Phase-II-Daten zu Langzeit-GLP-1-Analogen

Diabetestherapie einmal pro Monat?

Fragestellung: Wie effektiv, sicher und verträglich ist die Therapie mit dem neuen GLP-1-Rezeptor-Agonisten Albiglutide bei Diabetes Typ 2?

Hintergrund: Nur ca. 50% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes erreichen einen HbA_{1c} von unter 7%. Haupthindernis bei der Zielerreichung sind u. a. die Hypoglykämiegefahr und die Gewichtszunahme. Neue antidiabetische Therapien, die auf dem GLP-1-Mechanismus basieren, verbessern die Therapie weitgehend ohne die oben genannten Nebeneffekte. Albiglutide [1–4] ist ein neues sogenanntes GLP-1-Analogen, das aufgrund der langen Halbwertszeit von fünf Tagen für eine einmal wöchentliche, alternativ auch für eine Gabe in kürzeren oder längeren Abständen geeignet scheint. Das Molekül ist ein Dimer bestehend aus zwei GLP-1-Molekülen gebunden an Albumin. Zudem ist die Resistenz gegenüber DPP-4 durch einen Aminosäureaustausch erhöht.

Patienten und Methodik: In die doppelblinde kontrollierte Phase-II-Parallelgruppenstudie über 16 Wochen wurden 356 Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgenommen (im Durchschnitt betrug das Alter 54 Jahre, die Diabetesdauer 5,4 Jahre, der BMI 32,1 kg/m², der HbA_{1c} 8%). Sie waren bislang inadäquat eingestellt mit Metformin oder hatten keine Arzneimitteltherapie erhalten. Die Patienten erhielten Placebo oder Albiglutide wöchentlich (4, 15 bzw. 30 mg), alle zwei Wochen (15, 30, bzw. 50 mg) oder einmal im Monat (50 bzw. 100 mg). Als offener Vergleich diente zusätzlich eine Gruppe von Patienten, die zweimal täglich Exenatide erhielten.

Kommentar: Albiglutide ist ein viel versprechendes neues, voraussichtlich einmal wöchentlich subkutan zu injizierendes GLP-1-Analogen. Der Wunsch, nur noch einmal im Monat eine Diabetestherapie zu machen, wird aber meiner Meinung nach nicht in Erfüllung gehen. Der Grund: wird Albiglutide in größeren Abständen in höheren Dosen gespritzt, ist es zwar ähnlich effektiv wie die einmal wöchentliche Gabe, die gastrointestinalen Nebenwirkungen nehmen jedoch erheblich zu. Erfreulich ist die hier gezeigte Verträglichkeit bei der einmal wöchentlichen Gabe. Wir dürfen gespannt sein auf die Phase-III-Daten.

Dr. med. Thorsten Siegmund, München

Ergebnisse: In allen Subgruppen zeigte sich mit Albiglutide eine dosisabhängige HbA_{1c}-Senkung. Diese war unter der wöchentlichen Gabe von 30 mg, der zweiwöchentlichen Gabe von 50 mg und der einmonatlichen Gabe von 100 mg ähnlich und gegenüber Placebo signifikant überlegen, s. Abb. 1. Unter Exenatide wurde eine HbA_{1c}-Senkung von 0,54% erreicht. Die häufigsten Nebeneffekte waren gastrointestinal wie Übelkeit und Erbrechen und bei wöchentlicher Gabe am geringsten ausgeprägt (< 10%). Diese Nebeneffekte waren stärker unter der zweiwöchentlichen bzw. monatlichen Gabe. Der Gewichtsverlust mit Albiglutide lag je nach Dosis zwischen 1,1 und 1,7 kg nach vier Monaten.

Schlussfolgerung: Die einmal wöchentliche Gabe von Albiglutide bessert Glukosekontrolle und Gewicht signifikant und hat das günstigste Nebenwirkungsprofil aller Medikationen in dieser Studie.

Literatur:

1. Bush MA et al. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:498–505.
2. Baggio LL et al. *Diabetes* 2004; 53:2492–500.
3. Bloom M et al. *Diabetes* 2003;52(Suppl. 1):A112
4. Ou YC et al. *AAPS PharmSci* 2003;5:5263.

Rosenstock J, Reusch J, Bush M et al. Albiglutide Study Group. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009;32(10):1880–6.

Abb. 1: HbA_{1c}-Senkung mit Albiglutide (A), Exenatide und Placebo.