

die

IHR AKTUELLES UND INNOVATIVES
DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN

PUNKTE



DIABETOLOGIE 6/16

DFP-Beitrag publiziert im Dezember 2016, gültig bis Juni 2019



GLP-1-REZEPTORAGONISTEN

Stellenwert, pharmakologische Unterschiede und therapeutischer Einsatz

Update der PUNKTE-Ausgabe Diabetologie 5/14



- Das körpereigene Inkretinhormon Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) bewirkt über die Stimulation der Insulinsekretion und Suppression der Glukagonsekretion eine Blutzuckerabsenkung. In der postprandialen Phase hemmt GLP-1 die Magenmotilität und verzögert dadurch die Aufnahme von Glukose in die Zirkulation.
- Kurzwirksame GLP-1-RA wirken vorwiegend auf den postprandialen Blutzucker über die Verzögerung der Magenentleerung, langwirksame GLP-1-RA sowohl auf den Nüchternblutzucker als auch (etwas schwächer) auf den postprandialen Blutzucker.
- Langwirksame GLP-1-RA senkten in Head-to-Head-Studien das HbA_{1c} und zum Teil auch das Körpergewicht von Personen mit Typ-2-Diabetes stärker als kurzwirksame GLP-1-RA und waren gastrointestinal insgesamt besser verträglich.
- Für die in Österreich zugelassenen GLP-1-RA zeigen Outcome-Studien die kardiovaskuläre Sicherheit (Non-Inferiorität) von Lixisenatid sowie einen kardiovaskulären Zusatznutzen von Liraglutid und Semaglutid (Letzteres mit Stand September 2016 noch nicht zugelassen). Für Exenatid OW werden entsprechende Studienergebnisse 2018, für Dulaglutid 2019 erwartet.

Autor: OA Dr. Helmut Brath, Diabetesambulanz, Gesundheitszentrum Wien-Süd

2 PUNKTE

Hands on!



die PUNKTE:on

Ganz schön viel DFP

Die neue Fortbildungs-App für Smartphone und Tablet

- ✓ Mehr als 140 Kurse
- ✓ Mehr als 300 DFP-Punkte
- ✓ Mehr als praktisch

Download unter:
www.diePUNKTEon.at/app



Unterstützt von



MedMedia
Verlag und Mediaservice GmbH
Part of the Medical Opinion Network



Fortbildungsnachweis 2016

Kurze Innovationszyklen und Technologiesprünge verlangen besonders im Bereich der Medizin kontinuierliche Weiterbildung. Während es bislang genügte, die Bestätigungen absolvierter Fortbildungen in der Schublade zu verwahren, muss die Erfüllung der DFP-Anforderungen in Zukunft aktiv nachgewiesen werden. Seit Stichtag 1. September 2016 kontrolliert die Österreichische Ärztekammer erstmals flächendeckend, welche Ärzte über ein aktuelles DFP-Diplom verfügen oder mindestens 150 DFP-Punkte auf ihrem elektronischen Fortbildungskonto gebucht haben.

Mit dem Fortbildungsnachweis bestätigt ein Arzt, dass er seiner gesetzlichen Fortbildungspflicht nachgekommen ist und sich im Umfang eines DFP-Diploms fortgebildet hat. Dies erfolgt durch:

- Sammeln von mindestens 150 DFP-Punkten in den vergangenen drei Jahren; gültig sind dabei alle Einträge auf dem meindfp-Fortbildungskonto oder Papierbestätigungen über DFP-Punkte bzw. internationale CME-Punkte
- Nachweis über (davon) mindestens 50 DFP-Punkte aus Präsenzfortbildungen
- Nachweis über (davon) mindestens 120 absolvierte fachspezifische Fortbildungspunkte, d. h. medizinisch-fachlich approbierte Fortbildungen aus allen Fächern

Wer die oben genannten Voraussetzungen zum Stichtag 1. September 2016 nicht erfüllt hat, wird innerhalb einer angemessenen Frist zum Nachweis der Fortbildungen aufgefordert. Bei Nichterfüllung ist mit disziplinarrechtlichen Konsequenzen zu rechnen.

Anmerkung: Im September 2013 wurde das „DFP-Diplom neu“ eingeführt, für das 250 DFP-Punkte in fünf Jahren vorzuweisen sind; davor waren es 150 DFP-Punkte in drei Jahren. Die Übergangsfrist, in der beide DFP-Diplomvarianten zur Auswahl stehen, endet Mitte 2017.

Ein persönliches Fortbildungskonto kann jederzeit auf www.meindfp.at eröffnet werden. Benötigt werden dazu lediglich die ÖÄK-Arzt Nummer und die Eröffnungskennung (zu erfragen unter 01/512 63 83-33 oder E-Mail: support@meindfp.at).

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Nun, da der Stichtag für den Fortbildungsnachweis vorüber ist und wir uns innerhalb der gültigen Meldefrist (bis 31.11.2016) befinden, ist es Zeit für eine erste Zwischenbilanz:

Der verpflichtende Fortbildungsnachweis – als eine vom Gesetzgeber auferlegte Maßnahme – wurde nicht nur rege diskutiert, er hat auch nachweislich eine Vielzahl an positiven Entwicklungen mit sich gebracht. Die schon zuvor vorbildlich gelebte Idee des lebenslangen Lernens wurde von Österreichs Ärztinnen und Ärzten nun noch intensiver praktiziert:

- 2016 wurden mehr DFP-Punkte gebucht als jemals zuvor, das lässt sich bereits im September nachweislich feststellen.
- Die Zahl der Nutzer des meindfp-Fortbildungskontos ist auf mittlerweile 41.300 angewachsen.
- Im August 2016 wurden erstmals über 30.000 Tests zum DFP-Literaturstudium auf meindfp.at absolviert.

Es ist uns auch in Zukunft ein Anliegen, Sie in Ihren Fortbildungsbestrebungen optimal zu unterstützen! Dank starker DFP-Partner, wie z. B. MedMedia, wird es hier weiterhin viele Angebote und Services geben, die Ihnen das Fortbilden leicht machen – sei es durch die Bereitstellung der nötigen Infrastruktur zum einfachen Überblick und Erwerb von DFP-Punkten auf www.meindfp.at oder durch das breite Angebot an DFP-approbierten E-Learning-Fortbildungen sowie Präsenzveranstaltungen.



Dr. Peter
Niedermoser

Viel Vergnügen beim Punkten!

Dr. Peter Niedermoser

Präsident des wissenschaftlichen Beirats der
Österreichischen Akademie der Ärzte GmbH

EDITORIAL

Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung:** Mag. Manuela Moya. **Produktion:** Julia Reisenauer. **Redaktion:** Mag. Sandra Standhartinger. **Lektorat:** Mag. Andrea Crevato. **Layout/Art Director:** Oliver Miller-Aichholz. **Junior Grafik:** Katharina Blieberger. **Coverfoto:** Gunita Reine – fotolia.com. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 2.200. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Druck mit finanzieller Unterstützung der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH.

Lehrziel:

- Verständnis des Wirkprinzips der GLP-1-Rezeptoraktivierung im Kontext der Blutzuckerkontrolle bei Personen mit Typ-2-Diabetes
- Überblick über die zugelassenen Vertreter der Substanzklasse mit Unterscheidung von kurzwirksamen und langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten
- Verständnis der Bedeutung der pharmakodynamischen Charakteristik für die antidiabetische Effektivität

GLP-1-Rezeptoragonisten

Stellenwert, pharmakologische Unterschiede und therapeutischer Einsatz

Als Inkretine bezeichnet man eine Gruppe gastrointestinaler Hormone, die nach der Nahrungsaufnahme glukoseabhängig die Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas stimulieren. Die für den humanen Glukosestoffwechsel wichtigsten Inkretine sind Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP).

Bei Gesunden werden 50–70 % der prandialen Insulinantwort über die Inkretinachse vermittelt. Bei Personen mit Typ-2-Diabetes ist die Insulinantwort auf GLP-1 und GIP dagegen substanzuell eingeschränkt.^{1,2} Durch Infusion von GLP-1 in therapeutischen Dosen kann der Inkretineffekt weitgehend wiederhergestellt werden, physiologische Serumkonzentrationen sind hierzu nicht ausreichend.^{3,4} Die gleichzeitige Infusion von GIP hat bei Personen mit manifestem Typ-2-Diabetes keinen zusätzlichen Effekt auf die Insulinsekretion, sie antagonisiert vielmehr die GLP-1-induzierte Glukagon-suppression.⁵ Aus diesem Grund konzentriert sich die pharmazeutische Forschung auf den Einsatz von GLP-1.

Neben den Effekten auf Insulin und Glukagon beeinflusst GLP-1 die Nahrungsaufnahme (über eine Verlangsamung der Magenmotilität und Verstärkung des Sättigungsgefühls) und hat vielfältige Wirkungen unter anderem auf das Pankreas (Betazellmasse, Insulinbiosynthese), das Herz-Kreislauf-System (myokardiale Kontraktilität, Herzfrequenz, Vasodilatation) sowie auf die Leber, die Muskulatur und das Fettgewebe (Glukoseaufnahme, Glykogensynthese, Lipolyse).⁶

GLP-1 wird im Organismus durch das ubiquitäre Enzym Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) rasch abgebaut, die In-vivo-Halbwertszeit beträgt daher nur wenige Minuten. Um den Inkretineffekt für die Diabetestherapie nutzbar zu machen, verfolgt man **2 Strategien:**

1. Verlängerung der Halbwertszeit von endogenem GLP-1 durch Hemmung der DPP-4-Aktivität. Die postprandialen Serumspiegel von intaktem, biologisch aktivem GLP-1 werden dadurch in etwa verdoppelt.⁶
2. Modifikation des ursprünglichen GLP-1-Moleküls mit dem Ziel erhöhter Unempfindlichkeit gegenüber DPP-4. Die unter Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten



AUTOR

OA Dr. Helmut Brath
Diabetesambulanz, Gesundheitszentrum Wien-Süd
Wienerbergstraße 13, A-1100 Wien
E: helmut.brath@wgkk.at

(GLP-1-RA; ältere Bezeichnungen: GLP-1-Analoga oder GLP-1-Mimetika) erreichten Serumkonzentrationen liegen um das 5- bis 10-Fache über den physiologischen GLP-1-Spiegeln.⁶

Überblick über die derzeit verfügbaren GLP-1-RA

Als erster GLP-1-RA erhielt Exenatid in der ursprünglichen, zweimal täglich zu applizierenden Formulierung (BID; Byetta®) im Jahr 2006 die europäische Zulassung für die Behandlung von Personen mit Typ-2-Diabetes. Es folgten Liraglutid (Victoza®; 2009), Exenatid „once weekly“ (OW; Bydureon®; 2011), Lixisenatid (Lyxumia®; 2013), Albiglutid (Eperzan®; 2014; in Österreich nicht erhältlich) und Dulaglutid (Trulicity®; 2014). Ein weiterer GLP-1-RA, Semaglutid, befindet sich in Phase III der klinischen Entwicklung, die Zulassung wird nach Herstellerangaben Ende 2016 beantragt.

Bezogen auf die Molekülstruktur kann man die Substanzklasse in Analoga des tierischen Peptids Exendin-4 mit rund 50%iger Aminosäuresequenzhomologie zum menschlichen Inkretinhormon (Exenatid, Lixisenatid) und in rekombinante Varianten des humanen GLP-1-Moleküls mit einer Sequenzhomologie von > 90 % (Albiglutid, Dulaglutid, Liraglutid, Semaglutid) unterteilen. Gegen Exendin-4-Derivate bilden deutlich mehr Patienten Antikörper aus als gegen humane GLP-1-Analoga. Auf die Effektivität und die Sicherheit der Substanzen dürfte dies jedoch keinen besonderen Einfluss haben.^{6,7}

Klinisch bedeutsamer sind die Halbwertszeit und die daraus resultierende effektive Wirkdauer der verschiedenen Substanzen (**Tab. 1**). So lassen sich kurzwirksame von mittel- und

langwirksamen GLP-1-RA unterscheiden, wobei sich das einmal täglich zu verabreichende Liraglutid hinsichtlich metabolischer Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil ähnlich verhält wie die einmal wöchentlich zu verabreichenden Präparate (siehe unten).

GLP-1-RA und DPP-4-Inhibitoren im Vergleich

Im Gegensatz zur Wirkstoffklasse der DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) können die derzeit verfügbaren GLP-1-RA aufgrund ihrer Peptidstruktur nicht oral eingenommen werden und werden subkutan appliziert (orale Vertreter befinden sich in klinischer Entwicklung, werden aber voraussichtlich erst in einigen Jahren verfügbar sein).

In den meisten direkten Vergleichsstudien mit DPP-4-Hemmern erreichte man mit GLP-1-RA eine stärkere HbA_{1c}-Senkung um bis zu 1,5 % in 26 Wochen im Vergleich zu 0,9 % mit Sitagliptin.^{8–10} Bedingt durch die höheren Serumspiegel bewirkt die Therapie mit GLP-1-RA außerdem eine Gewichtsabnahme im Ausmaß von mehreren Kilogramm im Verlauf von rund sechs Monaten, während die DPP-4-Hemmer-Therapie im Allgemeinen keinen Einfluss auf das Körpergewicht hat.^{11, 12} Insbesondere die glykämische Wirksamkeit ist bei den langwirksamen GLP-1-RA stärker ausgeprägt als bei den kurzwirksamen.¹³ Beispielsweise kam es unter Lixisenatid und Sitagliptin zusätzlich zu einer insuffizienten Metformin-Therapie innerhalb von 24 Wochen zu vergleichbaren HbA_{1c}-Abnahmen (-0,7 %). Allerdings erreichten in der GLP-1-RA-Gruppe mehr Patienten (12 % vs. 7,5 %) den primären Endpunkt eines HbA_{1c}-Wertes < 7 % bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme um zumindest 5 kg, da in der Lixisenatid-Gruppe mehr Probanden eine Gewichtsreduktion > 5 kg erfuhren als in der Sitagliptin-Gruppe (18,4 % vs. 11,9 %).¹⁴

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Nausea, Erbrechen, Diarrhö) treten unter Gliptinen deutlich seltener auf als unter GLP-1-RA.^{6, 11}

Pankreas- und Herz-Kreislauf-Sicherheit von GLP-1-RA

Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen sind die zugelassenen GLP-1-RA insgesamt sichere Therapeutika. Als besonderer Vorteil der Substanzklasse ist zu werten, dass das Risiko für Hypoglykämien trotz hoher antihyperglykämischer Potenz sehr niedrig ist, sofern nicht gleichzeitig ein Sulfonylharnstoff verabreicht wird.^{11, 13} Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, wobei die Inzidenz mit zunehmender Therapiedauer meist zurückgeht. Langwirksame GLP-1-RA sind – vermutlich aufgrund der konstanteren Plasmaspiegel – gastrointestinal tendenziell besser verträglich, wobei dieser Unterschied vor allem in den ersten Therapietagen und -wochen zu beobachten ist.¹⁵ Zu beachten sind darüber hinaus die in der jeweiligen Fachinformation^{16–21} festgehaltenen Einschränkungen bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion (**Tab. 2**).

Im Fokus der Arzneimittelsicherheit der Substanzklasse standen in den vergangenen Jahren vor allem mögliche negative Effekte auf das exokrine Pankreas und – wie bei allen neuen Antidiabetika – die kardiovaskuläre Langzeitsicherheit.

Tab. 1: Pharmakokinetische Eigenschaften von GLP-1-Rezeptoragonisten

	Wirkstoff	Halbwertszeit	T _{max}	Verabreichungsfrequenz
„kurzwirksam“	Exenatid BID ¹⁶	2,4 Stunden	2 Stunden	2x täglich
	Lixisenatid ¹⁹	2,7–4,3 Stunden	1,25–2,25 Stunden	1x täglich
„langwirksam“	Liraglutid ¹⁸	13 Stunden	8–12 Stunden	1x täglich
	Dulaglutid ^{21, 59}	90 Stunden	24–48 Stunden	1x wöchentlich
	Albiglutid* 20, 60, 61	6–7 Tage	3–5 Tage	1x wöchentlich
	Exenatid OW ^{17, 62}	7–14 Tage	6–7 Wochen	1x wöchentlich
	Semaglutid** ⁶³	ca. 1 Woche	24 Stunden	1x wöchentlich

T_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration
 * Albiglutid derzeit in Österreich nicht erhältlich (Stand: September 2016)
 ** nicht zugelassen (Antrag auf Zulassung nach Herstellerangaben Ende 2016)

Pankreas: Basierend einerseits auf histologischen Untersuchungen, andererseits auf Auswertungen des Nebenwirkungsmeldesystems der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) wurde die Sorge geäußert, DPP-4-Hemmer und GLP-1-RA könnten mit einem erhöhten Risiko für Pankreatitis und Pankreaskarzinom assoziiert sein.^{22, 23} Inzwischen herrscht Konsens darüber, dass viele der Studien, die einen solchen Zusammenhang nahelegen, schwerwiegende methodische Mängel aufweisen und dadurch limitierte Aussagekraft haben.^{24, 25} Gleichwohl steht die Sicherheit von GLP-1-RA hinsichtlich Pankreatitis und Pankreaskarzinom unter intensiver Beobachtung.

Metaanalysen der klinischen Phase-II/III-Studien haben keine signifikante Häufung von Pankreatitis oder Karzinomen des Pankreas erkennen lassen.^{26, 27} Im Februar 2014 veröffentlichten die FDA und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine gemeinsame Stellungnahme,²⁸ wonach aus der bis dahin verfügbaren, bereits sehr umfangreichen Datenlage kein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Inkretin-basierten Therapeutika und dem Auftreten von Pankreatitiden oder Karzinomen des Pankreas abgeleitet werden könne. Die seitdem gemachten Erfahrungen mit DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-RA^{29, 30} geben weiterhin keinen Anlass, ein erhöhtes Karzinomrisiko im Zusammenhang mit Inkretin-basierten Medikamenten anzunehmen, jedoch sind weder klinische Studien noch Observations- und Registerstudien dazu geeignet, ein solches Risiko vollständig auszuschließen.²⁸

Pankreatitiden traten in einigen Studien unter Therapie mit DPP-4-Hemmern bzw. GLP-1-RA leicht gehäuft auf, jedoch waren die Unterschiede in keinem Fall statistisch signifikant.^{31, 32} In den bisher publizierten kardiovaskulären Outcome-Studien mit GLP-1-RA (siehe unten) war das Pankreatitisrisiko unter Lixisenatid, Liraglutid bzw. Semaglutid jedoch numerisch niedriger als unter Placebo.^{33–35} Die Erfahrungen aus der breiten klinischen Anwendung von Inkretintherapeutika, darunter eine Metaanalyse von Observationsstudien mit mehr als ▶

Tab. 2: Einsetzbarkeit von GLP-1-Rezeptoragonisten bei eingeschränkter Nierenfunktion gemäß europäischer Zulassung

	Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung			Stand der Fachinformation*
	leicht (CrCl 50–80 ml/min)	mäßig (CrCl 30–50 ml/min)	schwer/terminal (CrCl < 30 ml/min)	
Exenatid BID (Byetta®) ¹⁶	keine Dosisanpassung erforderlich	klinische Erfahrung sehr begrenzt; Dosisescalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen	Anwendung nicht empfohlen	5/2015
Exenatid OW (Bydureon®) ¹⁷	keine Dosisanpassung erforderlich	klinische Erfahrung sehr begrenzt; Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	1/2016
Liraglutid (Victoza®) ¹⁸	(CrCl 60–90 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich	(CrCl 30–59 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich	keine therapeutischen Erfahrungen; Anwendung kann derzeit nicht empfohlen werden	9/2015
Lixisenatid (Lyxumia®) ¹⁹	keine Dosisanpassung erforderlich	nur begrenzte therapeutische Erfahrungen; Anwendung mit Vorsicht	keine therapeutischen Erfahrungen; Anwendung daher nicht empfohlen	11/2015
Albiglutid (Eperzan®) ²⁰	(eGFR 60–89 ml/min/1,73 m ²) keine Dosisanpassung erforderlich	(eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² oder dialysepflichtige Patienten: nur sehr begrenzte Erfahrungen; Anwendung nicht empfohlen	1/2016
Dulaglutid (Trulicity®) ²¹	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich	eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² oder terminale Nierenerkrankung: nur sehr begrenzte Erfahrungen; Anwendung nicht empfohlen	11/2015

* European Medicines Agency, EPAR Product Informations, last updated

1,3 Mio. Patienten³⁶ und eine internationale Kohortenstudie mit mehr als 1,5 Mio. Patienten³⁷, sprechen ebenfalls gegen ein signifikant erhöhtes Pankreatitisrisiko im Zusammenhang mit GLP-1-RA. Die aktuellen Fachinformationen der betreffenden Präparate enthalten den Hinweis, dass mögliche mit diesen Medikamenten assoziierte Risiken für das Pankreas nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.^{16–21}

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Therapie mit GLP-1-RA häufig zu einem Anstieg von Lipase und Amylase führt, der per se nicht als Hinweis auf Pankreatitis zu werten ist.^{15, 28} Daher ist bei asymptomatischen Patienten unter GLP-1-RA-Therapie auch kein routinemäßiges Monitoring dieser Pankreasenzyme erforderlich. Bei klinischen Anzeichen einer akuten Pankreatitis sollen GLP-1-RA aber umgehend abgesetzt werden.^{15, 28}

Herz-Kreislauf: Neben der Gewichtsreduktion bewirkt die Therapie mit GLP-1-RA eine moderate Verbesserung von Blutdruck und Lipiden.³⁸ Im Tiermodell und in kleineren Studien am Menschen sind eine verbesserte Endothelfunktion und mögliche Vorteile bei myokardialer Ischämie und Herzinsuffizienz beschrieben.^{38–40} Auf der anderen Seite kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz um 2–4 Schläge pro Minute (bei langwirksamen GLP-1-RA etwas stärker als bei kurzwirksamen; bei Exenatid OW etwas stärker als bei Albiglutid und Dulaglutid).^{38, 40–42}

In den gepoolten Auswertungen der Phase-III-Studien mit Exenatid BID bzw. mit Liraglutid waren kardiovaskuläre Ereignisse numerisch um 25–30 % niedriger als in den Vergleichsgruppen.^{43, 44} Auf Anforderung der Zulassungsbehörden wurden für alle zugelassenen GLP-1-RA große Outcome-Studien initiiert, um den Nachweis der kardiovaskulären Langzeitsicherheit zu erbringen. In der ELIXA-Studie³³ erhielten rund 6.000 Typ-2-Diabetiker mit akutem Koronarsyndrom Lixisenatid versus Placebo zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie, die mediane Beobachtungszeit betrug 25 Monate. Dabei wurde das primäre Studienziel der Non-Inferiorität bezogen auf die Inzidenz schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse versus Placebo erreicht.

Die ähnlich konzipierte LEADER-Studie³⁴ (9.340 Patienten mit Typ-2-Diabetes und überwiegend hohem kardiovaskulärem Risiko; medianes Follow-up: 3,8 Jahre) bestätigte nicht nur die kardiovaskuläre Sicherheit von Liraglutid, sondern ergab erstmalig für ein Inkretin-basiertes Antidiabetikum eine signifikante Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) um 13 % versus Placebo, wiederum zusätzlich zu einer antidiabetischen und kardiovaskulären Standardtherapie. Kardiovaskuläre Todesfälle waren um 22 %, die Gesamtmortalität um 15 % reduziert.

Die Ergebnisse der EXSCEL-Studie mit Exenatid OW (NCT01144338) werden für 2018, jene der REWIND-Studie mit Dulaglutid (NCT01394952) für 2019 erwartet.

Im Fall von Semaglutid und von ITCA 650 (eine Langzeitformulierung von Exenatid, wobei der Wirkstoff über eine reversibel implantierte Kapsel über mehrere Monate osmotisch an das subkutane Gewebe abgegeben wird) waren kardiovaskuläre Outcome-Studien Bestandteil der jeweiligen Zulassungsprogramme. SUSTAIN-6 (ca. 3.300 kardiovaskuläre Risikopatienten; mediane Studiendauer: 2,1 Jahre) bestätigte die kardiovaskuläre Sicherheit von Semaglutid, zudem wurde der primäre Studienendpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Todesfällen um 26 % versus Placebo reduziert.³⁵ Im Mai 2016 wurden die Hauptergebnisse der FREEDOM-CVO (NCT01455896) bekannt gegeben; demnach erreichte ITCA 650 bei einer Behandlungsdauer von ca. 3 Jahren das Studienziel der kardiovaskulären Non-Inferiorität versus Placebo.⁴⁵ Die Publikation der Ergebnisse steht aber noch aus (Stand: September 2016).

Somit zeigen prospektiv randomisierte, placebokontrollierte Outcome-Studien für zwei Vertreter der GLP-1-RA – Liraglutid und Semaglutid (Letzteres noch nicht zugelassen) – einen signifikanten therapeutischen Benefit bei kardiovaskulären Risikopatienten mit entsprechend intensiver Basisedikation. Angesichts der strukturellen und pharmakologischen Heterogenität der Substanzklasse (siehe unten) und des neutralen Ausgangs von ELIXA und FREEDOM-CVO ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf andere GLP-1-RA derzeit nicht zulässig. Es lässt sich aber festhalten, dass die Therapie mit GLP-1-RA nach allen bisherigen Erkenntnissen kardiovaskulär sicher ist.

Die Halbwertszeit bestimmt die Wirkweise der GLP-1-RA

Aus experimentellen Untersuchungen weiß man, dass das Timing der GLP-1-Rezeptorbeeinflussung entscheidenden Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle bei Personen mit Typ-2-Diabetes hat. Während die Hyperglykämie im Nüchternzustand zu etwa gleichen Teilen über die Stimulation der Insulinfreisetzung und die Suppression der Glukagonfreisetzung adressiert wird, reduziert GLP-1 den prandialen Blutzucker in erster Linie über die Hemmung der Magenmotilität. Entsprechend sinken die postprandialen Insulinspiegel unter kontinuierlicher GLP-1-Infusion im Vergleich zu Placebo ab, weil der Übertritt von Glukose in die Zirkulation verzögert und dadurch der Stimulus zur Insulinsekretion abgeschwächt wird (Tab. 3).^{15, 46}

Für die Therapie des Typ-2-Diabetes mit GLP-1-RA ergibt sich daraus die Konsequenz, dass kurzwirksame Vertreter, die ihre Wirkung überwiegend in der postprandialen Phase entfalten, den Blutzucker primär nicht über die Stimulation der Insulinantwort senken (die postprandiale Insulinfreisetzung ist sogar dosisabhängig reduziert), sondern über die verzögerte Magenentleerung.¹⁵ Bei den langwirksamen GLP-1-RA (Tab. 1) sind die Hemmung der Magenmotilität und die Wirkung auf den postprandialen Blutzucker schwächer ausgeprägt. Umgekehrt hält die insulinotrop und glukagonotrop vermittelte blutzuckersenkende Wirkung über die

postprandiale Phase hinaus an, sodass die glykämische Belastung insgesamt geringer ausfällt. Aus diesem Grund zeigen langwirksame GLP-1-RA in Head-to-Head-Studien zumeist eine stärkere Absenkung des Nüchternblutzuckers und des HbA_{1c} als kurzwirksame.^{47–52}

Die gleichförmigere Stimulation der GLP-1-Rezeptoren (Abb. 1) wird außerdem dafür verantwortlich gemacht, dass gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen unter Therapie mit langwirksamen GLP-1-RA meist schwächer ausgeprägt sind und schneller abklingen. Diarrhö scheint mit den langwirksamen Substanzen etwas häufiger aufzutreten.¹⁵

Langwirksame versus kurzwirksame GLP-1-RA im klinischen Vergleich

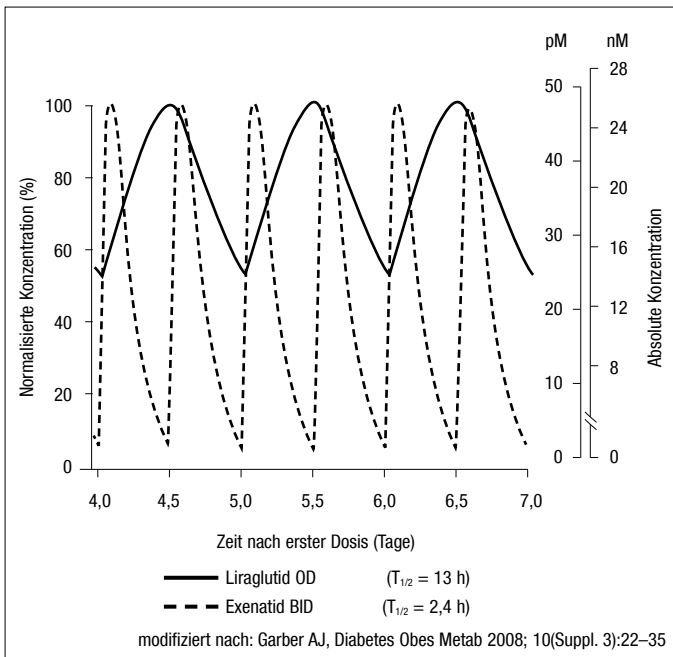
Exenatid BID vs. Exenatid OW: Die erste Studie, in der ein kurzwirksamer und ein langwirksamer GLP-1-RA direkt miteinander verglichen wurden, war DURATION-1. Die Studie inkludierte 295 Personen mit Typ-2-Diabetes (Baseline-HbA_{1c} 8,3 % unter oraler Mono- oder Dualtherapie), die 30 Wochen lang randomisiert Exenatid BID (2x 10 µg) oder Exenatid OW (2 mg) erhielten. In dieser Zeit sank das mittlere HbA_{1c} um 1,9 % versus 1,5 % (OW/BID) (Abb. 2). Nüchternblutzucker und Glukagon waren in der OW-Gruppe ab Woche 6 signifikant niedriger als in der BID-Gruppe. Im Blutzucker-Tagesprofil nach Studienende war die langwirksame Formulierung in 5 von 7 Punkten (Ausnahme: nach dem Frühstück und nach dem Abendessen) überlegen. Das Gewicht nahm in beiden Gruppen vergleichbar um 3,6–3,7 kg ab. Nausea und Erbrechen waren unter Exenatid OW seltener, Diarrhö gleich häufig, Konstipation häufiger.⁴⁷

Tab. 3: Metabolische Effekte von kurzwirksamen und langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten

	Kurz-wirksame GLP-1-RA	Intermediär/langwirksame GLP-1-RA
Mechanismen in der Nüchternphase		
• Stimulation der Insulinsekretion	+/neutral	++
• Suppression der Glukagonsekretion	+/neutral	++
Mechanismen in der postprandialen Phase		
• Stimulation der Insulinsekretion	+++	++
• Suppression der Glukagonsekretion	+++	++
• Verzögerung der Magenentleerung	+++	+
• Verringerte Nahrungsaufnahme	++	++
Klinische Effekte		
• Absenkung des Nüchternblutzuckers	+	+++
• Reduktion des postprandialen Blutzuckeranstiegs	+++	++
• Gewichtsreduktion	+	+(+)

modifiziert nach: Fineman MS et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14:675–88

Abb. 1: Einfluss der Halbwertszeit auf die Variabilität der Steady-State-Plasmaspiegel von Exenatid BID vs. Liraglutid (modelliert)



DURATION-5 mit ähnlichem Setting bestätigte diese Resultate bei etwas schwächerer HbA_{1c}-Senkung (Exenatid OW: -1,6 %; Exenatid BID: -0,9 % in 24 Wochen) in einem ähnlichen Studiendesign.⁵³

Exenatid BID vs. Liraglutid: In der LEAD-6-Studie reduzierte Liraglutid das HbA_{1c} von Personen mit Typ-2-Diabetes, die mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff insuffizient eingestellt waren, innerhalb von 26 Wochen um 1,1 % und damit signifikant stärker als Exenatid BID (-0,8 %); das mittlere Ausgangs-HbA_{1c} lag in der Studie bei 8,2 % (Liraglutid-Arm) bzw. 8,1 % (Exenatid-BID-Arm) (**Abb. 2**). Liraglutid reduzierte auch den Nüchternblutzucker stärker (29 mg/dl vs. 11 mg/dl), während Exenatid BID den postprandialen Blutzucker nach dem Frühstück und nach dem Abendessen stärker beeinflusste. Der Anteil der Patienten mit Nausea lag zu Studienbeginn in beiden Gruppen bei 12–14 %, ging in der Liraglutid-Gruppe aber rascher zurück und lag am Studienende mit 3 % versus 9 % unter Liraglutid signifikant niedriger.⁴⁸

Lixisenatid vs. Liraglutid: Kapitzka et al. (2013)⁴⁹ verglichen zwei GLP-1-RA, die trotz unterschiedlicher Halbwertszeit (**Tab. 1**) für die einmal tägliche Anwendung zugelassen sind, als Add-on-Kombination zu Metformin. Primäres Studienziel war in diesem Fall die postprandiale Blutzuckersenkung unmittelbar nach der Injektion; weitere glykämische Effekte (darunter HbA_{1c}-Senkung und Blutzucker-Tagesprofil) wurden als sekundäre Endpunkte erhoben. Zudem war die Beobachtungszeit mit 28 Tagen wesentlich kürzer. Inkludiert wurden 145 Personen mit Typ-2-Diabetes und einem Ausgangs-HbA_{1c} von 7,2–7,4 %. Die GLP-1-RA wurden in den ersten beiden Studienwochen auf die Erhaltungsdosis (Lixisenatid: 20 µg; Liraglutid: 1,8 mg) auftitriert und 30 Minuten vor einem standardisierten Frühstück appliziert. In den ersten 4 Stunden nach der Mahlzeit

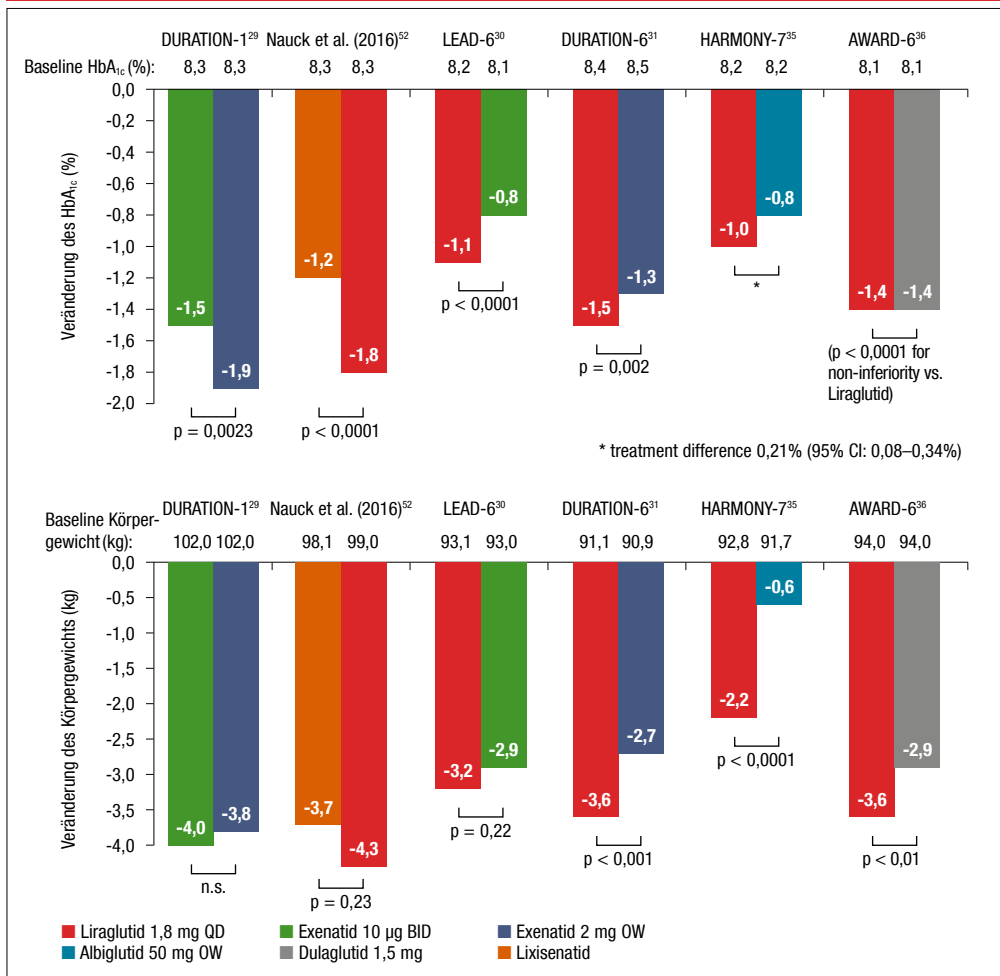
reduzierte Lixisenatid den Blutzucker signifikant stärker als Liraglutid, zu allen anderen Zeitpunkten wurden in der Liraglutid-Gruppe niedrigere Blutzuckerspiegel gemessen (**Abb. 3**). Die Abnahme der postprandialen Insulinausschüttung unter Lixisenatid im Studienverlauf bestätigt die verzögerte Magenentleerung als Hauptmechanismus der Blutzuckersenkung. HbA_{1c} (-0,4 % vs. -0,2 %) und Gewicht (-2,4 vs. -1,6 kg) waren nach 28 Tagen unter Liraglutid signifikant stärker reduziert. Der erste Head-to-Head-Vergleich von Liraglutid und Lixisenatid⁵² inkludierte 404 Patienten mit einer Diabetesdauer von durchschnittlich 6,4 Jahren und einem Baseline-HbA_{1c} von 8,4 % unter Metformin-Monotherapie. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zu Metformin in maximal verträglicher Dosis randomisiert entweder Liraglutid (1,8 mg 1x täglich zu beliebiger Tageszeit) oder Lixisenatid (20 µg 1x täglich, verabreicht innerhalb einer Stunde vor dem Frühstück oder vor dem Abendessen). Nach 26 Wochen waren die HbA_{1c}-Werte unter Liraglutid deutlich stärker reduziert als unter Lixisenatid (-1,8 % vs. -1,2 %; Differenz: 0,62 %; p < 0,0001; **Abb. 2**). Damit erreichten auch signifikant mehr Patienten der Liraglutid-Gruppe ein HbA_{1c} < 7 % (74 % vs. 46 %) bzw. ≤ 6,5 % (55 % vs. 26 %). Lixisenatid reduzierte das prandiale Blutzuckerinkrement unmittelbar nach der Injektion effektiver als Liraglutid, jedoch fielen die 9-Punkte-Blutzuckerprofile für Liraglutid insgesamt niedriger aus. Die Gewichtsreduktion war in der Liraglutid-Gruppe numerisch stärker (-4,3 kg vs. -3,7 kg). Nausea (22 %) und Diarrhö (12 % vs. 10 %) waren in beiden Gruppen in etwa gleich häufig.

1x täglich versus 1x wöchentlich zu applizierende GLP-1-RA im Vergleich

Liraglutid vs. Exenatid OW: DURATION-6 verglich Exenatid OW mit Liraglutid zusätzlich zur insuffizienten oralen Vortherapie (Baseline-HbA_{1c}: 7,1–11 %). Innerhalb von 26 Wochen sank das HbA_{1c} um durchschnittlich 1,28 % (Exenatid OW) bzw. 1,48 % (Liraglutid) (**Abb. 2**); damit verfehlte Exenatid OW das primäre Studienziel der Non-Inferiorität. Die Gewichtsreduktion war mit -2,7 kg versus -3,6 kg in der Liraglutid-Gruppe ebenfalls stärker, allerdings erwies sich Exenatid OW als gastrointestinal besser verträglich.⁵⁰

Liraglutid vs. Albiglutid: Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die HARMONY-7-Studiengruppe beim Vergleich von Albiglutid mit Liraglutid. Die Studie inkludierte 812 oral vortherapierte Patienten mit einem HbA_{1c} von 8,2 %. Albiglutid wurde innerhalb von 6 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 60 mg/Woche, Liraglutid innerhalb von 2 Wochen auf 1,8 mg/Tag auftitriert. Nach 32 Wochen betrug die HbA_{1c}-Reduktion unter Albiglutid 0,8 % im Vergleich zu 1,0 % unter Liraglutid (**Abb. 2**); damit verfehlte Albiglutid das primäre Studienziel der Non-Inferiorität bezogen auf die HbA_{1c}-Senkung. Wie schon in DURATION-6 nahmen die Patienten unter Liraglutid stärker ab als unter der einmal wöchentlichen Vergleichstherapie (-2,2 kg vs. -0,6 kg). Gastrointestinale Nebenwirkungen waren unter Liraglutid häufiger als unter Albiglutid (49 % vs. 35 %); 6,4 % vs. 2,5 % der Patienten mussten die Studie aus diesem Grund abbrechen.⁵⁴

Abb. 2: Reduktion von HbA_{1c} und Körpergewicht in Head-to-Head-Trials mit GLP-1-Rezeptoragonisten



Für Liraglutid liegen Berechnungen vor, dass mit der GLP-1-RA-Therapie (zusätzlich zu Metformin) signifikant mehr Personen mit Typ-2-Diabetes ein HbA_{1c} von <7 % erreichen können, ohne vermehrte Hypoglykämien oder Gewichtszunahmen in Kauf nehmen zu müssen, als mit den meisten anderen zugelassenen Therapien (Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Hemmer, Glitazone, Basalinsulin).⁵⁸ Für die anderen, insbesondere die langwirksamen Vertreter der Substanzklasse dürfte dies ebenfalls gelten. Bedeutendste Nachteile sind die gehäuften gastrointestinalen Nebenwirkungen vor allem zu Beginn der Therapie sowie das nach derzeitigem Wissensstand nicht auszuschließende, jedenfalls aber nur sehr geringgradig erhöhte Pankreatitisrisiko.^{56, 57} Bei der Entwicklung neuer GLP-1-RA für die subkutane Therapie geht der allgemeine Trend in Richtung einer einmal wöchentlichen oder noch selteneren Verabreichung. Neben der erhofften Verbesserung der Therapieadhärenz spielt hier vor allem die

Liraglutid vs. Dulaglutid: AWARD-6 verglich Dulaglutid (1,5 mg 1x/Woche) mit Liraglutid (1,8 mg/Tag) bei 599 Personen mit Typ-2-Diabetes und einem HbA_{1c} von 7–10 % unter Vortherapie mit Metformin. Mit einer HbA_{1c}-Reduktion von 1,4 % nach 26 Wochen (**Abb. 2**) in beiden Gruppen erreichte Dulaglutid das Non-Inferioritäts-Ziel im Vergleich zu Liraglutid und kann damit als erster neuer GLP-1-RA eine vergleichbare glykämische Wirksamkeit wie Liraglutid für sich beanspruchen. Interessanterweise waren auch gastrointestinale Nebenwirkungen (Nausea: ca. 20 %; Erbrechen: 8 %; Diarrhö: 12 %) und diesbezügliche Therapieabbrüche (6 %) in beiden Gruppen gleich verteilt.⁵⁵

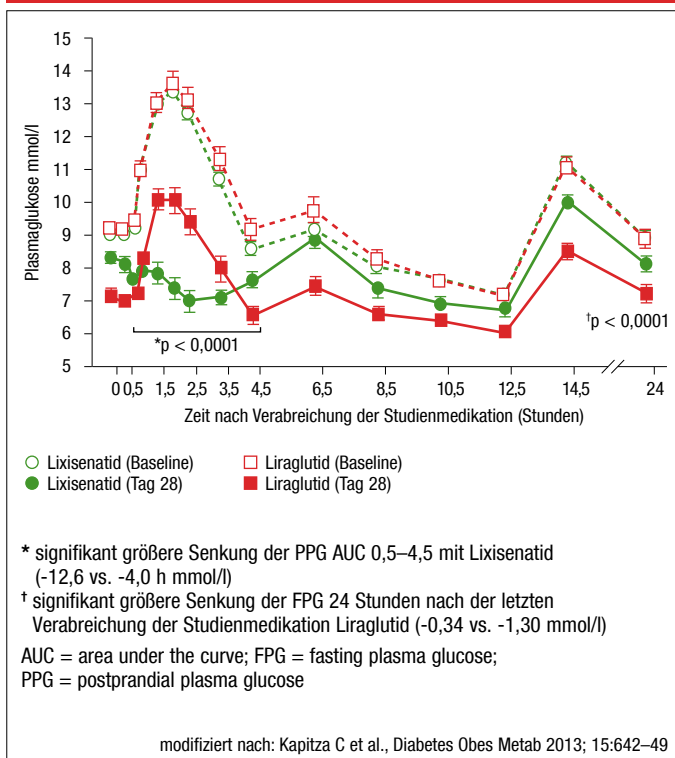
Überlegungen zum klinischen Einsatz von GLP-1-RA

Im gemeinsamen Positionspapier der American Diabetes Association und der European Association for the Study of Diabetes (2015) werden ebenso wie in den Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (2016) GLP-1-RA als mögliche Option im Rahmen einer Zweifach- oder Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika (mit Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren) und/oder Insulin angeführt.^{56, 57} Als klinisch relevante Vorteile der Substanzklasse werden in den Empfehlungen effektive HbA_{1c}-Senkung, fehlende Hypoglykämie neigung und eine moderate bis in einigen Fällen massive Gewichtsreduktion angeführt.

gleichmäßigere Aktivierung der GLP-1-Rezeptoren eine Rolle, die nach den bisherigen Head-to-Head-Studien in der Tendenz eine effektivere HbA_{1c}-Reduktion bei besserer gastrointestinaler Verträglichkeit erwarten lässt – wobei sich Liraglutid bei einmal täglicher Injektion bezogen auf die HbA_{1c}-Senkung als gleich gut oder besser wirksam erwiesen hat als die bisher verfügbaren, einmal wöchentlich verabreichten GLP-1-RA.^{50, 54, 55}

Aus medizinischer Sicht orientiert sich die Wahl der antidiabetischen Medikation in erster Linie an der Effektivität (d. h. der erwartbaren HbA_{1c}-Reduktion), an der Gewichtsbeeinflussung sowie an dem mit der Therapie verbundenen Risiko für Hypoglykämien und andere Nebenwirkungen^{56, 57} und künftig sicherlich auch daran, ob und in welchem Ausmaß eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos in Outcome-Studien dokumentiert ist. Zu beachten sind weiters wirkstoffspezifische Einschränkungen im Zusammenhang mit Komorbiditäten (darunter v. a. Einschränkungen der Nierenfunktion; **Tab. 2**) und mit der Zulassungssituation (z. B. Einsatz in Kombination mit Insulin). Nicht zuletzt fließen individuelle Faktoren wie Ausgangs-HbA_{1c}, zirkadiane Verteilung der glykämischen Kontrolle, Essverhalten, eventuelle gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Präferenzen hinsichtlich des Zeitpunkts und der Frequenz der Applikation in die Therapieentscheidung ein. Eine individualisierte Therapie ist somit heute auch bei GLP-1-RA möglich. ▶

Abb. 3: Blutzucker-Tagesprofile vor und nach vierwöchiger Therapie mit Lixisenatid vs. Liraglutid (Injektion 1x täglich 30 Minuten vor einem standardisierten Frühstück)



Auf die Erstattungssituation, welche die Einsatzmöglichkeiten der GLP-1-RA zum Teil stark limitiert, soll hier bewusst nicht eingegangen werden.

Zusammenfassung

- Das körpereigene Inkretinhormon Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) bewirkt über die Stimulation der Insulinsekretion und die Suppression der Glukagonsekretion eine Absenkung des Blutzuckers. In der postprandialen Phase hemmt GLP-1 die Magenmotilität und verzögert dadurch die Aufnahme von Glukose in die Zirkulation.
- Kurzwirksame GLP-1-RA wirken vorwiegend auf den postprandialen Blutzucker über die Verzögerung der Magenentleerung, langwirksame GLP-1-RA sowohl auf den Nüchternblutzucker als auch (etwas schwächer) auf den postprandialen Blutzucker. Langwirksame GLP-1-RA (in Österreich Dulaglutid, Exenatid OW, Liraglutid) senkten in Head-to-Head-Studien das HbA_{1c} und zum Teil auch das Körpergewicht von Personen mit Typ-2-Diabetes stärker als kurzwirksame GLP-1-RA (Exenatid BID, Lixisenatid) und waren gastrointestinal insgesamt besser verträglich. Langwirksame GLP-1-RA mit einmal wöchentlicher Verabreichung erreichten im direkten Vergleich bisher keine stärkere HbA_{1c}-Absenkung als das einmal täglich zu verabreichende Liraglutid.
- Für die in Österreich zugelassenen GLP-1-RA zeigen Outcome-Studien die kardiovaskuläre Sicherheit (Non-Inferiorität) von Lixisenatid sowie einen kardiovaskulären Zusatznutzen (Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse) von Liraglutid und Semaglutid (Letzteres mit Stand September 2016 noch nicht zugelassen). Für Exenatid OW werden entsprechende Studienergebnisse 2018, für Dulaglutid 2019 erwartet. ■

¹ Nauck MA et al., J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:492–98

² Nauck M et al., Diabetologia 1986; 29:46–52

³ Vilsbøll T et al., Diabetologia 2002; 45:1111–19

⁴ Højberg PV et al., Diabetologia 2009; 52:199–207

⁵ Mentis N et al., Diabetes 2011; 60:1270–76

⁶ Drucker D, Nauck MA. Lancet 2006; 368:1696–705

⁷ Russell-Jones D. Int J Clin Pract 2010; 64:1402–14

⁸ Pratley RE et al., Lancet 2010; 375:1447–56

⁹ Bergenstal RM et al., Lancet 2010; 376:431–39

¹⁰ Nauck M et al., Diabetes Care 2014; 37:2149–58

¹¹ Brunton S. Int J Clin Pract 2014; 5:557–67

¹² Cornell S. J Clin Pharm Ther 2012; 37:510–24

¹³ Deacon CF et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14:762–67

¹⁴ Van Gaal L. J Clin Transl Endocrinol 2014; 1:31–37 (NCT00976937)

¹⁵ Meier JJ. Nature Rev Endocrinol 2012; 8:728–42

¹⁶ Byetta® Fachinformation

¹⁷ Bydureon® Fachinformation

¹⁸ Victoza® Fachinformation

¹⁹ Lyxumia® Fachinformation

²⁰ Eperzan® Fachinformation

²¹ Trulicity® Fachinformation

²² Elashoff M et al., Gastroenterology 2011; 141:150–56

²³ Butler AE et al., Diabetes 2013; 62:2595–604

²⁴ Nauck MA. Diabetes Care 2013; 36:2126–32

²⁵ ADA/EASD/IDF Recommendations for Clinicians and People with Diabetes Concerning the Use of Incretin Therapy and Pancreatic

Disease; http://easod.org/index.php?option=com_content&view=article&id=172 (aufgerufen im September 2016)

²⁶ Monami et al., Diabetes Res Clin Pract 2014; 103:269–75

²⁷ Li et al., BMJ 2014; 348:g2366

²⁸ Egan AG et al., N Engl J Med 2014; 370:794–97

²⁹ Williams JA. Pancreatolgy 2016; 16:2–7

³⁰ Azoulay L et al., BMJ 2016; 352:i581

³¹ Jensen TM et al., Diabetes Care 2015; 38:1058–66

³² Buse JB et al., TECOS Study Group. Diabetes Care 2016 Sep 14 [online ahead of print]

³³ Pfeffer MA et al., ELIXA Investigators. N Engl J Med 2015; 373:2247–57

³⁴ Marso SP et al., LEADER Trial Investigators. N Engl J Med 2016; 375:311–22

³⁵ Marso SP et al., SUSTAIN-6 Investigators. N Engl J Med 2016 Sep 15 [online ahead of print]

³⁶ Wang T et al., Diabetes Obes Metab 2015; 17:32–41

³⁷ Azoulay L et al., JAMA Intern Med 2016 Aug 1 [Epub ahead of print]

³⁸ Ussher JR, Drucker DJ. Circ Res 2014; 114:1788–803

³⁹ Smilowitz NR et al., Circulation 2014; 129:2305–12

⁴⁰ Seufert J, Gallwitz B. Diabetes Obes Metab 2014; 16:673–88

⁴¹ Robinson et al., BMJ Open 2013; 3:e001986

⁴² Zaccardi F et al., Ann Intern Med 2016; 164:102–13

⁴³ Ratner R et al., Cardiovasc Diabetol 2011; 10:22

⁴⁴ Marso SP et al., Diab Vasc Dis Res 2011; 8:237–40

⁴⁵ www.intarcia.com/media/press-releases/2016-may-6-cardiovascular-safety.html (aufgerufen im September 2016)

⁴⁶ Fineman MS et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14:675–88

⁴⁷ Drucker DJ et al., Lancet 2008; 372:1240–50

⁴⁸ Buse JB et al., Lancet 2009; 374:39–47

⁴⁹ Kapitzka C et al., Diabetes Obes Metab 2013; 15:642–49

⁵⁰ Buse JB et al., Lancet 2013; 381:117–24

⁵¹ Wysham C et al., Diabetes Care 2014; 37:2159–67

⁵² Nauck M et al., Diabetes Care 2016; 39:1501–09

⁵³ Blevins T et al., J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1301–10

⁵⁴ Pratley RE et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2:289–97

⁵⁵ Dungan KM et al., Lancet 2014; 384:1349–57

⁵⁶ Inzucchi SE et al., Diabetes Care 2015; 38:140–49

⁵⁷ Clodi M et al., Wien Klin Wochenschr 2016; 128(Suppl. 2):S45–S53

⁵⁸ Zinman B et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14:77–82

⁵⁹ Barrington P et al., Diabetes Obes Metab 2011; 13:434–38

⁶⁰ Bush MA et al., Diabetes Obes Metab 2009; 11:498–505

⁶¹ Matthews JE et al., J Clin Endo Metab 2008; 93:4810–17

⁶² Fineman M et al., Clin Pharmacokinet 2011; 50:65–74

⁶³ Marbury TC et al., Diabetes 2014; 63(Suppl. 1): A260(1010-P)

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,
Krankenhaus Hietzing, Wien

LECTURE BOARD:

OÄ Priv.-Doz. Dr. Katarzyna Krzyzanowska-Mittermayer
Prim. Priv.-Doz. Dr. Joakim Huber

die FRAGEN

GLP-1-Rezeptoragonisten –

Stellenwert, pharmakologische Unterschiede und therapeutischer Einsatz

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Juni 2019

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen.

Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig beantwortet**, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

■ **Online:** www.diepunkteon.at/GLP-1 oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.

■ **Post:** Julia Reisenauer, MedMedia Verlag und Mediaservice
Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien

■ **Fax:** +43/1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	1	9	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---	---	----------------------	----------------------	----------------------

Geburtsdatum

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---	----------------------	----------------------

ÖÄK-Arztnummer

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

1. Welche der folgenden Aussagen zur Wirkweise von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) treffen zu? (3 richtige Antworten)

- a) GLP-1-RA senken über die Stimulation der Insulinsekretion und Suppression der Glukagonsekretion den Blutzucker.
- b) GLP-1-RA senken über die Verzögerung der Magenentleerung den postprandialen Blutzucker.
- c) GLP-1-RA senken die Herzfrequenz und den muskulären Energiebedarf.
- d) GLP-1-RA wirken über die Verstärkung des Sättigungsgefühls gewichtsreduzierend.

2. Welche Unterschiede zwischen kurzwirksamen und langwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten sind klinisch relevant? (3 richtige Antworten)

- a) Langwirksame GLP-1-RA weisen v. a. zu Therapiebeginn weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf als kurzwirksame.
- b) Nüchternblutzucker und postprandialer Blutzucker werden unterschiedlich beeinflusst.
- c) Mit langwirksamen GLP-1-RA ist eine stärkere HbA_{1c}-Reduktion möglich.
- d) Gegen langwirksame GLP-1-RA werden verstärkt Antikörper gebildet.

3. Welche der genannten GLP-1-RA sind rekombinante Varianten des humanen Inkretinhormons GLP-1 mit hoher Aminosäuresequenz-homologie? (2 richtige Antworten)

- a) Exenatid OW
- b) Lixisenatid
- c) Liraglutid
- d) Albiglutid

4. Welche der folgenden Aussagen zu rezenten Head-to-Head-Trials mit GLP-1-Rezeptoragonisten treffen zu? (2 richtige Antworten)

- a) In der LEAD-6-Studie reduzierte Liraglutid HbA_{1c} und Körpergewicht signifikant stärker als Exenatid BID.
- b) In der HARMONY-7-Studie erreichte Albiglutid das Studienziel der Non-Inferiorität versus Liraglutid bezogen auf die HbA_{1c}-Senkung.
- c) In der AWARD-6-Studie erreichte Dulaglutid das Studienziel der Non-Inferiorität versus Liraglutid bezogen auf die HbA_{1c}-Senkung.
- d) In der Studie von Kapitza et al. (Diabetes Obes Metab 2013) senkte Lixisenatid den postprandialen Blutzucker (bis ca. 4 Stunden nach der Testmahlzeit) stärker als Liraglutid. Zu allen anderen Zeitpunkten im Blutzucker-Tagesprofil war die Plasmaglukose unter Liraglutid niedriger.

5. Welche der folgenden Aussagen zum klinischen Stellenwert von GLP-1-Rezeptoragonisten sind korrekt? (3 richtige Antworten)

- a) Im gemeinsamen Positionspapier von ADA und EASD (2015) werden GLP-1-RA als mögliche Option in Kombination mit allen oralen Antidiabetika angeführt.
- b) Im gemeinsamen Positionspapier von ADA und EASD (2015) werden GLP-1-RA als mögliche Option in Kombination mit oralen Antidiabetika (mit Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren) und/oder Insulin angeführt.
- c) Bedeutendste Nachteile der Therapie mit GLP-1-RA sind gastrointestinale Nebenwirkungen vor allem zu Beginn der Therapie.
- d) Bei der Therapiewahl ist auf stoffspezifische Einschränkungen im Zusammenhang mit Komorbiditäten (darunter Einschränkungen der Nierenfunktion) zu achten. Ausgangs-HbA_{1c}, zirkadiane Verteilung der glykämischen Kontrolle, Essverhalten, eventuelle gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Präferenzen hinsichtlich des Zeitpunkts und der Frequenz der Applikation fließen in die Therapieentscheidung ein.

6. Welche der folgenden Aussagen zur kardiovaskulären Sicherheit von GLP-1-Rezeptoragonisten sind korrekt? (2 richtige Antworten)

- a) Die Therapie mit GLP-1-RA ist nach allen bisherigen Erkenntnissen kardiovaskulär sicher.
- b) In den gepoolten Auswertungen der Phase-III-Studien mit Exenatid BID und Liraglutid waren kardiovaskuläre Ereignisse signifikant niedriger als in den Kontrollgruppen.
- c) Derzeit (Stand: September 2016) ist für Lixisenatid und Liraglutid eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos in einer kardiovaskulären Outcome-Studie belegt.
- d) Derzeit (Stand: November 2016) ist für Liraglutid und Semaglutid (noch nicht zugelassen) eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos in einer kardiovaskulären Outcome-Studie belegt, Lixisenatid hat sich als kardiovaskulär sicher erwiesen.

Victoza® – Ihre Kraft, den Typ-2-Diabetes zu verändern.



Mia ist eine Victoza®-Patientin
aus Großbritannien.

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 Bagsvaerd, 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. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 1617401HCPV



VICTOZA®
Liraglutid Injektion