

LEADER-Studie

Liraglutide senkt kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ 2 Diabetes

GLP-1 Rezeptoragonisten (GLP-1 RA) oder GLP-1 Analoga sind seit einigen Jahren auf dem Markt und können gemäss den Richtlinien der Fachgesellschaften bereits als Zweitlinientherapie nach Metformin beim Typ 2 Diabetes eingesetzt werden. Ihre blutzucker- und gewichtssenkenden Effekte wurden in randomisierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen (1, 2). Unklar war aber bisher, ob sie auch die kardiovaskulären Komplikationen des Typ 2 Diabetes günstig beeinflussen, zumal in der ELIXA-Studie die Therapie mit Lixisenatid die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht senkte (3). Mit Spannung hat man deshalb auf die Bekanntgabe der Resultate der LEADER-Studie am amerikanischen Diabeteskongress gewartet und die über 5000 in New Orleans anwesenden Diabetes-experten haben applaudiert, als die Studienleiter den auch für sie überraschend deutlich positiven kardiovaskulären Benefit einer Therapie mit Liraglutide (Victoza®) zeigen konnten.

In der 2010 initiierten LEADER-Studie (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) wurde bei 9340 Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko die Langzeitwirkung und die kardiovaskuläre Sicherheit von Liraglutide untersucht (4). Die Studienteilnehmer wurden dabei zusätzlich zu einer Standardtherapie entweder mit Liraglutide oder mit Placebo randomisiert behandelt.

Diesemultizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde an insgesamt 410 Orten in 32 Ländern durchgeführt. Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich aus den Ereignissen kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall zusammen. Die primäre Hypothese war, dass Liraglutide der Placebobehandlung nicht unterlegen ist.

Primärer Endpunkt erreicht

Nach einem mittleren Follow-up von 3.8 Jahren erreichten signifikant weniger Patienten in der Liraglutidegruppe den primären Endpunkt (608 von 4668 Patienten oder 13.0%) als in der Placebogruppe (694 von 4672 Patienten oder 14.9%) (Abb. 1).

Die Hazard Ratio betrug damit 0.87; 95% Konfidenzintervall 0.78 bis 0.97; $p < 0.0001$ für Nichtunterlegenheit, $p = 0.01$ für Überlegenheit. In der Liraglutidegruppe starben weniger Patienten infolge kardiovaskulärer Ursachen als in der Placebogruppe (4.7% vs. 6.0%); HR 0.78; 0.66 bis 0.93; $p = 0.007$. Eine Analyse der 3 Major Adverse Cardiac Events (MACE) ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

Ebenso war die Gesamtmortalitätsrate in der Liraglutidegruppe geringer als in der Placebogruppe (8.2% vs. 9.6%; HR 0.85, 0.74–0.97; $p = 0.02$). Dazu trug insbesondere die im Vergleich zu Placebo signifikant tiefere (22%) Rate kardiovaskulär bedingter Todesfälle. Die Anzahl nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz waren dagegen nicht signifikant niedriger bei den mit Liraglutide behandelten Patienten.

Die Number Needed to Treat (NNT) um ein MACE, einen kardiovaskulären Tod oder die Gesamtmortalität im Verlauf von 3 Jahren zu verhindern ist in Abbildung 3 dargestellt.

Auch hinsichtlich der Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte war Liraglutide überlegen: Das relative Risiko für renale Ereignisse (d.h. Auftreten einer Mikroalbuminurie, Verdopplung des Serumkreatinins oder Tod wegen Niereninsuffizienz) war um 22% tiefer als in der Placebogruppe.

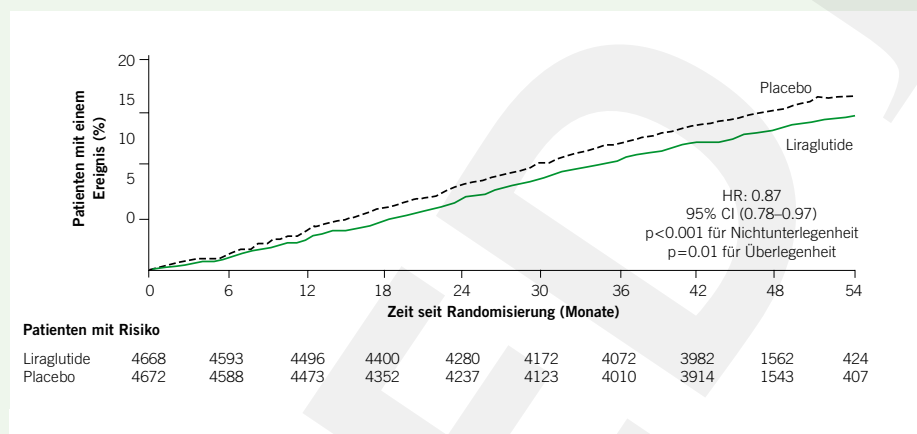


Abb. 1: Primärer Outcome Liraglutide vs Placebo

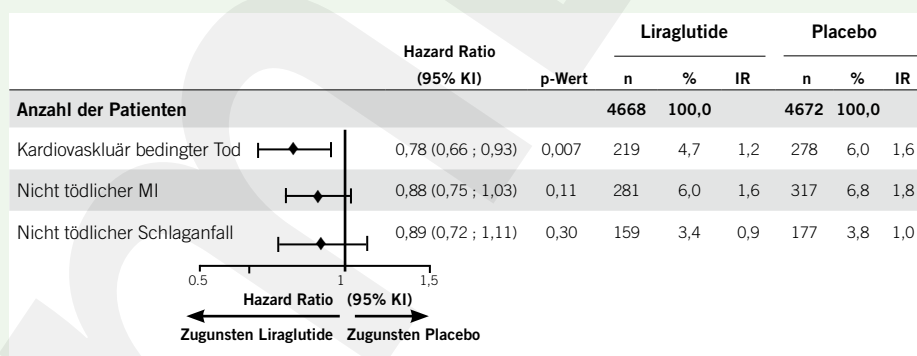


Abb. 2: Analyse der drei Komponenten des primären Endpunktes

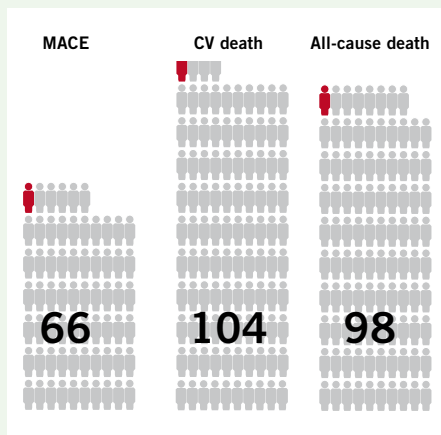


Abb. 3: Number Needed to Treat (NNT), um ein kardiovaskuläres Ereignis oder einen Todesfall während 3 Jahren zu verhindern

Signifikante Gewichtsabnahme unter Liraglutide

Die Behandlung mit Liraglutide führte zu dem zu einer (aufgrund bisheriger Studien) erwarteten dauerhaften Gewichtsabnahme (Abb. 4). Dieser Effekt ist unter anderem auf eine Aktivierung des GLP-1-Rezeptors im Sättigungszentrum durch Liraglutide zurückzuführen.

Zudem hatten die mit Liraglutide behandelten Patienten weniger Hypoglykämien als die Patienten in der Kontroll-(Placebo-)gruppe was darauf zurückzuführen ist, dass letztere häufiger Insulin benötigten, um das im Studienprotokoll definierte HbA1c-Ziel zu erreichen. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, waren gastrointestinale Probleme. Pankreatitiden traten bei den mit Liraglutide behan-

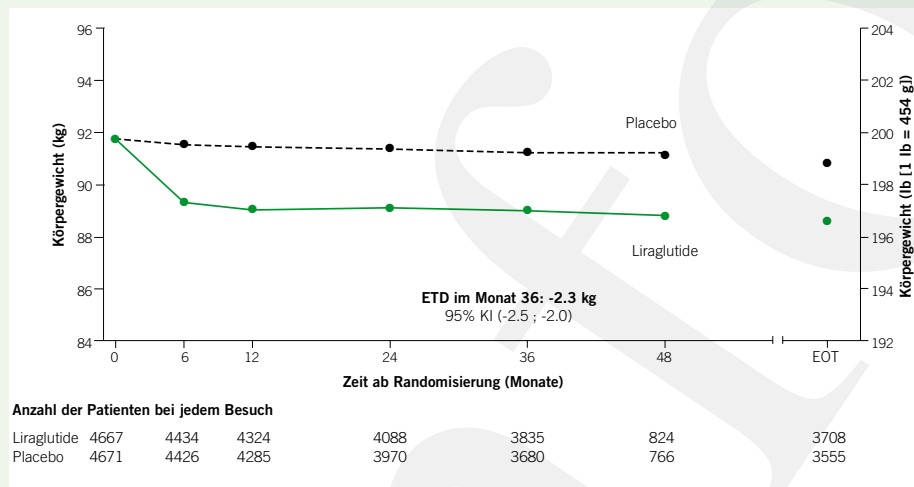


Abb. 4: Gewichtsabnahme unter Liraglutide

delten Patienten nicht häufiger auf, hingegen fanden sich häufiger Gallensteine (3.1% vs 1.9%, $p < 0.001$). Die Inzidenz an Pankreas-karzinomen war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen (13 Patienten in der Liraglutide- vs. 5 in der Placebogruppe). Bemerkenswert ist die hohe Konsistenz der Ergebnisse: Bei allen Unterpunkten des primären Endpunkts, aber auch bei allen sekundären Endpunkten, schnitt Liraglutide besser ab als Placebo, auch wenn die Ereignisraten teilweise zu klein waren, um Signifikanz zu erreichen. Selbst bei der Gesamt mortalität wurde eine signifikante 15%ige Reduktion erreicht ($p = 0,02$). Ausserdem ergab die Subgruppenanalyse keinen Anhaltspunkt, dass es eine Patientengruppe geben könnte, die nicht von dem GLP1-Analogen profitiert.

Fazit für die Praxis

- Die Resultate der LEADER-Studie entsprechen den Ergebnissen mit dem SGLT 2-Inhibitor Empagliflozin in der EMPA-REG Outcome-Studie, die wegen ihres günstigen klinischen Outcomes grosse Beachtung in der Praxis erhalten hat.
- Damit steht für die Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko eine weitere Substanz zur Verfügung, die neben der antihyperglykämischen Wirkung eine signifikante Reduktion nicht nur der kardiovaskulären Ereignisse (3-Punkt MACE) und der kardiovaskulären Mortalität (22%), sondern auch das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant senkt.
- Darüber hinaus wurde das Risiko der Progression einer Nephropathie um 22% gesenkt.
- Das Sicherheitsprofil von Liraglutide in der LEADER-Studie entsprach dem bereits in anderen Studien gezeigten Profil.

Literatur:

- Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the mode of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:203-16
- Du Q, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Han P. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2014; 31:1182-95
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-57
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 doi:10.1056/NEJMoa1603827
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117-2128

Kurz-Fachinformation zu Victoza® siehe Anzeige auf Seite 40.

IMPRESSUM

Bericht: Prof. Dr. med. Giatgen A. Spinas
Direktor Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich

Redaktion: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Unterstützt von: **Novo Nordisk Pharma AG**, Küsnacht

© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach