

GLP-1- Rezeptoragonisten zur Gewichtsabnahme- eine Option bei PCOS?

HINTERGRUND

GLP-1- Rezeptoragonisten (Glucagon- like peptide 1 receptor agonists) werden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und seit kurzem auch zur Gewichtsreduktion bei adipösen Patient:innen eingesetzt. Hierfür muss laut Zulassung ein BMI von 30 kg/m² oder ein BMI von 27 kg/m² in Kombination mit einer zusätzlichen gewichtsassoziierten Komorbidität wie Prädiabetes, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder obstruktive Schlafapnoe vorliegen (Cena et al., 2020). GLP- 1 wird als natürliches Sättigungshormon bezeichnet und erhöht glucoseabhängig die Insulinspiegel sowie die Insulinsensitivität und inhibiert die Glucagonsekretion. Die hypothalamischen Sättigungszentren werden stimuliert, zudem wird die Magenentleerung verlangsamt. Das Hungergefühl ist reduziert (Taha et al., 2022).

Als GLP-1- Rezeptoragonisten wurden zur Therapie des Diabetes und zur Gewichtsreduktion Liraglutid und Semaglutid untersucht. Liraglutid wird täglich, Semaglutid wöchentlich einmalig subkutan verabreicht. Das Nebenwirkungsspektrum ist vergleichbar und besteht vor allem in gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, abdominalen Schmerzen, Diarrhoe und Obstipation. Diese betreffen bis zu 30% der Patient:innen.

In den vorliegenden Studien mit unterschiedlicher Studiendauer wird ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 4-7kg bei Liraglutid und von 9-16kg bei Semaglutid beschrieben (Astrup, O'Neill, Wilding, Pi-Sunyer). In allen durchgeführten Studien wurde die Einnahme der Medikamente mit einer Umstellung der Ernährung und einem Bewegungskonzept kombiniert.

In der gynäkologischen Endokrinologie könnten die GLP-1- Rezeptoragonisten zur Gewichtsabnahme bei Patientinnen mit Kinderwunsch, in der Menopause oder bei Patientinnen mit PCOS und Übergewicht eingesetzt werden.

In einer Meta- Analyse mit sieben randomisierten Studien zeigte sich bei 172 PCOS- Patientinnen unter Liraglutid eine Reduktion des BMI um 1.65 kg/m² nach drei Monaten (Niafar et al., 2016). Die Testosteronkonzentration war im Vergleich zum Ausgangswert ebenso niedriger, über die Insulinsensitivität konnte aufgrund der Heterogenität der Studien keine Aussage getroffen werden.

Eine weitere Meta- Analyse verglich die Wirkung von Liraglutid mit Metformin bei Frauen mit PCOS (Han et al., 2016). Liraglutid war Metformin im Hinblick auf die Reduktion des BMI und des Bauchumfangs überlegen. Vergleichbare Effekte zeigten sich bei der Häufigkeit der menstruellen Blutung, der gemessenen Androgene, der Lipidwerte und des Blutdrucks.

Elkind- Hirsch et al. veröffentlichten im August 2022 eine randomisierte, placebo- kontrollierte Phase-3-Studie zum Effekt von Liraglutid auf das Gewicht, die „Body composition“, und metabolische Parameter bei Patientinnen mit Adipositas und PCOS (Elkind- Hirsch et al., 2022). Prämenopausale Frauen mit PCOS, diagnostiziert mit den NIH-Kriterien, und mit einem BMI>30 kg/m² ohne Diabetes mellitus erhielten entweder 3mg Liraglutid (n= 55) oder Placebo (n=27) einmal täglich für 32 Wochen, kombiniert mit Maßnahmen zur Modifikation des Lebensstils. Vor Beginn und nach 32 Wochen wurden das Gewicht, die „Body composition“ (Dexa-Scan), die Sexualsteroiden, der freie Androgenindex, der HOMA-Index und die Lipide überprüft und ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Primäre Endpunkte waren die Änderung des Körpergewichts, des freien Androgenindex und die Erfassung der Medikamentensicherheit.

Der durchschnittliche Gewichtsverlust unter Einnahme von Liraglutid lag bei 5.7% und in der Placebogruppe bei 1.4%. Es zeigte sich in der Gruppe mit Liraglutid bei 57% der Patientinnen ein Gewichtsverlust von mehr als 5%, wohingegen dieser Effekt nur bei 22% der Patientinnen in der Placebogruppe messbar war (p=0.009). Der freie Androgenindex war in der Liraglutid- Gruppe nach 32 Wochen signifikant niedriger, wohingegen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant häufiger regelmäßige monatliche Blutungen auftraten. Metabolische Laborwerte und die oralen Glucosetoleranztests verbesserten sich mit Liraglutid im Vergleich zu Placebo deutlich. Typische Nebenwirkungen waren gastrointestinale Symptome bei 58.2% der Patientinnen mit Studienmedikation und bei 18.5% in der Placebogruppe. Hautreaktionen an der Injektionsstelle traten lediglich unter der Studienmedikation und nicht unter Placebo auf.

KOMMENTAR

Nach 32 Wochen konnten gute metabolische Effekte und ein signifikant größerer Gewichtsverlust unter Liraglutid gemessen werden. Dieser Zeitraum ist für eine Aussage für eine langfristige, nachhaltige Wirkung des Medikaments noch nicht ausreichend, da ein Großteil der Patientinnen mit Adipositas unter gewichtsregulierenden Maßnahmen zwar Gewicht verliert, dieses dann aber nicht stabilisieren kann. In einer Studie von Rubino et al. (2022) mit einem weiteren GLP-1- Rezeptoragonisten Semaglutid erhielten alle Patient:innen 20 Wochen das Prüfmedikament zur Gewichtsreduktion. Eine Gruppe (n=520) wurde weiterhin mit Semaglutid behandelt, die andere Gruppe (n=250)

erhielt für weitere 20 Wochen ein Placebo. Nach der ersten Phase wurde ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 11% gemessen. Unter der kontinuierlichen Verabreichung von Semaglutid zeigte sich ein Gewichtsverlust von weiteren 8 Prozent, wohingegen die Placebogruppe in der zweiten Studienphase um 7 % an Gewicht zunahm.

Gastrointestinale Nebenwirkungen führten zu einer hohen drop out Rate und sind insgesamt oft der Grund dafür, das Medikament abzusetzen. Die derzeit hohen Kosten, die meist nicht von den Krankenkassen übernommen werden, sind ein weiterer Grund, weshalb die Therapie nicht fortgeführt wird.

Die Beobachtungsdauer von 32 Wochen erlaubt keine Langzeitaussage über die Entwicklung der Hyperandrogenämie und der damit verbundenen Symptome wie Hirsutismus.

FAZIT

Liraglutid als GLP-1- Rezeptoragonist ist ein vielversprechendes Medikament zur Gewichtsreduktion bei adipösen Personen, insbesondere auch bei übergewichtigen Frauen mit PCOS. Die Kombination mit Ernährungs- und Bewegungsprogrammen ist allerdings zwingend erforderlich, um einen guten Effekt zu erreichen und beizubehalten.

Für eine nachhaltige langfristige Gewichtsabnahme und Stabilisierung des erreichten Körpergewichts und die Reduktion der Hyperandrogenämie bei PCOS sind längere Beobachtungszeiträume erforderlich, um eine Aussage über die Wirksamkeit von Liraglutid zu machen. Die Anwendung wird durch die Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch problematisch (Jensterle et al. 2022).

LITERATUR

Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists.

Cena H, Chiovato L, Nappi RE.

J Clin Endocrinol Metab. 2020 Aug 1;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285.

Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean MEJ, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rossner S, et al. 2011 Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide.

Int J Obes. 2012;366(36):843–54.

O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, Carson CG, Jepsen CH, Kabisch M, Wilding JPH.

Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, doseranging, phase 2 trial.

Lancet. 2018;392:637–49.

Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, et al.

Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity.

N Engl J Med. 2021;384:989–1002.

Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: A Medication for Obesity Management.

Taha MB, et al.

Curr Atheroscler Rep. 2022. 24:643–654

A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries.

Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N.

Arch Gynecol Obstet. 2016 Mar;293(3):509-15. doi: 10.1007/s00404-015-3976-7. Epub 2015 Dec 10.

GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis.

Han Y, Li Y, He B.

Reprod Biomed Online. 2019 Aug;39(2):332-342. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.017. Epub 2019 Apr 25.

Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study.

Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Stormont J, Bellanger D.

Fertil Steril. 2022 Aug;118(2):371-381. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.027. Epub 2022 Jun 13.

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DCW, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management.

N Engl J Med. 2015;373:11–22.

Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial.

Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators.

JAMA. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619.

AUTOR | KONTAKT

PD Dr. med. Bettina Böttcher, MA

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstrasse 35, A- 6020 Innsbruck | bettina.boettcher@i-med.ac.at