

Liraglutid: ein weiteres Antidiabetikum, das die kardiovaskuläre Prognose bei Typ-2-Diabetikern verbessert?

Liraglutid gehört zu den Inkretinmimetika. Sie sind strukturelle Analoge der Inkretine (Glucagon-like peptide-1 = GLP) und binden an den GLP-1-Rezeptor. Dadurch werden verschiedene antidiabetische Effekte induziert, u.a. eine Steigerung der glukoseabhängigen Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas, eine Verzögerung der Magenentleerung sowie eine Hemmung des Appetits mit konsekutiver Gewichtsabnahme (1). Liraglutid (Victoza[®]) wurde im Juli 2009 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Behandlung des Typ-2-Diabetes in Kombination mit oralen Antidiabetika zugelassen. Es ist kein orales Antidiabetikum, sondern wird einmal täglich s.c. injiziert. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind häufig: etwa 20% der Anwender klagen über Übelkeit und etwa 10% über Durchfall. Der anfängliche Verdacht, dass vermehrt Pankreasentzündungen und auch Pankreaskarzinome ausgelöst werden, gilt mittlerweile als ausgeräumt (2). Bislang war nicht nachgewiesen, dass Liraglutid (Tagestherapiekosten ca. 4 €) neben einer Senkung des Blutzuckers und Gewichts auch einen positiven Effekt auf "harte klinische Endpunkte" hat, beispielsweise kardiovaskuläre Ereignisse.

Jetzt wurde im N. Engl. J. Med. die LEADER-Studie publiziert, bei der eine positive Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte nachgewiesen werden konnte (3). In diese vom Hersteller Novo Nordisk und den National Institutes of Health finanzierte multizentrische, plazebokontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie wurden zwischen September 2010 bis April 2012 insgesamt 9.340 Patienten eingeschlossen – an 410 Zentren in 32 Ländern. Die durchschnittliche Zahl pro Zentrum betrug 22.

Eingeschlossen wurden Typ-2-Diabetiker mit einem HbA1c $\geq 7,0\%$ mit und ohne antidiabetische Vorbehandlung. Außerdem musste eine kardiovaskuläre Krankheit vorliegen (*Hochrisikogruppe*: ≥ 50 Jahre plus Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder Gefäßintervention, bildgebend nachgewiesene KHK, zerebrale oder periphere AVK, chronische Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-III) oder chronische Niereninsuffizienz (eGFR: $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u.a.) oder mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor (*Risikogruppe*: ≥ 60 Jahre plus Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Hypertonie und Linksherzhypertrophie, systolische oder diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, pathologischer Knöchel-Arm Index 0,9).

Ausgeschlossen waren u.a. Patienten mit: Typ-1-Diabetes, Calcitoninspiegel $\geq 50 \text{ ng/l}$ (um ein medulläres Schilddrüsenkarzinom auszuschließen), Vorbehandlung mit einem GLP-1-Agonisten oder DPP-4-Hemmer, diabetische Stoffwechsellage oder akutes koronares oder neurologisches

Ereignis innerhalb von zwei Wochen zuvor, dekompensierte Herzinsuffizienz, Malignom, (Familien-)Anamnese mit multipler endokriner Neoplasie Typ 2 oder medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Nach einer zweiwöchigen Placebo-Run-in-Phase zur individuellen Testung der Praktikabilität und Adhärenz zu dem Injektionssystem erfolgte eine 1:1-Randomisierung zu Liraglutid oder Placebo. Die vorbestehende Basis-Diabetestherapie durfte beibehalten werden. In der Interventionsgruppe (n = 4.668) erhielten die Patienten 1,8 mg Liraglutid (oder die maximal tolerierte Dosis), in der Kontrollgruppe (n = 4.672) Placebo als einmal tägliche Injektion. Patienten, die im Studienverlauf über dem angestrebten HbA1c-Wert von $\leq 7\%$ lagen, durften nach Ermessen der behandelnden Ärztinnen/Ärzte zusätzliche Antidiabetika erhalten mit Ausnahme von GLP-1-Rezeptor-Agonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid (ein Analogon des Amylins, das die postprandiale Glukagonsekretion hemmt). Die geplante Exposition mit der Studienmedikation betrug minimal 42 Monate, maximal 60 Monate.

Primärer Studienendpunkt war der Zeitpunkt bis zum Auftreten eines kombinierten Endpunkts, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Time-to-event analysis). Weitere prädefinierte Endpunkte waren kombiniert aus verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen und Interventionen und aus renalen und retinalen Schädigungen, sowie bösartige Neubildungen und Pankreatitis sowie Tod aus allen Ursachen.

Ergebnisse: Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht in ihrem Grundrisiko: 64% waren Männer, das mittlere Alter betrug 64,2 Jahre, der BMI $32,5 \text{ kg/m}^2$ und 72,4% hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion (Stadium ≥ 3). Bei 81,3% lag eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor (Hochrisikogruppe). Die Diabetesdauer betrug durchschnittlich 12,8 Jahre und der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn 8,7%. Die Patienten waren also hinsichtlich des Diabetes nicht sonderlich gut behandelt. 92% nahmen Antihypertensiva ein und 76% ein Statin.

96,8% der Studienteilnehmer absolvierten alle geplanten Visiten oder erreichten einen primären Endpunkt. Die mediane Behandlungszeit betrug 3,5 Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit 3,8 Jahre. Die "Drop-Out-Rate" war sehr gering (3% im Liraglutid- und 3,4% im Placebo-Arm).

Den primären Endpunkt erreichten in der Liraglutid-Gruppe 608 (13%) und in der Placebo-Gruppe 694 Patienten (14,9%). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 13% (Hazard Ratio = HR: 0,87; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,78-0,97; p 0,001 für Nichtunterlegenheit und p = 0,01 für Überlegenheit). In den Kaplan-Meier-Kurven nahm mit zunehmender Zeit der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu. Die Number needed to treat (NNT), um ein Ereignis in drei Jahren zu verhindern, beträgt 66 für den primären Endpunkt und 98 für den Endpunkt Tod aus allen Ursachen. Der positive Effekt durch Liraglutid kam überwiegend durch eine Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle zustande (4,7% vs. 6,0%; HR: 0,78; CI: 0,66-0,93). Die Häufigkeit von Myokardinfarkten (6,3% vs. 7,3%) und Schlaganfällen (3,7% vs. 4,3%) war etwas, aber nicht signifikant niedriger in der Liraglutid-Gruppe.

In den meisten Subgruppen zeigte sich ein ähnlicher Effekt. Unerklärte und bedenkenswerte Ausnahmen waren jedoch die nordamerikanischen Patienten (ein Drittel aller Patienten; HR: 1,0), Patienten mit einem BMI ≤ 30 (HR: 0,96), Patienten ohne manifeste Gefäßerkrankung (HR: 1,2),

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HR: 0,94) und Patienten mit mehr als einem oralem Antidiabetikum zu Beginn der Studie (HR: 0,95). Von Liraglutid scheinen besonders Patienten mit einer eGFR 60 ml/min (HR: 0,69) zu profitieren, während Patienten mit einer besseren Nierenfunktion wenig Nutzen hatten (HR: 0,94). Da einige Antidiabetika bei Herzinsuffizienz problematisch sind, erscheint auch die Beobachtung wichtig, dass in der Liraglutid-Gruppe etwas weniger (nicht signifikant) Patienten wegen einer Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden mussten.

Im Liraglutid-Arm nahm das Körpergewicht im Mittel um 2,3 kg stärker ab als in der Kontroll-Gruppe (CI: 2,5-2,0), wobei dies in den ersten 6 Monaten eintrat; danach liefen die Kurven parallel. Auch der systolische Blutdruck wurde mit 1,2 mmHg (CI: 1,9-0,5) etwas stärker reduziert. Der diastolische Blutdruck stieg in der Liraglutidgruppe leicht an (+0,6 mmHg), ebenso die Herzfrequenz (+3/min).

Auch der kombinierte Endpunkt mit mikrovaskulären Ereignissen trat unter Liraglutid seltener auf (HR: 0,84; CI: 0,73-0,97), besonders wegen selteneren Nierenkomplikationen (1,5 vs. 1,9 Ereignisse/100 Patientenjahre). Die Inzidenz von Retinopathie war dagegen mit Liraglutid leicht erhöht (0,6 vs. 0,5 Ereignisse/100 Patientenjahre). In der Liraglutid-Gruppe musste auch weniger häufig die Therapie gesteigert werden, sowohl die Antidiabetika als auch die mit Lipidsenkern und mit Diuretika.

Unter Liraglutid wurde bei 62,3% der Patienten und Plazebo bei 60,8% eine Nebenwirkung registriert, überwiegend Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Bei 9,5% bzw. 7,3% musste wegen der Nebenwirkung die Studienmedikation dauerhaft abgesetzt werden. Akute Pankreatitiden kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor (0,4% vs. 0,5%). Eine gesicherte Hypoglykämie trat bei 43,7% bzw. 45,6% auf, aber lebensbedrohliche Hypoglykämien waren selten (2,4% vs. 3,3%).

Auffällig ist allerdings die Beobachtung, dass benigne (3,6% vs. 3,1%) und maligne (6,3% vs. 6,0%) Neubildungen in der Liraglutid-Gruppe gering, aber nicht-signifikant häufiger waren. Erneut traten Pankreaskarzinome häufiger auf (13 unter Liraglutid, 5 unter Plazebo). Dagegen wurde bei weniger Patienten ein Prostatakarzinom (26 vs. 47) oder eine Leukämie (5 vs. 14) diagnostiziert. Die Fallzahlen sind jedoch gering und die p-Werte > 0,05, sodass es sich um Zufälle handeln kann.

In einem begleitenden Editorial weisen Ingelfinger und Rosen (4) darauf hin, dass es sich bei LEADER um eine der größten Nachbeobachtungsstudien in den letzten Jahren bei Typ-2-Diabetes handelt und dass sich in dieser, wie in der EMPA-REG OUTCOME-Studie mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin (5) positive Effekte auch auf harte klinische Endpunkte bei Typ-2-Diabetes gezeigt haben. Sie diskutieren die Diskrepanz zu anderen neuen oralen Antidiabetika – teilweise aus den gleichen Wirkstoffgruppen – bei denen in Studien kein positiver Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität nachzuweisen war. Die Selektion der Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien) könnte eine Rolle gespielt haben. So war der Ausgangswert des HbA1c mit im Mittel 8,7% in der LEADER-Studie höher als in vielen ähnlichen Studien. Letztlich finden sie jedoch keinen Bias oder verfälschende Faktoren (confounder), durch die die positiven Ergebnisse erklärt werden könnten. Sie schließen ihre Bewertung mit dem Satz: “We are left with differences that appear encouraging, yet are not a “home run” (im Baseball ein großes, Punkte zählendes Ereignis, Anm. d. Red.) with regard to the management of diabetes”.

Fazit: Nach dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin fand sich auch bei Behandlung von Patienten mit Diabetes Typ 2 mit dem Inkretinmimetikum Liraglutid eine etwas bessere kardiovaskuläre Prognose. Die NNT beträgt 66, um ein kardiovaskuläres Ereignis in drei Jahren zu verhindern. Dieser positive Effekt auf klinische Endpunkte ist bei anderen Wirkstoffen aus der Gruppe der Inkretinmimetika bislang nicht nachgewiesen worden. Auch die diskrepanten Ergebnisse in einigen Subgruppen, z.B. kein Nutzen in der nordamerikanischen Kohorte oder bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 kg/m² sowie die erneut etwas häufiger festgestellten Pankreaskarzinome zeigen, dass unser Wissen zu Wirksamkeit und Risiken noch sehr begrenzt ist.

Literatur

1. AMB 2007, **41**, 50. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2013, **47**, 72. [Link zur Quelle](#)
3. Marso, S.P., et al. (LEADER = **L**iraglutide **E**ffect and **A**ction in **D**iabetes: **E**valuation of cardiovascular outcome **R**esults): N. Engl. J. Med. 2016,**375**, 311. [Link zur Quelle](#)
4. Ingelfinger, J.R., und Rosen, C.J.: N. Engl. J. Med. 2016, **375**, 380. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2015, **49**, 82. [Link zur Quelle](#)