

Thieme

Drug Report

4/2016



Liraglutid 3 mg

- **Therapie von Adipositas:
GLP-1-Rezeptoragonist als
neue Therapieoption**



Thieme Drug Report

Heft 4, 10. Jahrgang, März 2016
ISSN 1865-2875

Dieser Thieme Drug Report ist der Zeitschrift für Gastroenterologie und DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz.

Herausgeber

PD Dr. Jens Aberle
Sektion Endokrinologie und Diabetologie
Universitäres Adipositas Zentrum Hamburg
Martinistr. 52
20246 Hamburg
E-Mail: aberle@uke.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
Monika Walter
Katsiaryna Sazonava
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

fololia – esolla

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das

gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG
Gewerbering West
39240 Calbe

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2016

Thieme

Drug Report

Editorial

Inhalt

4 / 2016

GLP-1-Rezeptoragonist erweitert Behandlungsoptionen bei Adipositas

Fast jeder vierte Erwachsene in Deutschland ist adipös – der Body-Mass-Index (BMI) der Betroffenen liegt bei 30 kg/m² und darüber. Die komplexe, facettenreiche Erkrankung hat vielfältige Ursachen und kann zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen führen. Adipositas reduziert die Lebenserwartung und vermindert die Lebensqualität des Einzelnen. Die beträchtlichen Kosten der mit Adipositas assoziierten Komorbiditäten und die hohe Inzidenz der Erkrankung führen darüber hinaus zu erheblichen Belastungen des Gesundheitswesens und damit der Allgemeinheit. Bereits eine vergleichsweise geringe Reduktion des Körpergewichtes von 5-10% kann die Gesundheit von Menschen mit Adipositas deutlich verbessern. Erste Wahl bei der Gewichtsreduktion sind Veränderungen des Lebensstils mit einer erhöhten körperlichen Aktivität und einer reduzierten Energieaufnahme. Nachhaltige Effekte lassen sich mit diesem Ansatz aber oft nicht erreichen. Die Auswahl an zusätzlichen medikamentösen Behandlungsoptionen in dieser Indikation ist jedoch sehr begrenzt. So wurden immer wieder Zulassungsanträge für neue Antiadiposita von den Behörden wegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses abgelehnt oder die Arzneimittel wurden relativ rasch nach ihrer Einführung aufgrund unerwünschter Effekte wieder vom Markt genommen. Zusätzliche medikamentöse Therapieoptionen, die wirksam und sicher sind, sind deshalb wünschenswert.

Umso erfreulicher ist es, dass mit Saxenda®, das den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid in einer Dosierung von 3 mg enthält, seit Kurzem ein neues von der amerikanischen FDA und der EU-Kommission zugelassenes Medikament zur Behandlung von Adipositas zur Verfügung steht. Der große Vorteil: Liraglutid wird in einer anderen Indikation seit mehr als 6 Jahren eingesetzt. Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil des GLP-1-Rezeptoranalogs ist also bestens bekannt.

Der gewichtssenkende Effekt von Liraglutid 3 mg wird im Gehirn vermittelt – Hungergefühl sowie Nahrungsaufnahme reduziert und das Sättigungsgefühl gesteigert. Tierexperimentell konnte eine Wirkung auf Hypothalamus-Neuronen nachgewiesen werden, die an der Appetitregulierung beteiligt sind. Die klinischen Erfolge von Liraglutid im Kampf gegen Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) und Übergewicht (BMI ≥ 27 kg/m² bis < 30 kg/m² und mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung) konnten im umfangreichen SCALE™-Studienprogramm eindrücklich belegt werden und wurden 2015 im New England Journal of Medicine [4] hochrangig publiziert.

- 2 Impressum
- 3 Editorial
- 4 Therapie von Adipositas:
GLP-1-Rezeptoragonist als neue Therapieoption
- 10 Literatur



PD Dr. Jens Aberle,
Hamburg

Liraglutid 3 mg

Therapie von Adipositas: GLP-1 Rezeptoragonist als neue Therapieoption

PD Dr. Jens Aberle

Sektionsleiter, Endokrinologie und Diabetologie, Universitäres Adipositas Zentrum, Hamburg

Eine langfristige Reduktion des Körpergewichts um 5–10% kann einen signifikanten Nutzen für die Gesundheit von Menschen mit Adipositas haben [1–3]. Die Ergebnisse der Studie SCALE™ Obesity and Prediabetes (n=3731) zeigen, dass eine Behandlung mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid in einer Dosierung von 3mg pro Tag in Kombination mit einer verminderten Kalorienzufuhr und einer verstärkten körperlichen Aktivität bei Adipositas (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) und Übergewicht (BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ sowie mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung) nach 56 Wochen einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 8% zur Folge hat, im Vergleich zu 2,6% unter Placebo (nur verminderte Kalorienzufuhr und verstärkte körperliche Aktivität) [4]. Eine aktuelle Auswertung der Studie nach 3 Jahren belegt, dass der Gewichtsverlust unter Therapie mit Liraglutid 3 mg langfristig erhalten bleiben kann [5].

Adipositas ist eine komplexe, multifaktorielle Krankheit, die durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren entstehen kann [6, 7]. Weltweit gelten heute mehr als 500 Mio. Menschen als adipös. Damit hat sich die globale Adipositasrate in den letzten 35 Jahren nahezu verdoppelt [8]. In Deutschland sind mehr als 23% der erwachsenen Männer und Frauen von Adipositas betroffen [9].

Das gängige Maß für Übergewicht und Adipositas auf Bevölkerungsebene ist der Body-Mass-

Index (BMI) [8]. Als adipös stuft die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Personen mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ein, übergewichtig sind Menschen mit einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Tab. 1) [8].

Die Ursachen einer Adipositas sind vielfältig – eine Rolle spielen u.a. erbliche Faktoren (z.B. genetisch bedingte Stoffwechselstörungen), Umgebungsfaktoren (z.B. Ernährungsgewohnheiten), psychologische Faktoren sowie Lebensumstände (z.B. Ernährung und Sport) [10, 11].

Die WHO [8], andere internationale Gesundheitsorganisationen und nationale Fachgesellschaften wie die Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) [12] ordnen Adipositas als Krankheit ein. Hintergrund sind u.a. die schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen: Fettleibigkeit kann mit einer um 2–10 Jahre verringerten Lebenserwartung einhergehen [13] und sie stellt aufgrund der damit assoziierten Begleiterkrankungen weltweit die fünfthäufigste Todesursache dar [14]. Die Wahrscheinlichkeit 70 Jahre alt zu werden beträgt bei einem BMI zwischen 22,5 und 25 kg/m^2 fast 80%, bei einem BMI zwischen 40 und 50 kg/m^2 sinkt diese Wahrscheinlichkeit auf etwa 50% (Abb. 1) [15].

Tab. 1 Klassifizierung der Adipositas; mod. nach [8].

Klassifizierung	Body-Mass-Index (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	$\geq 18,5$ und < 25
Übergewicht	≥ 25 und < 30
Adipös	≥ 30
Adipositas Grad I	≥ 30 und < 35
Adipositas Grad II	≥ 35 und < 40
Adipositas Grad III	≥ 40

Zahlreiche Folgeerkrankungen und Komorbiditäten

Das Risiko an Typ-2-Diabetes zu erkranken nimmt bei höheren BMI-Werten im Vergleich zu Werten < 22 kg/m^2 deutlich zu: Colditz et al. zufolge liegt das relative Risiko für einen Typ-2-Diabetes bei einem BMI zwischen 29 und 30,9 kg/m^2 bei 28%; bei einem BMI zwischen

33 und 34,9 kg/m² steigert es sich auf 54% und bei einem BMI von ≥ 35 kg/m² auf 93% [16].

Untersuchungen von James et al. mit Männern im Alter zwischen 40 und 59 Jahren zeigen außerdem, dass mit steigendem BMI der Anteil an Menschen mit Fettstoffwechselstörungen sowie Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg) zunimmt [17]. Auch von anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Koronarer Herzerkrankung (KHK) [18], Herzinsuffizienz [12], Lungenembolie [12] und Schlaganfall [8] sind Menschen mit Adipositas häufiger betroffen als Normalgewichtige. Darüber hinaus ist eine Adipositas mit vielen weiteren Komorbiditäten assoziiert, darunter bestimmte Krebsarten, Arthrose [8] und obstruktives Schlafapnoesyndrom [19].

Doch nicht nur körperliche Probleme treten bei einem zu hohen Gewicht öfter auf, auch psychische Erkrankungen sind bei Menschen mit Adipositas häufiger: In einer US-amerikanischen Erhebung der Jahre 2005 bis 2010 lag der Anteil an Menschen mit einer Depression (mäßige bis schwere depressive Symptome) unter Adipösen bei 43,2% [20].

Adipositas verursacht hohe Kosten

Die globale Zunahme der Prävalenz von Adipositas ist ein gesundheitspolitisches Problem mit erheblichen Kostenimplikationen für das Gesundheitssystem. Die Ausgaben im Zusammenhang mit Adipositas im deutschen Gesundheitswesen werden auf rund 13 Mrd. Euro pro Jahr geschätzt – wobei ein Großteil der Kosten (etwa 11,3 Mrd. Euro) aufgrund von gewichtsassoziierten Erkrankungen entsteht [21].

Im Vergleich zu normalgewichtigen Menschen liegen die Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel bei Menschen mit Adipositas um 80% und die Kosten für stationäre Versorgung um 46% höher [22]. Dagegen ist die Produktivität der Betroffenen bei der Arbeit durch 3,1 zusätzliche Krankheitstage reduziert [23].

Vom Gewichtsverlust profitieren

Schon ein langfristiger Gewichtsverlust von 5–10% des Körpergewichts kann zu einem signifikanten Nutzen für die Gesundheit von Menschen mit Adipositas führen [1–3]. Beispielsweise können die Senkung von Blutzuckerwerten und Blutdruck sowie die Verringerung des Risikos für Typ-2-Diabetes und obstruktives Schlafapnoesyndrom durch langfristigen Gewichtsverlust erreicht werden [1, 24–26]. Mit einer 5- bis 10%igen Gewichts-

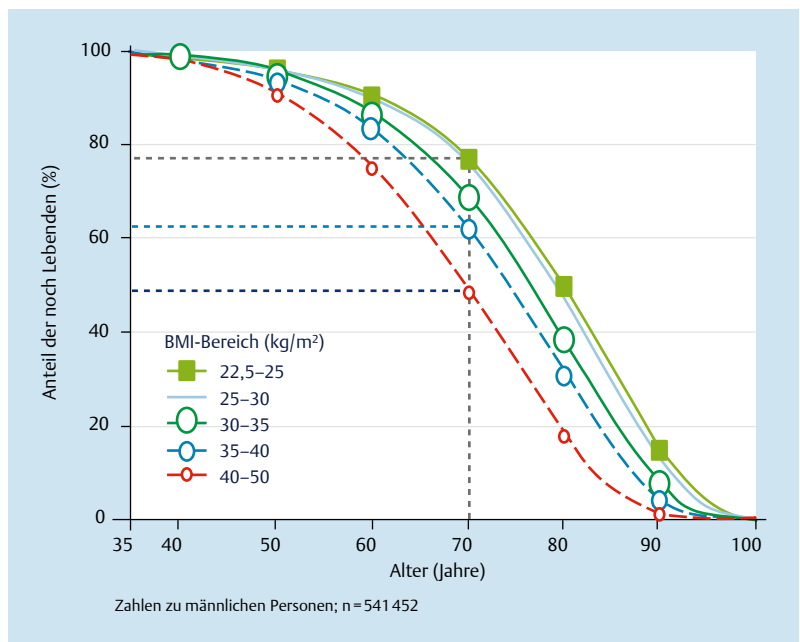


Abb. 1 Die höchste Lebenserwartung haben Menschen mit einem BMI zwischen 22,5 und 25 kg/m². Ihre Wahrscheinlichkeit 70 Jahre alt zu werden, beträgt fast 80%. Mit steigendem BMI sinkt die Lebenserwartung: Bei einem BMI zwischen 35 und 40 kg/m² auf 60%, bei einem BMI zwischen 40 und 50 kg/m² auf 50%; mod. nach [15].

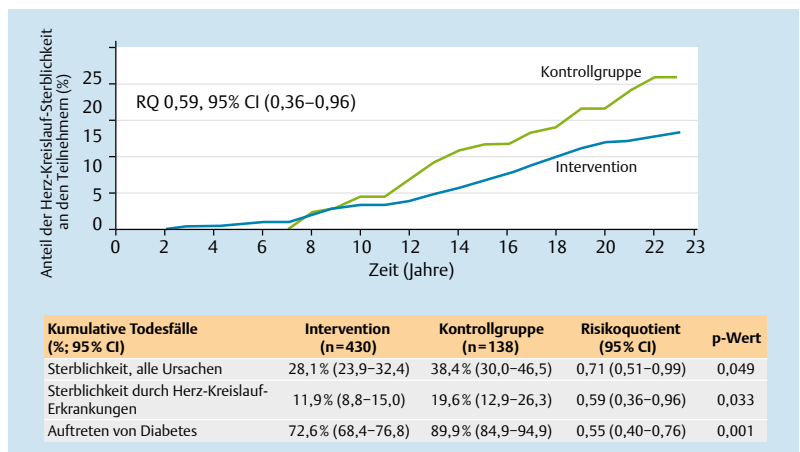


Abb. 2 Bei adipösen Prädiabetes-Patienten reduziert eine Gewichtsabnahme die Herz-Kreislauf-Mortalität; mod. nach [29].

reduktion lässt sich außerdem eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität erreichen [27, 28].

Li et al. konnten zeigen, dass eine Gewichtsabnahme bei adipösen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz die Herz-Kreislauf-Mortalität senken kann: Eine über 6 Jahre andauernde Intervention mit Diät und/oder gesteigerter körperlicher Aktivität reduzierte nach 23 Jahren Follow-up das Risiko an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu versterben im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intervention um 41% (RR 0,59; 95%-KI 0,36–0,96; Abb. 2) [29]. Dies un-

terstreicht den Bedarf an verträglichen und effektiven Behandlungsoptionen, die Menschen mit Adipositas helfen können, ihr Gewicht zu reduzieren, das verminderte Gewicht zu halten und damit ihre Gesundheit zu verbessern [6].

Lebensstilinterventionen reichen oft nicht aus

Ärztliche Fachverbände wie die DAG empfehlen als Grundlage für eine Gewichtsreduktion eine Änderung des Lebensstils, z.B. durch Diäten, Bewegungsprogramme und Verhaltenstherapie [12]. Damit verlieren zwar viele Menschen mit Adipositas zunächst an Gewicht, Nachkontrollen zeigen jedoch, dass es den meisten nicht gelingt, diese Gewichtsreduktion zu halten [30].

Andere Faktoren, die eine Gewichtsreduktion verhindern können, sind bspw. Komorbiditäten wie Arthrose oder Medikamente, die zu einer Gewichtssteigerung führen können [31, 32]. Auch die Stigmatisierung von Menschen mit Adipositas kann eine Barriere für eine angemessene Beurteilung, Diagnose und Behandlung der Erkrankung darstellen [33, 34].

Medikamentöse Therapieoptionen unterstützen Lebensstilinterventionen

Bei einem BMI ≥ 30 kg/m² bzw. ≥ 28 kg/m² und zusätzlichen Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten empfiehlt die DAG neben Ernährungsumstellung, erhöhter körperlicher Aktivität und Verhaltensinterventionen auch gewichtsreduzierende Arzneimittel [12].

Die Sinnhaftigkeit einer medikamentösen Therapie zusätzlich zu Lebensstilinterventionen bestätigen u.a. Daten von Wadden et al.: Die besten Ergebnisse – eine klinisch relevante Gewichtsreduktion über 1 Jahr – konnten unter einer Kombination aus Lebensstilinterventionen (Diät und Bewegung) plus Pharmakotherapie erreicht werden [35]. Für die medikamentöse Therapie der Adipositas stand bisher aber nur eine sehr begrenzte Anzahl an Optionen zur Verfügung.

Im März 2015 hat die Europäische Kommission den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid in einer Dosierung von 3 mg/d (Saxenda®) zugelassen zur medikamentösen Behandlung der Adipositas. Er wird einmal täglich subkutan injiziert und kann eingesetzt werden zur Ergänzung einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Ge-

wichtsregulierung bei erwachsenen Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² (Adipositas) – mit oder ohne Begleiterkrankung – oder einem BMI ≥ 27 kg/m² bis BMI < 30 kg/m² (Übergewicht), bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung (z.B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle, Hypertonie, Dyslipidämie oder obstruktive Schlafapnoe) besteht [36]. Liraglutid 3 mg ist bisher der einzige GLP-1-Rezeptoragonist, der in dieser Indikation zur Verfügung steht.

GLP-1 reguliert den Appetit und die Nahrungsaufnahme

GLP-1 ist ein natürlich auftretendes Hormon, das in Reaktion auf Nahrungsaufnahme freigesetzt wird [37]. Es reguliert den Appetit und die Nahrungsaufnahme durch eine Verminderung des Hungergefühls sowie eine Steigerung des Sättigungsgefühls [38, 39]. GLP-1 spielt außerdem eine wichtige Rolle für die Glukoseregulation im Körper [40, 41].

Humanes GLP-1 hat eine Halbwertszeit von nur etwa 2 Minuten und ist deshalb für den therapeutischen Einsatz nicht geeignet [42]. Um die Effekte von GLP-1 therapeutisch nutzen zu können, wurden GLP-1-Analoga wie Liraglutid entwickelt. Liraglutid ist zu 97% homolog zur Aminosäuresequenz des humanen GLP-1. Die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften werden durch den Austausch einer Aminosäure und die Verlinkung mit einer C16-Fettsäure erreicht. Dies sorgt für eine langsame Absorption von Liraglutid aus der Subkutis und schützt das Molekül vor dem Abbau durch das Enzym Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4). Die Halbwertszeit von Liraglutid im Plasma beträgt 13 Stunden [43, 44].

Der gewichtssenkende Effekt von Liraglutid 3 mg wird im Gehirn vermittelt [45]. Tierexperimentell konnte eine Wirkung auf Hypothalamus-Neuronen nachgewiesen werden, die an der Appetitregulierung beteiligt sind [46]. Liraglutid reduziert das Hungergefühl, vermindert die Nahrungsaufnahme und steigert das Völle- und Sättigungsgefühl [36]. Darüber hinaus werden alle Dimensionen des Appetits beeinflusst (Abb. 3) [47].

Das SCALE-Studienprogramm

Liraglutid 3 mg zur Gewichtsregulierung wurde im großen klinischen Phase-III-Studienprogramm SCALE™ untersucht. SCALE™

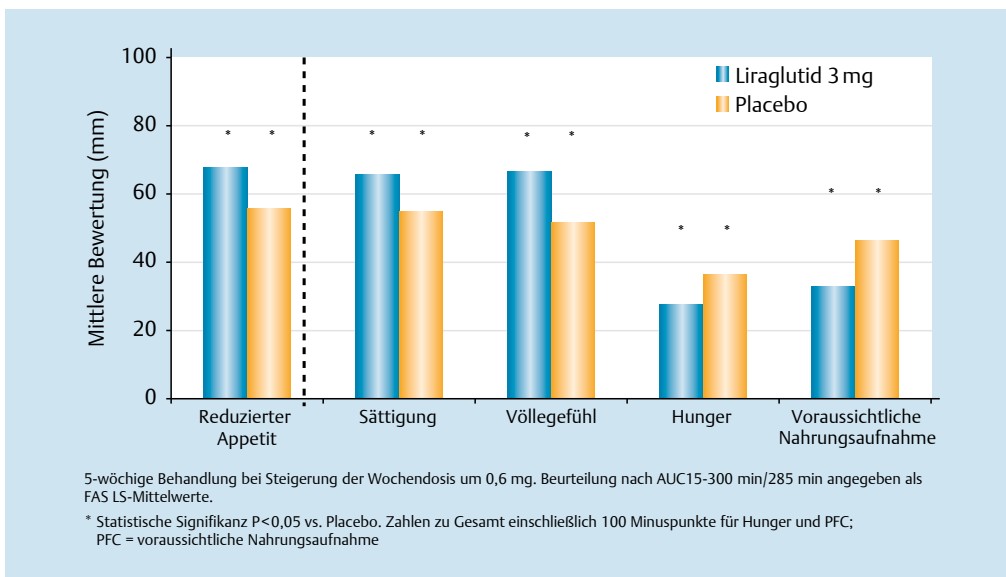


Abb. 3 Liraglutid 3 mg beeinflusst bei adipösen Patienten alle Dimensionen des Appetits; mod. nach [47].

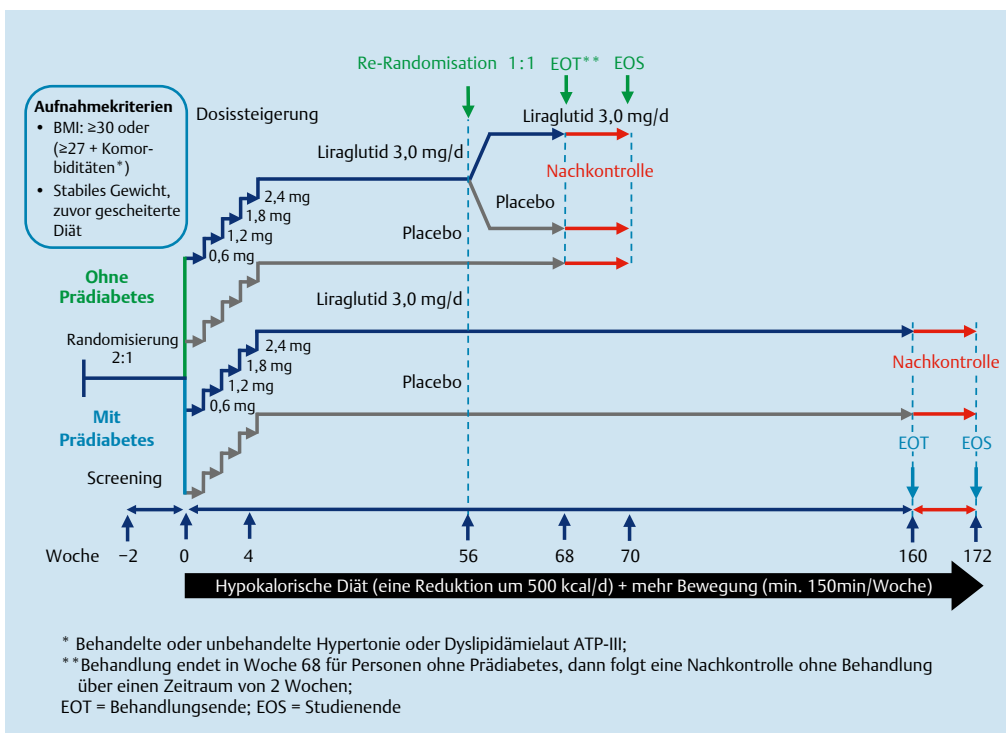


Abb. 4 Design der Studie SCALE™ Obesity and Prediabetes; mod. nach [4].

(Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in Non-diabetic and Diabetic people) besteht aus 4 multinationalen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien: SCALE™ Obesity and Prediabetes, SCALE™ Diabetes, SCALE™ Sleep Apnoea und SCALE™ Maintenance. Eingeschlossen wurden über 5000 Erwachsene mit BMI ≥ 30 kg/m² (Adipositas) – mit oder ohne Begleiterkrankungen – oder BMI ≥ 27 kg/m² bis BMI < 30 kg/m² (Übergewicht) und mindestens einer ge-

wichtsbedingten zusätzlichen Komorbidität wie Hypertonie, Dyslipidämie, obstruktives Schlafapnoesyndrom oder Typ-2-Diabetes. In allen Studien kam Liraglutid in Kombination mit Ernährungsumstellung und einem Bewegungsprogramm zum Einsatz [36].

Tab. 2 Studienüberblick SCALE™ Obesity and Prediabetes; mod. nach [4].

Studiendesign (siehe auch Abb. 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Parallelgruppenstudie der Phase 3a [48] • Randomisierung der Teilnehmer im Verhältnis 2:1 auf Liraglutid 3 mg oder Placebo [4] • zusätzlich Ernährungs- und Bewegungsprogramm für beide Gruppen • Zuweisung der Teilnehmer entweder auf eine 56-wöchige Behandlung (plus einer 12-wöchigen Behandlungsphase nach erneuter Randomisierung) oder eine 160-wöchige Behandlung, abhängig von BMI^{a)} und Prädiabetes-Status^{b)} zum Zeitpunkt der Randomisierung [48]
Prüfzentren	191 Prüfzentren in 27 Ländern weltweit
Randomisierte Teilnehmer	3731
Einschlusskriterien	Erwachsene mit einem BMI ≥ 30 kg/m ² (Adipositas) oder einem BMI ≥ 27 kg/m ² (Übergewicht) mit Dyslipidämie oder Hypertonie (behandelt oder unbehandelt) [4]
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Körpergewichts (Nüchterngewicht) von Beginn der Studie bis Woche 56 [4] • Anteil der Teilnehmer mit Verringerung des Körpergewichts um $\geq 5\%$ gegenüber dem Ausgangsgewicht in Woche 56 [4] • Anteil der Teilnehmer mit Verringerung des Körpergewichts um $> 10\%$ gegenüber dem Ausgangsgewicht in Woche 56 [4] • Anteil der Teilnehmer mit Beginn eines Typ-2-Diabetes in Woche 160 [48]
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Parameter für die Blutzuckerkontrolle (einschließlich HbA_{1c} und Nüchternblutzuckerwert) in Woche 56 [4] • Veränderung des Taillenumfangs in Woche 56 [4] • Blutdruckänderung in Woche 56 [4]
Wichtige Sicherheitsparameter	Unerwünschte Ereignisse [2]

^{a)} Ein BMI ab 30 kg/m² wird als adipös eingestuft.
^{b)} Definition von Prädiabetes gemäß ADA-Kriterien (American Diabetes Association): HbA_{1c} 5,7–6,4%

Liraglutid 3 mg für eine deutliche Gewichtsreduktion

In die SCALE™ Obesity and Prediabetes wurden 3731 adipöse bzw. übergewichtige Personen mit Prädiabetes, Hypertonie oder Dyslipidämie eingeschlossen [36, 4]. Fast 80% aller Teilnehmer waren Frauen [4]. Patienten, die bei Studieneinschluss bereits einen Prädiabetes aufwiesen, waren im Vergleich zu Patienten ohne Prädiabetes älter (im Mittel 47 vs. 42 Jahre), schwerer (im Mittel 108 vs. 104 kg) und hatten einen höheren BMI (im Mittel 39 vs. 37 kg/m²) [4].

Die Teilnehmer wurden randomisiert mit Liraglutid oder Placebo behandelt. Liraglutid wurde in den ersten 4 Therapiewochen von einer Startdosis von 0,6 mg/d auf 3 mg/d auftitriert (Woche 1: 0,6 mg/d; Woche 2: 1,2 mg/d; Woche 3: 1,8 mg/d; Woche 4: 2,4 mg/d; ab Woche 5: 3 mg/d). Diese Dosis wurde über mindestens 56 Wochen beibehalten (weitere Informationen zum Studiendesign siehe Abb. 4). Primäre Endpunkte waren die Veränderung des Körpergewichts in Woche 56 [4] und der Anteil an Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes in Woche 160 [48]. Sekundäre Endpunkte erfassten u. a. die glykämische Kontrolle und Blutdruckveränderungen in Woche 56 (Tab. 2). Darüber hinaus wurden Verträglichkeit und Sicherheit von Liraglutid evaluiert [4].

Die Auswertung der Daten zeigte, dass mit einer Liraglutid 3 mg-Behandlung in Kombina-

tion mit verminderter Kalorienzufuhr und verstärkter körperlicher Aktivität nach 56 Wochen ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 8% erreicht werden konnte, im Vergleich zu 2,6% unter Placebo (nur verminderte Kalorienzufuhr und verstärkte körperliche Aktivität) – ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$, Abb. 5) [49]. Unter Liraglutid 3 mg erreichten im ersten Jahr 63,2% der Teilnehmer einen Gewichtsrückgang von $\geq 5\%$ des Ausgangsgewichts im Vergleich zu 27,1% unter Placebo ($p < 0,0001$). Eine Gewichtsreduktion um mehr als 10% des Ausgangsgewichts erreichte ein Drittel (33,1%) der Liraglutid-Gruppe, aber nur 10,6% der Teilnehmer der Placebogruppe ($p < 0,0001$, Abb. 6) [4]. Es gab keine Unterschiede beim Rückgang des Körpergewichts zwischen Patienten mit bzw. ohne Prädiabetes und zwischen den BMI-Subgruppen (Grad I–III) [50].

Verbesserte kardiovaskuläre Parameter

Neben der Gewichtsreduktion kam es unter der Behandlung mit Liraglutid 3 mg zu Verbesserungen kardiometabolischer Risikofaktoren: systolischer Blutdruck sowie Taillenumfang wurden im Vergleich zu Placebo deutlich gesenkt [36]. Auch die Lipidparameter veränderten sich positiv: Das HDL nahm zu, LDL, VLDL, Triglyzeride und Gesamtcholesterin gingen dagegen zurück [4]. Von allen Teilnehmern mit einem Prädiabetes zu Studienbeginn wiesen nach 56 Wochen 69,2% der Liraglutid 3 mg-Patienten eine normale

Stoffwechsellage auf, aber nur 32,7% der Placebopatienten ($p < 0,0001$) [36]. Auch mentale und soziale Parameter verbesserten sich: Unter Liraglutid nahmen u.a. soziale Funktionsfähigkeit, die geistige Gesundheit und Vitalität im Vergleich zum Ausgangswert zu, unter Placebo sanken sie bzw. nahmen weniger stark zu [4].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Liraglutid 3 mg betrafen den Gastrointestinaltrakt. Diese waren leicht bis mittelschwer und nahmen innerhalb weniger Tage oder Wochen ab [36].

Lang anhaltende Gewichtsabnahme

Nach einer Gewichtsreduktion das neu erreichte Gewicht zu halten, kann eine große Herausforderung sein. Dies kann u.a. an den metabolischen Veränderungen im Körper liegen [51]: Sobald Menschen abnehmen, kompensiert ihr Körper dies vielfach durch ein erhöhtes Hungergefühl und/oder einen reduzierten Energieverbrauch [52, 53]. Veränderungen der appetitregulierenden Hormone, die den Hunger und den Appetit steigern, können dabei mindestens 1 Jahr nach der Gewichtsabnahme bestehen bleiben [52].

Liraglutid 3 mg kann Menschen mit Adipositas und Übergewicht dabei unterstützen, ihr erreichtes Gewicht zu halten. Adipöse ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und übergewichtige Teilnehmer ($\text{BMI} \geq 27$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ sowie mindestens einer gewichtsbedingten Folgeerkrankung), die in der Studie SCALE™ Maintenance ($n=422$) mit Liraglutid 3 mg behandelt wurden und durch Einhaltung einer kalorienarmen Diät mit 1200 bis 1400 Kilokalorien pro Tag und vermehrter körperlicher Aktivität über 12 Wochen mindestens 5% ihres Körpergewichts verloren hatten, konnten nach 56 Wochen einen weiteren Gewichtsverlust von 6,2% verzeichnen. Über 80% der Teilnehmer hatten ihren Gewichtsverlust von mindestens 5% nach 56 Wochen gehalten, im Vergleich zu 48,9% unter Placebo. 50,5% der mit Liraglutid 3 mg Behandelten nahmen während dieser Zeit sogar mindestens weitere 5% ihres Körpergewichts ab [54].

3-Jahres-Daten bei ObesityWeek vorgestellt

Die dauerhafte Gewichtsreduktion unter Liraglutid 3 mg belegen auch die 3-Jahres-Daten der SCALE™ Obesity and Prediabetes [5]. Am Ende der 160-wöchigen Behandlung

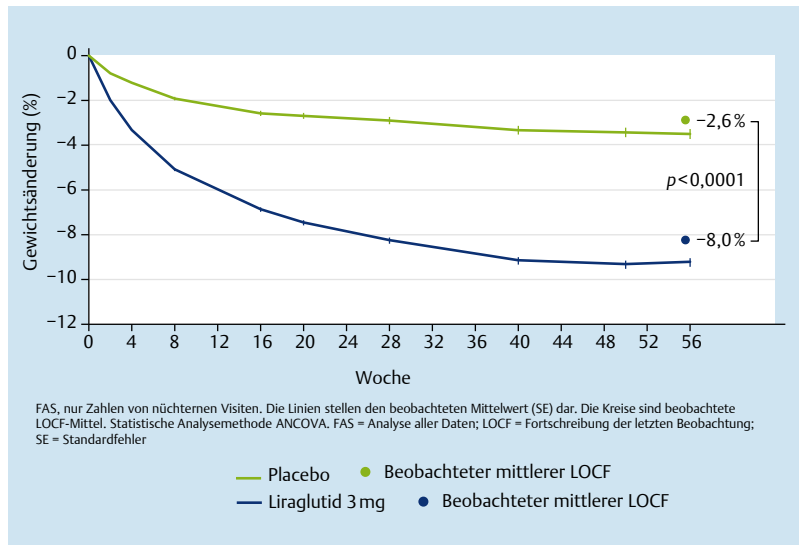


Abb. 5 Unter Liraglutid 3 mg konnte im Vergleich zu Placebo eine größere durchschnittliche Gewichtsreduktion (%) erzielt werden ($p < 0,0001$); mod. nach [49].

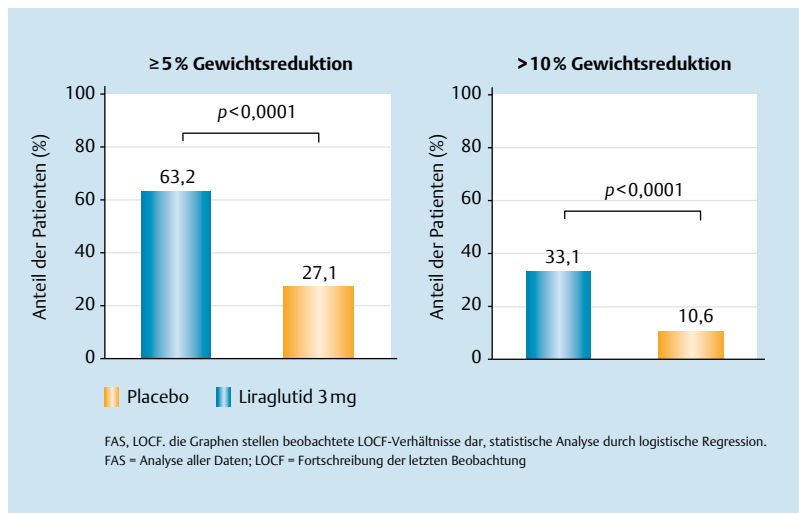


Abb. 6 Unter Liraglutid 3 mg erreichten im Vergleich zu Placebo mehr Personen eine Reduktion von $\geq 5\%$ sowie $> 10\%$ des Körpergewichts (p jeweils $< 0,0001$); mod. nach [4].

hatten die Teilnehmer unter Liraglutid 3 mg durchschnittlich 6,1% ihres anfänglichen Körpergewichts verloren, unter Placebo 1,9% ($p < 0,0001$) [5]. In der Langzeitbeobachtung konnten 49,6% der Liraglutid 3 mg-Gruppe und 23,7% der Placebogruppe ihre Körpermasse um $\geq 5\%$ reduzieren ($p < 0,0001$). Einen Verlust von $> 10\%$ Körpergewicht erreichten 24,8% der Teilnehmer, die mit Liraglutid 3 mg behandelt wurden, und 9,9% der Studienteilnehmer, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$) [5].

Darüber hinaus zeigte die Studie, dass Liraglutid 3 mg den Beginn eines Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo verzögern kann. Da-

Liraglutid 3 mg in der Praxis

Indikation:

Liraglutid 3 mg wird als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität zur Gewichtsregulierung bei erwachsenen Patienten angewendet mit einem Ausgangs-Body-Mass-Index (BMI) von

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (adipös) oder
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (übergewichtig),

bei denen mindestens eine gewichtsbedingte Begleiterkrankung, wie z. B. Fehlregulation der glykämischen Kontrolle (Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2), Hypertonie, Dyslipidämie oder obstruktive Schlafapnoe, vorliegt.

Dosistitration:

Die Anfangsdosis beträgt 0,6 mg pro Tag. Die Dosis sollte auf 3 mg pro Tag erhöht werden (Erhaltungsdosis). Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit sollte dies in Abstufungen von 0,6 mg jeweils im Abstand von mindestens einer Woche erfolgen (Woche 1: 0,6 mg/d; Woche 2: 1,2 mg/d; Woche 3: 1,8 mg/d; Woche 4: 2,4 mg/d; ab Woche 5: 3 mg/d). Wird die Dosissteigerung auf die nächste Dosisstufe in 2 aufeinanderfolgenden Wochen nicht vertragen, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Stop-Rule:

Liraglutid ist nach 12-wöchiger Behandlung mit einer Dosis von 3 mg/d abzusetzen, wenn die Patienten nicht mindestens 5 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren haben.

Applikation:

Liraglutid 3 mg wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten subkutan injiziert. Das Präparat sollte vorzugsweise immer zum etwa gleichen Tageszeitpunkt injiziert werden.

mit wurde der primäre Endpunkt erreicht [5]. Die erweiterte Untersuchung schlossen 52,6 % der Teilnehmer aus der Liraglutid 3 mg-Gruppe und 45 % der Personen aus der Placebo-Gruppe ab [5].

Literatur

- 1 Dengo AL et al. Hypertension 2010; 55: 855–856
- 2 Blackburn G. Obesity Research 1995; 3: 2115–2165
- 3 Wing RR et al. Diabetes Care 2011; 34: 1481–1486
- 4 Pi-Sunyer X et al. N Engl J Med 2015; 371(1):11–22
- 5 le Roux C et al. Obesity Week 2015, Abstract T-P-LB-3843
- 6 Ferguson C et al. Obesity Drug Outcome Measures. August 2012. <https://publichealth.gwu.edu/pdf/obesitydrugmeasures.pdf>
- 7 Wright SM, Aronne LJ. Abdominal imaging 2012; 37: 730–732
- 8 World Health Organization. Adipositas und Diabetes Fact sheet N° 311. January 2015; www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
- 9 Mensink GBM et al. Bundesgesundheitsbl 2013; 56: 786–794
- 10 Pearce LR et al. Cell 2013; 155: 1–13
- 11 Mechanick JI et al. Endocrine Practice. 2012; 18 (5): 642–648
- 12 Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG). www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf. Zuletzt abgerufen am 21.09.2015
- 13 Whitlock G et al. Lancet 2009; 373 (9669): 1083–1096
- 14 World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization; 2009

- 15 Prospective Studies Collaboration. Lancet 2009; 373: 1083–1096
- 16 Colditz et al. Ann Intern Med 1995; 122: 481–486
- 17 James et al. Chapter 8. Comparative Quantification of Health Risks. WHO. 2004
- 18 Li C et al. Prev Med 2010; 51 (1): 18–23
- 19 Must A et al. JAMA 1999; 282 (16): 1523–1529 (CAVE doppelt)
- 20 Pratt et al. NCHS data brief, no 167. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2014
- 21 Knoll KP, Hauner H. Gesundheitsökonomie der Adipositas 2008; 4: 204–210
- 22 Finkelstein EA et al. Health Aff (Millwood) 2009; 28(5): w822–w831
- 23 Leopold R et al. J Occup Environ Med 2009; 51(4): 411–428
- 24 Knowler WC et al. N Engl J Med 2002; 346: 393–403
- 25 Sjöström L et al. N Eng J Med 2004; 351: 2683–2693
- 26 Foster GD et al. Arch Intern Med 2009; 169: 1619–1626
- 27 Warkentin et al. Obes Rev 2014; 15: 169–182
- 28 Wright et al. J Health Psychol 2013; 18: 574–586
- 29 Li et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 474–480
- 30 Mann T et al. Am Psychol 2007; 62: 220–233
- 31 CDC. Arthritis. Zugang unter: <http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/arthritis.htm>
- 32 Leslie WS et al. Q J Med 2007; 100: 395–404
- 33 Foster GD et al. Obes Res 2003; 11: 1168–1177
- 34 Flint SW et al. Health Psychology Research 2013; 1: 122–125
- 35 Wadden et al. N Engl J Med 2005; 353: 2111–2120
- 36 EMA. Saxenda® (Liraglutid 3 mg) – Summary of product characteristics. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf (zuletzt abgerufen am 30.09.2015).
- 37 Orskov HJJ et al. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 665–670
- 38 Flint A et al. J Clin Invest 1998; 101: 515–520
- 39 Flint A et al. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 781–792
- 40 Nauck M et al. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 492–498
- 41 Edwards CMB et al. Diabetes 1999; 48: 86–93
- 42 Baggio, Drucker. Gastroenterology 2007; 132: 2131–2157
- 43 Knudsen et al. J Med Chem 2000; 43: 1664–1669
- 44 Degn et al. Diabetes 2004; 53: 1187–1194
- 45 Sisley et al. J Clin Invest 2014; 124: 2456–2463
- 46 Secher et al. J Clin Invest 2014; 124: 4473–4488
- 47 van Can et al. Int J Obes 2014; 38: 784–793
- 48 SCALE™ – Obesity and Prediabetes clinical trial information; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01272219?term=NCT01272219&rank=1> (zuletzt abgerufen am 04.04.2014)
- 49 Fujioka et al. Diabetologia 2014; 57 (Suppl 1): Abstract 904
- 50 Greenway F et al. DDG 2015, Abstract 1839
- 51 MacLean PS et al. Obesity (Silver Spring) 2015; 23: 7–15
- 52 Sumithran P et al. N Engl J Med 2011; 365: 1597–1604
- 53 Schwartz A et al. Obes Rev 2010; 11: 531–547
- 54 Wadden TA et al. Int J Obes 2013; 37 (11): 1443–1451

Saxenda® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.

Wirkstoff: Liraglutid. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 6 mg/ml Liraglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sonstige Bestandteile:* Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Saxenda® ist ein Arzneimittel zur Gewichtsabnahme, zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität, bei Erwachsenen mit einem Ausgangs-BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ bzw. $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ mit gewichtsbedingter Begleiterkrankung. Der Wirkstoff Liraglutid steigert das Sättigungs- und schwächt das Hungergefühl. Wenn Patienten nach 12 Wochen Therapie mit 3 mg/Tag Saxenda® nicht mindestens 5% des Ausgangsgewichts verloren haben, ist Saxenda® abzusetzen. **Art der Anwendung:** 1x täglich als subkutane Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm (nicht intravenös oder intramuskulär anwenden). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nicht empfohlen bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III-IV (Vorsicht bei NYHA I-II), Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung/terminaler Niereninsuffizienz, Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Vorsicht bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung), sowie bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen oder bei schwerer Magen- oder Darmerkrankung mit Gastroparese. Vorsicht bei Patienten mit bestehender oder vorangegangener Erkrankung der Bauchspeicheldrüse; Patienten über charakteristische Symptome aufklären, bei Verdacht auf Pankreatitis Saxenda® absetzen. Cholelithiasis und Cholezystitis wurden berichtet, Patienten aufklären. Vorsicht bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankung. Herzfrequenz überprüfen, bei klinisch relevanter, anhaltender Ruhepuls-Erhöhung Saxenda® absetzen. Patienten auf das Risiko einer Dehydrierung hinweisen, Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen. Bei Patienten mit Diabetes ggf. Diabetesmedikation anpassen; Saxenda® ist kein Ersatz für Insulin, bei Patienten mit bestehender Insulintherapie wurde Saxenda® nicht untersucht. Saxenda® soll während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Obstipation; häufig: Hypoglykämiesymptome (ohne bestätigende Blutzuckermessung), Schlaflosigkeit, Schwindel, Geschmacksstörung, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, Oberbauchschmerzen, Flatulenz, Aufstoßen, abdominelles Spannungsgefühl, Cholelithiasis, Reaktionen an der Injektionsstelle, Asthenie, Erschöpfung; gelegentlich: Dehydrierung, Tachykardie, Pankreatitis, Cholezystitis, allergische Reaktionen (wie z. B. Hautausschlag), Unwohlsein; selten: Anaphylaxie, akutes Nierenversagen, Beeinträchtigung der Nierenfunktion. **Verschreibungspflichtig.**

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark.

Stand: März 2015

702650