 %, während dies unter Lixisenatide 20 µg 1x tgl. nur 45,5 % der behandelten Patienten schafften. Nicht signifikant unterschiedlich war die beobachtete Gewichtsreduktion mit -4,3 kg für Liraglutide und -3,7 kg für Lixisenatide ($p = 0,23$). Entsprechend dem vermuteten Wirkprinzip eines kurzwirksamen GLP-1-RA (ausgeprägte Hemmung der Magenentleerung nach Injektion) war die Blutzuckerexkursion unter Lixisenatide im Vergleich zu Liraglutide nach jener Mahlzeit, bei welcher unmittelbar zuvor Lixisenatide injiziert wurde, geringer als unter Liraglutide, wobei hingegen die Gesamtglykämie (Glukosefläche unter einem Neun-Punkt-Tagesglukoseprofil) unter Liraglutide signifikant geringer war, ebenso wie der Nüchtern-glukosewert.

Die bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen waren in beiden Therapiearmen vergleichbar, ebenso die sehr seltenen berichteten hypoglykämischen Ereignisse. Unter Liraglutide wurde hingegen eine signifikante Erhöhung des Ruhepulses im Vergleich zu Lixisenatide um 3,6 Schläge pro Minute beobachtet, sowie eine stärkere Erhöhung der gemessenen Lipase- und Amylase-Werte ohne Hinweis auf Pankreatitis. Unter Lixisenatide entwickelten 75,4 % der behandelten Patienten nachweisbare Antikörper gegen die nicht-humane Substanz, wovon bei 25 % in vitro ein neutralisierender Effekt nachgewie-

sen wurde. In einer Post-hoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass jene Patienten mit neutralisierenden Anti-Lixisenatide-Antikörper geringere HbA1c-Reduktionen aufwiesen und damit den größten Unterschied in der Therapie-wirksamkeit im Vergleich zu Liraglutide zeigten (Wirkdifferenz: -0,99 % HbA1c, $p < 0,0001$).

Kommentar

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ausschließlich mit Metformin vorbehandelte Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von 8,4 % unter einer GLP-1-RA-Therapie nach 26 Wochen eine HbA1c-Senkung zwischen 1,8 % (Liraglutide 1,8 mg 1× täglich) und 1,2 % (Lixisenatide 20 µg 1× täglich) aufweisen, wobei die beobachteten Unterschiede in den Blutzucker-Tagesprofilen typisch für die antihyperglykämische Wirkung von langwirksamen (Liraglutide) und kurzwirksamen (Lixisenatide) GLP-1-RA sind. Die erzielte Gewichtsreduktion sowie die beobachteten Nebenwirkungen erscheinen dabei vergleichbar. Unter dem nicht-humanen Molekül Lixisenatide kommt es zu stärkerer Antikörperbildung, wobei bei den Patienten mit neutralisierenden Antikörpern gegen Lixisenatide eine geringere antihyperglykämische Wirkung festgestellt wurde.

Ergänzend sei angemerkt, dass für Lixisenatide mit der ELIXA-Studie [3] eine

kardiovaskuläre Endpunktstudie bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom vorliegt, welche die kardiovaskuläre Sicherheit von Lixisenatide belegt, während in der LEADER-Studie [4] für Liraglutide ein kardiovaskulärer Benefit bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung und hohem kardiovaskulärem Risiko gezeigt werden konnte.

■ Resümee (Abb. 1)

Eine Umstellung von mit Sitagliptin – als Stellvertreter eines DPP-4-Inhibitors – vorbehandelten Patienten mit unbefriedigender Stoffwechsellkontrolle auf Liraglutide macht Sinn, da damit im Vergleich zur Fortsetzung der Therapie mit Sitagliptin eine signifikante HbA1c-Senkung von $-0,61\%$ und zusätzlicher Gewichtsreduktion erzielt werden kann [5].

In Kombination mit Metformin bewirkt der langwirksame GLP-1-RA Liraglutide eine um $0,6\%$ stärkere HbA1c-Senkung bei einmal täglicher Verabreichung im Head-to-head-Vergleich mit dem kurzwirksamen GLP-1-RA Lixisenatide nach einer Beobachtungsdauer von 26 Wochen [6].

Literatur:

1. Clodi M et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Grundsatz Statement. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): 45–53.
2. Inzucchi S et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140–9.
3. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.
4. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; Jun 13 [Epub ahead of print].

5. Bailey TS et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH™): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. Diabetes Obes Metab 2016; Jul 6; doi: 10.1111/dom.12736. [Epub ahead of print]

6. Nauck M et al. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. Diabetes Care 2016, Jun 16; pii: dc152479. [Epub ahead of print].

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
5. Medizinische Abteilung mit
Endokrinologie, Rheumatologie und
Akutgeriatrie
Wilhelminenspital Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet als: Monotherapie: Bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen ungeeignet ist und eine Diät sowie körperliche Aktivität allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Kombinationstherapie: In Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese Mittel zusammen mit einer Diät und körperlicher Aktivität den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline. ATC-Code: A10BX07. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 05/2016

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Adresse: Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)