

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

## **Klinische Studien/Klinische Praxis: Liraglutid (Victoza(R)): Eine neue Therapiealternative bei Diabetes mellitus Typ 2**

Luger A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian*

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (4), 29-30*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# Liraglutid (Victoza®): Eine neue Therapiealternative bei Diabetes mellitus Typ 2

A. Luger

Inkretine sind Hormone, die nahrungsabhängig von Zellen des Magen-Darm-Traktes produziert und in das Blut freigesetzt werden. Sie weisen eine Vielzahl verschiedener Wirkungen auf, die sich nicht nur auf die Aufbereitung der Nahrung beschränken. Sie sind auch an der Regulation des Energiehaushaltes und des Appetits beteiligt. In den vergangenen Jahren sind Analoga von „Glucagon-like peptide-1“ (GLP-1) sowie Hemmstoffe des Enzyms Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4), das für die Inaktivierung des bioaktiven GLP-1, aber auch des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) verantwortlich ist, ein wesentlicher Bestandteil der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 geworden. Die pleiotropen Wirkungen dieser Substanzen machen sie zu einem attraktiven Bestandteil der Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2.

GLP-1 wird von speziellen Darmzellen (L-Zellen), die im distalen Teil des Dünndarms und im Kolon lokalisiert sind, aus dem Vorläuferhormon Proglucagon durch posttranslationales Processing hergestellt. Durch Bindung an einen spezifischen transmembranären Rezeptor an den Beta-Zellen erhöht es deren Sensitivität für Glukose und steigert die Insulinfreisetzung in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel: Bei niedrigen Werten erfolgt keine Stimulation und somit besteht keine Hypoglykämiegefahr durch GLP-1. Darüber hinaus umfasst die physiologische Wirkung von GLP-1 auch eine Unterdrückung einer erhöhten Glukagonsekretion und den Schutz der pankreatischen Beta-Zellen vor Apoptose. Im Tierversuch führen GLP-1-Analoga und DPP-4-Hemmer zu einer Expansion von Beta-Zellen, weiters verzögern sie die Magenentleerung. Eine weitere, für die zumeist übergewichtigen Typ-2-Diabetiker ebenfalls überaus erwünschte, Wirkung stellen die zentralen Effekte von GLP-1 dar, nämlich die Appetitverminderung und damit verbunden eine Abnahme des Körpergewichts. Die Wirkungsdauer von GLP-1 unter physiologischen Bedingungen ist allerdings sehr kurz, da es rasch durch das Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) abgebaut und dabei durch die Abspaltung der terminalen 2 Aminosäuren inaktiviert wird. Die Halbwertszeit von GLP-1 beträgt nur 1–2 Minuten und es ist daher für den therapeutischen Einsatz ungeeignet. Um eine Anwendung des vielversprechenden Wirkungsprinzips von GLP-1 im Alltag von Diabetikern zu ermöglichen, werden daher 2 verschiedene Wege verfolgt: Einerseits wird durch die Modifikation des GLP-1-Moleküls bei erhaltener Bindungsfähigkeit an den GLP-1-Rezeptor dessen Wirkungsdauer wesentlich verlängert. Substanzen dieser Klasse werden als GLP-1-Rezeptoragonisten oder GLP-1-Analoga bezeichnet. Andererseits kann durch Hemmung des Enzyms DPP-4 der Abbau von GLP-1 verzögert und damit dessen Wirkungsdauer verlängert werden. Diese Pharmaka werden DPP-4-Hemmer oder Gliptine genannt.

Nach Exenatid steht mit Liraglutid (Victoza®) nunmehr der zweite GLP-1-Rezeptoragonist zur Verfügung, der gegenüber

Exenatid aufgrund seiner Halbwertszeit von 11–13 Stunden den Vorteil einer nur 1x täglich erforderlichen Applikation aufweist.

Zahlreiche Untersuchungen, die in angesehenen Journalen wie *The Lancet* und *Diabetes Care* in diesem Jahr publiziert worden sind (siehe weiterführende Literatur), haben die gute Wirksamkeit und die Sicherheit von Liraglutid bei Anwendung an 4500 Patienten bestätigt. In den Liraglutide Effect and Action in Diabetes- (LEAD-) Studien 1–3 wurde die Wirkung von Liraglutid als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid oder dem Biguanid Metformin überprüft. Die LEAD-4- und -5-Studien testeten den Effekt von Liraglutid als Bestandteil einer Dreierkombination mit Metformin und Rosiglitazon bzw. Metformin und Glimperid. LEAD-6 verglich schließlich die Kombination einer Therapie von Liraglutid plus Metformin und/oder Glimperid mit Exenatid plus Metformin und/oder Glimperid und zeigte dabei eine Überlegenheit der Liraglutid-Kombination sowohl was die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als auch das Erreichen des HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes von < 7 % betrifft. In einer Dosis von 1,8 mg/die bewirkte Liraglutid sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin oder Glimperid nach einer 26–52-wöchigen Behandlung eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von etwa 1 %. Auch in der Dreifachkombination mit Metformin und Rosiglitazon sowie Metformin und Glimperid war eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von 1,3–1,5 % erhebbare. In der LEAD-5-Studie war die Kombination von Metformin, Glimperid und Liraglutid jener von Metformin, Glimperid und Insulingargin überlegen.

Besonders hervorgehoben werden muss dabei, dass auch das Nebenwirkungsprofil von Liraglutid äußerst vorteilhaft ist. Insbesondere war entsprechend der in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration erfolgenden Stimulation der Insulinsekretion keine gehäufte Inzidenz von Hypoglykämien zu beobachten. Auch das gelegentlich verzeichnete Auftreten von Übelkeit war meist vorübergehend. Insgesamt wurden bei den 4500 mit Liraglutid behandelten Patienten 5 Episoden von Pankreatitis registriert, die allesamt mild verlaufen sind. Besonders hervorgehoben werden soll aber auch die in allen Studien zu beobachtende Gewichtsabnahme, die in Abhängigkeit einer eventuellen Kombinationstherapie bis zu 2,8 kg im Beobachtungszeitraum betrug und naturgemäß bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen am wenigsten stark ausgeprägt war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem neuen GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid (Victoza®) Diabetologen eine weitere Bereicherung des therapeutischen Inventars zur Verfügung steht. Aufgrund des besonderen Wirkungsmechanismus, des günstigen Nebenwirkungsprofils aber auch der Möglichkeit, diese Substanz mit allen anderen zur Verfügung ste-

henden Antidiabetika zu kombinieren, ist der Einsatz von Liraglutid in jeder Phase des Diabetes ab der Manifestation geeignet, wenn mit Diät und Lebensstilmodifikation das Therapieziel nicht erreicht werden kann.

Victoza® ist von der Europäischen Arzneimittelkommission EMEA zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen und steht seit Oktober 2009 in Österreich in Fertigtens zur Verfügung.

**Weiterführende Literatur:**

Marre M, Shaw J, Brändle M, Bekkar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le Thi TD, Colagiuri S; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in sub-

jects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268–78.

Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the

LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473–81.

Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Ef-

ficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–30.

Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.

**Korrespondenzadresse:**

*Univ.-Prof. Dr. med. Anton Luger*

*Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel*

*Universitätsklinik für Innere Medizin III*

*Medizinische Universität Wien*

*A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20*

*E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at*

# 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](#)